6+
Diana Narvaez

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

CSA674112

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 09 140797

54. TÍTULO: **"COMPUESTOS QUÍMICOS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A01N 43/50**

71. SOLICITANTE **GLAXOSMITHKLINE LLC**

DOMICILIO: PHILADELPHIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. - 9 DIC. 2009

(FORMA P 10).

por Excel
2010

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-140797- -00000-0000
Fecha: 2009-12-09 16:19:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 708

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **GLAXOSMITHKLINE LLC** Dirección: One Franklin Plaza 200 North 16th Street Philadelphia, PA 19102, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Philadelphia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: PEAT, Andrew, James; SEBAHAR, Paul, Richard; YOUNGMAN, Michael; CHONG, Pek, Yoke y ZHANG, Huichang. Dirección: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five More Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/065865 Fecha: 05/06/08

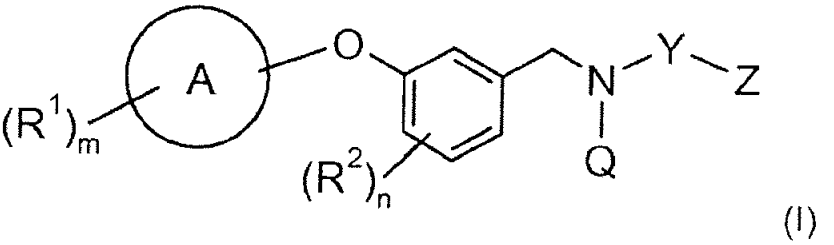
Publicación Internacional No. WO 2008/154271 A1 Fecha: 18/12/08

(6) Título (54) "COMPUESTOS QUÍMICOS" (F. 773)

(7) Clasificación Internacional (51) A01N 43/50

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	06/06/07	60/942,266

(9) Comprobante de Pago No. 09-82,233 **Fecha:** Noviembre 3 de 2009



(I)

M A R C A	Cls	Tipo	T I T U L A R	Certfi.	Vigencia	No.	Rd/cion	Estado Signo
WO	9	N		63941	15/03/1982	92	63941	CONCESION
QUESTA LORET	9	N	DISCOS DAGO DARIO GOMEZ Y	184343	27/02/2006	95	50052	CONCESION
WO	9	N	VEB FILMFABRIK WOLFEN		01/01/1900	92	285503	SIN ESTADO
QUESTA PALMA SORIANO	9	N	DISCOS FUENTES EDIMUSICA	366922	10/11/2018	08	44072	CONCESION
WO	9	N	VEB FILMFABRIK WOLFEN		01/01/1900	92	285509	SIN ESTADO
WO	9	N	VEB FILMFABRIK WOLFEN		01/01/1900	92	285512	SIN ESTADO
WO	9	N	VEB FILMFABRIK WOLFEN	40747	04/11/1977	92	135987	CONCESION
WO	9	N	VEB FILMFABRIK WOLFEN	40751	04/11/1977	92	135987	CONCESION
WO COLOR	9	N	VEB FILMFABRIK WOLFEN		01/01/1900	92	285514	SIN ESTADO
RHOCOLOR	9	N	VEB FILMFABRIK WOLFEN	41049	16/12/1977	92	135987	CONCESION
QUESTA RITMO LATINO	9	N	MUSICA TALENTO & MERCADEO	175006	31/03/2015	94	56317	CONCESION
QUESTA SOL CARIBE	9	N	CARRENO JIMENEZ GERMAN	275931	30/09/2013	02	98244	CONCESION
QUESTA SON DE FIESTA	9	N	GERMAN CARRE=O JIMENEZ	318642	07/07/2016	05	124937	CONCESION
QUESTAS FIN DE A=O	9	N	ALDEIRO SAENZ ORTIZ	354106	30/04/2018	07	70368	CONCESION
QUIDEA RECORDS INTERNACIONAL (LA EXPRE	9	M	DIMUSANDI	178432	08/08/2005	95	10092	CONCESION
THO COMPLETE	9	M	JOHNSON & JOHNSON	210069	22/07/2008	97	75926	CONCESION
THO LECTEUR	9	N		69122	12/06/1984	92	69122	CONCESION
THOFLUOR	9	N	GEC ALSTHOM T&D SA	122516	07/12/2003	92	246986	CONCESION
RRIS GRAPHICS	9	N	HARRIS CORPORATION	126482	06/12/1993	92	248808	CONCESION
AGINOPOLIS	9	N	MICROSOFT CORPORATION	176463	30/06/2005	95	7557	CONCESION
RECIO AMIGO	9	N	SONY DMG MUSIC ENTERTAINM	176839	14/07/2015	95	11231	CONCESION
	9	N	SOLDADURAS WEST ARCO LTDA	164754	28/09/2014	94	20507	CONCESION
)E IMAGING STEREO	9	N	KAISHA CANON KABUSHIKI	168480	28/09/2004	94	22431	CONCESION
GRANCE IMAGINEERING	9	N	HAARMANN & REIMER GMGH	230242	19/12/2010	00	12174	CONCESION
1	9	N	METRO-GOLDWYN-MAYER LION	273738	29/08/2013	03	11506	CONCESION
MAGEDDON	9	N	WORLD WRESTLING FEDERATIO	254373	17/09/2012	02	11413	CONCESION
QUE NUNCA IMAGGINO POSIBLE	9	N	MOTOROLA INC.	219585	18/08/2009	96	33423	CONCESION
TTY IMAGES	9	N	GETTY IMAGES (UK) LTD.	212902	28/09/2018	98	21910	CONCESION
AGINECARD	9	N	INFORMIX SOFTWARE, INC.	193053	22/01/2007	96	36477	CONCESION
IGOS DEL SOL	9	N	COMPANIA COLOMBIANA DE DI	193393	28/01/2007	96	37776	CONCESION
SHARPER IMAGE	9	M	AYUDI PIMIENTA ROQUE FARI			95	38958	SIN ESTADO
TAG IMAGING	9	M	GRETAG IMAGING AG	187877	29/05/2006	93	423646	CONCESION
IMAGINE SEARCH	9	M	IMAGINE LTDA	232450	25/01/2011	00	34135	CONCESION
IMAGINE FORMS	9	M	IMAGINE LTDA	232451	25/01/2011	00	34136	CONCESION
I IMAGINE INDEX	9	M	IMAGINE LTDA	232455	25/01/2011	00	34140	CONCESION
IMAGINE FLOW	9	M	IMAGINE LTDA	232456	25/01/2011	00	34141	CONCESION
AGERUNNER	9	N	KAISHA CANON KABUSHIKI			99	45512	NEGACION
AGECLASS	9	N	KAISHA CANON KABUSHIKI			99	50990	NEGACION
ERGIA	9	M	TELEFUNICA, S.A.	237000	19/06/2011	00	44306	CONCESION
ERGIA	9	M	TELEFUNICA, S.A.	236998	19/06/2011	00	44311	CONCESION
ST IMAGINE	9	M	LEGO JURIS A/S	216870	26/03/2009	98	58031	CONCESION
AGEPROGRAF	9	M	CANON KABUSHIKI KAISHA	284780	30/07/2014	02	58856	CONCESION
MIGO	9	M	DIPSA MARCAS, S.A. DE C.V			03	72004	NEGACION
EL IMAGING	9	M	INTEL CORPORATION	219950	10/08/2009	98	77526	CONCESION
ARLY ADOBE IMAGING	9	M	ADOBE SYSTEMS INCORPORATE	252408	06/05/2012	00	71243	CONCESION
OMEDICAL IMAGE	9	M	UBIQUO TELEMEDICINA S.A.S	292639	25/06/2014	03	92175	CONCESION
AL IMAGE	9	M	ROYAL TECHNOLOGIES LTDA.			03	95860	NEGACION

**********CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA ------->)

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
PBX. 326 4270 - 606 9700
TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

GLAXOSMITHKLINE LLC

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2003/035865

ANEXO (NUMERO 4)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

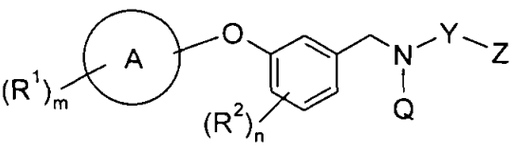
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No.° de solicitud:	(51) Int Cl: A01N 43/50
(22) Fecha de solicitud: 09-12-09	(71)Solicitante(s) **GLAXOSMITHKLINE LLC**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 32) ***Fecha*** (33) ***País*** 60/942,266 06-06-07 US	(72) Inventor(es) PEAT, Andrew, James; SEBAHAR, Paul, Richard; YOUNGMAN, Michael; CHONG, Pek, Yoke y ZHANG, Huichang.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06-01-2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: **05/06/08** No. de solicitud ***PCT/US2008/065865***	(87) Publicación internacional Fecha: **18/12/08** N° publicación: ***WO 2008/154271 A1***
(54) Titulo: **"COMPUESTOS QUIMICOS"**	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde m es 1, 2, 3 o 4;

n es 1, 2, 3 o 4;

cada R^1 es independientemente halógeno, –CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$, o $-N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$ o $-N(R^5)_2$;

A es arilo de 5 a 12 átomos de carbono o heterociclo de 5 a 12 átomos de carbono;

Q es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)-$;

Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono, R^3Het, o R^3Ar, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3-C_{12}$ Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, -

R^3Het, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$; o Z está enlazado con Q para formar un heterociclo de 4 a 14 átomos de carbono junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y con el que están unidos, y están opcionalmente sustituidos con $-C(O)OR^5$ o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, oxo, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^3 es alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

Het es heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(O)N(R^5)_2$, $-R^3S(O)_2R^5$, o halógeno; y

Ar es arilo de 4 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 09-12-09

(51) Clasificación Internacional : A01N 43/50

(71)Solicitante(s) GLAXOSMITHKLINE LLC

(72) Inventor(es) PEAT, Andrew, James; SEBAHAR, Paul, Richard; YOUNGMAN, Michael; CHONG, Pek, Yoke y ZHANG, Huichang.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/942,266	**06-06-07**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-01-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **05-06-08**
No. de solicitud ***PCT/US2008/065865***

(87) Publicación internacional
Fecha: **18-12-08**
N° publicación: ***WO 2008/154271 A1***

(54) Titulo: **"COMPUESTOS QUIMICOS"**

5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 09-12-09
(51) Clasificación Internacional : A01N 43/50

(71) Solicitante(s) GLAXOSMITHKLINE LLC

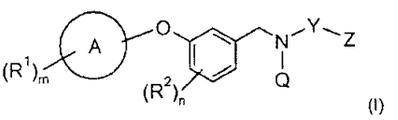
(72) Inventor(es) PEAT, Andrew, James; SEBAHAR, Paul, Richard; YOUNGMAN, Michael; CHONG, Pek, Yoke y ZHANG, Huichang.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad (31) *No. Prioridad* (32) *Fecha* (33) *País*
60/942,266 06-06-07 US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-01-2010
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 05-06-08
No. De solicitud *PCT/US2008/065865*

(87) Publicación internacional:
Fecha: 18-12-08
No. Publicación : **WO 2008/154271 A1**

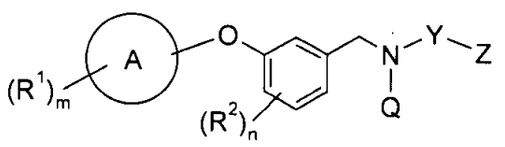


(I)

(54) Titulo: **"COMPUESTOS QUIMICOS"**

(57) Resumen:
Reivindicación número 1:

Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde m es 1, 2, 3 o 4;

n es 1, 2, 3 o 4;

cada R^1 es independientemente halógeno, –CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$, o $-N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$ o $-N(R^5)_2$;

A es arilo de 5 a 12 átomos de carbono o heterociclo de 5 a 12 átomos de carbono;

Q es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)-$;

Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono, R^3Het, o R^3Ar, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3-C_{12}$ Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$; o Z está enlazado con Q para formar un heterociclo de 4 a 14 átomos de carbono junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y con el que están unidos, y están opcionalmente sustituidos con $-C(O)OR^5$ o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, oxo, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono o alcoxil[illegible] opcionalmente sustituido con $-C(O)N(R^5)_2$, $-R^3S(O)_2R^5$, o halógeno; y

Ar es arilo de 4 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/65885

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A01N 43/50; A61K 31/415 (2008.04)
USPC - 514/396
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)
USPC: 514/396

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/235.8, 397, 563, 613, 630 (see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); GoogleScholar
Search HIV, viral, reverse transcriptase, non-nucleoside, zidovudine, abacavir, nevirapine, indinavir, atazanavir, benzophenone, phenoxy

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2005/0124683 A1 (ALEGRIA et al.) 9 June 2005 (09.06.2005) Abstract; para [0010], [0016], [0637], [0728], [0735]	1-28
Y	US 2006/0178399 A1 (NISHIZAWA et al.) 10 August 2006 (10.08.2006) para [0084]	1-28
Y	US 2006/0025480 A1 (SIMONEAU et al.) 2 February 2006 (02.02.2006) para [0011]-[0012], [0014], [0061]	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 September 2008 (29.09.2008)	07 OCT 2008

Name and mailing address of the ISA/US	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
18 December 2008 (18.12.2008)

(10) International Publication Number
WO 2008/154271 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/50 (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/065865

(22) International Filing Date: 5 June 2008 (05.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/942,266 6 June 2007 (06.06.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION** [US/US]; One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, Pennsylvania 19101 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **PEAT, Andrew, James** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **SEBAHAR, Paul, Richard** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **YOUNGMAN, Michael** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **CHONG, Pek, Yoke** [MY/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Deparmn, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **ZHANG, Huichang** [CN/US]; c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

(74) Agents: **BRINK, Robert, H.** et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

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

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

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

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

(54) Title: CHEMICAL COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to compounds that are a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and to processes for the preparation and use of the same. Specifically, the present invention includes methods of using such compounds in the treatment of human immunodeficiency virus infection.

WO 2008/154271 A1

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-11-20-611
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PARA: PCT Oficina Internacional de WIPO (Organización Mundial de Propiedad Intelectual) 34 Chemin des Colombettes 1211 Geneva 20 Suiza Fax: 011 41 22 338 8270 En la USPTO FAX: 571-273-3201	Correccion a la solicitud del PCT bajo 92bis Antes de la Fecha Limite del Mes 30
Archivo de Referencia del Solicitante PR62476WO	Solicitante SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
Solicitud Internacional No. PCT/US2008/065865	Fecha de Presentación Internacional: 5 de junio de 2009
Título: INHIBIDORES DE QUINASA IMIDAZOPIRIDINA	

Favor hacer la siguiente corrección a la Solicitud del PCT para esta solicitud antes del 5 de diciembre de 2009 fecha límite del mes 30

11 – SOLICITANTE:

era:
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

favor cambiar el nombre del solicitante al siguiente:

GLAXOSMITHKLINE LLC

Gracias,

Cordialmente,
(firma: ilegible) Fecha: 11 / 13 /2009
Kathrybn L. Coulter (Registro de los EU No. 45,889)
Agente para el Solicitante
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property Dept.
Five Moore Drive, PO Box 13398
Research Triangle Park, NC 27709
Teléfono: 919-483-2370
Email: usciprtp@gsk.com

Documentos adjuntos:
Corrección al PCT - 1 pg
Cambio de Nombre Oficial – 11 pgs
Poder PCT -3 pgs
Total Páginas = 15

COMMONWEALTH DE PENNSYLVANIA

DEPARTAMENTO DE ESTADO

27 de octubre de 2009

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LOS PRESENTES LLEGAREN, SALUDOS:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Yo, Pedro A. Cortés, Secretario del Commonwealth de Pennsylvania, por el presente certifico que la copia anterior es una copia fiel y correcta de

ARTICULOS DE DISOLUCION registrados el 27 de octubre de 2009

que aparecen en el registro en este departamento.

Secretario del Commonwealth
Pennsylvania

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he puesto mi firma y ocasionado que el Sello del Secretario de Estado sea colocado, el día y año escritos arriba.

(firma: ilegible)
Secretario del Commonwealth

Fecha Registrado: 10/27/2009
Pedro A. Cortés
Secretario del Commonwealth

DEPARTAMENTO DE ESTADO DE PENNSYLVANIA

OFICINA DE SOCIEDADES

Artículos de Disolución- Nacionales

(15 Pa.C.S.)

X Sociedad de Negocios (§ 1977)

_ Sociedad Sin Animo de Lucro (§ 5977)

Compañía de Servicios a Sociedades 168200 – 045 KCl	El documento será devuelto al Commonwealth de Pennsylvania ARTÍCULOS DE DISOLUCIÓN- NEGOCIOS 8 Página(s)

*SmithKline Beecham Corporation ha sido domesticada a Delaware y posteriormente convertida a Sociedad de Responsabilidad Limitada de Delaware bajo la ley de Delaware y Pennsylvania. En relación con estas acciones, la Sociedad está presentando Artículos de Disolución de conformidad con 15 Pa CSA .1980.

En cumplimiento con los requerimientos de las disposiciones que aplican (relacionados con artículos de disolución), la sociedad suscrita, deseando disolverse, por el presente afirma que:

1. El nombre de la sociedad es: SmithKline Beecham Corporation

2. La (a) dirección de esta oficina registrada actual de la sociedad en este Commonwealth o (b) el nombre de su oficina registrada comercial y el condado local es (el Departamento por el presente está autorizado para corregir la siguiente información para concordar con los registros del Departamento):				
(a) Número y Calle	Ciudad	Estado	Código	Condado
One Franklin Plaza	Filadelfia	Pennsylvania	PA 19102	Filadelfia
(b) Nombre del Proveedor de la Oficina Registrada Comercial			Condado	
c/o				

El estatuto por o bajo el cual fue incorporada: Ley de Sociedades de Negocios de 1988

4. La fecha de su constitución: 29 de junio de 1929

5. Los nombres y direcciones, incluyendo el número y calle, de sus directores son:

Ver Anexo 5

6. Los nombres y direcciones, incluyendo el número y calle, y los cargos oficiales de sus funcionares son:

Ver Anexo 6

7. Marque uno de los siguientes:

x La propuesta para disolverse voluntariamente fue adoptada por los accionistas o miembros según 15 Pa.C.S. § 1905 o § 5905.

__ La propuesta para disolverse voluntariamente fue adoptada por los directores y accionistas (o miembros) según 15 Pa.C.S. § 1974(a) o los directores y miembros (o accionistas) según 15 Pa.C.S. § 5974(a).

__ Opción para Sociedades Sin Animo de Lucro Unicamente: La propuesta para disolverse voluntariamente fue adoptada por la junta directiva según 15 Pa.C.S. § 5974(b).

8. Marque uno de los siguientes:

__ Todas las obligaciones de la sociedad han sido descargadas.

__ Se ha hecho una disposición adecuada para la descarga de todas las obligaciones de la sociedad.

__ Los activos de la sociedad no son suficientes para satisfacer y descargar todas sus obligaciones, y todos los activos de la sociedad han sido aplicados justa y equitativamente, en cuanto van, al pago de dichas obligaciones.

9. Marque uno de los siguientes:

__ Todos los activos restantes de la sociedad, si hubiese, han sido distribuidos según se dispone en la Ley de Sociedades de Negocios o Sin Animo de Lucro de 1988.

__ La sociedad ha decidido proceder bajo 15 Pa.C.S. Subcap. 19H o 59H (relacionada con reivindicaciones posteriores a la disolución) y cualquier activo restante de la sociedad será

distribuido según se dispone en ese subcapítulo.

Marque uno de los siguientes:

__ No hay ninguna acción o procedimiento pendiente contra la sociedad en ningún tribunal.

__ Se ha hecho una disposición adecuada para la satisfacción de cualquier juicio o decreto que pueda ser obtenido contra la sociedad en cada acción o procedimiento pendiente contra la sociedad.

11. Notificación de los procedimientos de terminación de la sociedad fue enviada por correo certificado o registrado a cada acreedor y demandante conocido de la sociedad y a cada sociedad municipal en el cual está ubicada la oficina o principal lugar de negocios registrado de la sociedad en este Commonwealth.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, la sociedad suscrita ha ocasionado que estos Artículos de Disolución sean firmados por un funcionario debidamente autorizado de la misma este día 27 de octubre de 2009

SmithKline Beecham Corporation

Nombre de la Sociedad

(firma: ilegible)

Firma

William J. Mosher, Vicepresidente & Secretario

Cargo

SmithKline Beecham Corp Anexo 5

Directores

Tipo	Persona Nombrada	Nombramiento
Director	Daniel J. Phelan One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	6 de octubre de 2008
Director	S. Mark Werner Five Moore Drive P.O. Box 13398 Research Triangle Park Durham North Carolina 27709	4 de enero de 2008
Director	Michael F. Corrigan 3 Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	31 de marzo de 2001
Director	Deirdre P. Connelly One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	13 de abril de 2009

SmithKline Beecham Corp Anexo 6

Nombramiento de Funcionarios

Tipo	Persona Nombrada	Nombramiento
Vicepresidente	Daniel J. Phelan One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	13 de abril de 2009
Vicepresidente	S. Mark Werner Five Moore Drive P.O. Box 13398 Research Triangle Park Durham North Carolina 27709	13 de abril de 2009
Vicepresidente	Michael F. Corrigan 3 Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	13 de abril de 2009
Vicepresidente & Secretario	William J. Mosher One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	15 de diciembre de 2008
Tesorero	Jan C. Lyons One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	1 de marzo de 2008
Presidente	Deirdre P. Connelly One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	13 de abril de 2009

SmithKline Beecham Corp Anexo 6

Nombramiento de Funcionarios

Tipo	Persona Nombrada	Nombramiento
Tesorero	Audrey Klijian One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	14 de octubre de 2005
Subsecretario	Arlene M. Sothern One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	14 de octubre de 2005
Subsecretario	Justin Huang One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	15 de diciembre de 2008
Subsecretario	Charles M. Kinzig Upper Merlon 709 Swedeland Road King of Prussia Pennsylvania 19406	7 de enero de 1998

El Primer Estado

YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE LA COPIA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL DEL CERTIFICADO DE CONVERSION DE UNA SOCIEDAD DE PENNSYLVANIA BAJO EL NOMBRE DE "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION" EN UNA SOCIEDAD DE DELAWARE, REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA VEINTISIETE DE OCTUBRE, A.D. DE 2009, A LAS 12:06 P.M.

UNA COPIA REGISTRADA DE ESTE CERTIFICADO HA SIDO ENVIADA AL REGISTRADOR DE ESCRITURAS DEL CONDADO DE NEW CASTLE.

4746253 8100V 090966582	Sello de la Oficina del Secretario de Delaware	(firma: ilegible) Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

Ud. Puede verificar este certificado en línea en corp.delaware.gov/authver.shtml

AUTENTICACION: 7605236
FECHA: 10-27-09

Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Sociedades
Entregado 12:06 PM 10/27/2009
REGISTRADO 12:06 PM 10/27/2009
SRV 090966582 – 4746253 ARCHIVO

ESTADO DE DELAWARE
CERTIFICADO DE CONVERSION
DE UNA SOCIEDAD QUE NO ES DE DELAWARE
EN UNA SOCIEDAD DE DELAWARE
SEGÚN LA SECCION 265 DE LA
LEY GENERAL DE SOCIEDADES DE DELAWARE

1) La jurisdicción en la que la Sociedad que No es de Delaware primero se formó es Pennsylvania.

2) La jurisdicción inmediatamente anterior al registro de este Certificado es Pennsylvania.

3) La fecha en que la primera Sociedad que No es de Delaware se formó es 06/29/1929.

4) El nombre de la Sociedad que No es de Delaware inmediatamente anterior al registro de este Certificado es SmithKline Beecham Corporation.

5) El nombre de la Sociedad según se indica en el Certificado de Constitución es SmithKline Beecham Corporation.

6) La hora y fecha de vigencia de este certificado de conversión será las 9:00 a.m. del 27 de octubre de 2009.

18

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el suscrito estando debidamente autorizado para firmar en nombre de la Sociedad que No es de Delaware que se convierte ha ejecutado este Certificado el día 27 de octubre, A.D. de 2009.

Por: (firma: ilegible)
Nombre: William J. Mosher
Cargo: Vicepresidente & Secretario

19

El Primer Estado

YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE LA COPIA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL DEL CERTIFICADO DE FORMACION DE "GLAXOSMITHKLINE LLC" REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA VEINTISIETE DE OCTUBRE, A.D. DE 2009, A LAS 12:07 P.M.

4746253 8100V 090966582	Sello de la Oficina del Secretario de Delaware	(firma: ilegible) Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado
Ud. Puede verificar este certificado en línea en corp.delaware.gov/authver.shtml		AUTENTICACION: 7605680 FECHA: 10-27-09

20

Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Sociedades
Entregado 12:06 PM 10/27/2009
REGISTRADO 12:07 PM 10/27/2009
SRV 090966589 – 4746253 ARCHIVO

CERTIFICADO DE FORMACION
DE
GLAXOSMITHKLINE LLC

El suscrito ejecuta este Certificado de Formación de GLAXOSMITHKLINE LLC (la "Sociedad") para formar una sociedad de responsabilidad limitada según la Sección 18-201 de la Ley de Sociedades de Responsabilidad Limitada de Delaware (la "Ley").

PRIMERO: El nombre de la sociedad de responsabilidad limitada es GLAXOSMITHKLINE LLC

SEGUNDO: Su oficina registrada en el Estado de Delaware está ubicada en Corporation Service Company, 2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington, Condado de New Castle, Delaware 19808.

TERCERO: GLAXOSMITHKLINE LLC será una continuación de SmithKline Beecham Corporation según la Sección 18-214 de la Ley.

CUARTO: La hora de vigencia de este Certificado de Formación será las 9:02 a.m. del 27 de octubre de 2009.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el suscrito ha ejecutado este Certificado de Formación este día 27 de octubre de 2009.

GlaxoSmithKline Holdings (Americas) Inc., Su Unico miembro,

Por: (firma: ilegible)

Michael F. Corrigan, Vicepresidente

21

PCT

PODER

El suscrito,

GLAXOSMITHKLINE LLC

Con oficina registrada en: One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102 por el presente hace, constituye y nombra a:

Alice P. Bradney	Registro No. 51,491	Karen L. Prus	Registro No. 39,337
Robert H. Brink	Registro No. 36,094	James P. Riek	Registro No. 39,009
Virginia C. Campen	Registro No. 37,092	Robert J. Smith	Registro No. 40,820
Barbara J. Carter	Registro No. 52,703	J. Michael Strickland	Registro No. 47,115
Michael M. Conger	Registro No. 43,562	Robert S. Thomas	Registro No. 52,284
Kathy Coulter	Registro No. 45,889	Dwight S. Walter	Registro No. 63,170
Bonnie Deppenbrock	Registro No. 28,209	J. Scout Young	Registro No. 45,582
Erin Kron	Registro No. 45,941	John Lemanowicz	Registro No. 37,380

todos con dirección en: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 USA, y;

Jonathan M. Dermott	Registro No. 48,608	Charles M. Kinzig	Registro No. 33,252
Dara L. Dinner	Registro No. 33,680	Sherrry Knowles	Registro No. 33,052
Wayne J. Dustman	Registro No. 33,870	Lorraine Ling	Registro No. 35,251
Jason C. Fedon	Registro No. 48,138	Andrea Lockenour	Registro No. 51,962
Duke Fitch	Registro No. 63,058	Laura K. Madden	Registro No. 48,352
Theodore R. Furman	Registro No. 30,942	William R. Majarian	Registro No. 41,173
Edward R. Gimmi	Registro No. 38,891	Tony W. Peng	Registro No. 56,115
Linda E. Hall	Registro No. 31,763	Loretta J. Sauermelch	Registro No. 37,347
William T. Han	Registro No. 34,344	Alan L. Scrivner	Registro No. 43,104
Elizabeth J. Hecht	Registro No. 41,824	Kathryn L. Sieburth	Registro No. 40,072

Grace C. Hsu	Registro No. 51,336	Nora Stein	Registro No. 36,689
James M. Kanagy	Registro No. 29,550	Jeffrey Sutton	Registro No. 34,028
James C. Kellerman	Registro No. 43,708	Gwynedd Warren	Registro No. 45,200
		Reid S. Willis	Registro No. 39,492

todos con dirección en: GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prusia, Pennsylvania 19406-0939 USA, y;

como apoderados para actuar en nombre del solicitante ante la Oficina de Patentes & Marcas de los Estados Unidos, una oficina del Tratado de Cooperación de Patentes, la Oficina Internacional del PCT o cualquier Oficina de Patentes extranjera en conexión con cualquiera y todas las solicitudes nacionales e internacionales registradas por el solicitante para hacer o recibir pagos en nombre del solicitante y para nombrar agentes o apoderados adicionales para actuar ante la Autoridad de Examen Preliminar Internacional del PCT.

Firma: (ilegible)

John L. LEMANOWICZ, Apoderado

Fecha: 11/10/09 Lugar: Durham, NC

Poder

POR ESTE PODER dado este día 9 de noviembre de 2009, GLAXOSMITHKLINE LLC, una sociedad constituida en Delaware (Registro No. 4746253) y domiciliada en: One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 USA y dirección de oficina registrada en: Corporation Service Company, 2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington, Condado de New Castle, Delaware 19808, USA (en adelante llamada "la Sociedad"), nombra a todos y cualquiera de sus Directores, Secretario y Subsecretario por el momento, y a SHERRY M. KNOWLES, MARCUS J. W. DALTON, HUGH B. DAWSON, PETER I. DOLTON, RICHARD L. EASEMAN, WENDY A. FILLER, THEODORE R. FURMAN, PETER J. GIDDINGS, EDWARD R. GIMMI, CHARLES M. KINZIG, JOHN L. LEMANOWICZ, LORRAINE B. LING, WILLIAM R. MAJARIAN, HELEN K. QUILLIN, ALAN SCRIVNER, y ARTHUR W. R. TYRRELL conjunta y separadamente para ser sus agentes y apoderados fieles y legítimos (en adelante llamados "los Apoderados"), y cada uno un "Apoderado") en nombre de la Sociedad o de lo contrario para hacer, llevar a cabo, ejercer o ejecutar o concurrir con cualquier otra persona o personas al hacer, llevar a cabo o ejercer en o para cualquier país o países o jurisdicción en cualquier parte del mundo todos o cualquiera de los siguientes poderes, actos, acciones y cosas en conexión con: patentes de invención, incluyendo extensiones a las mismas (incluyendo certificados de protección complementaria y semejantes); modelos de utilidad; derechos de diseño; diseños y todos los derechos análogos a ello y todas las solicitudes de ello, todo lo cual en adelante será llamado "Derechos de Propiedad Intelectual", es decir:

1. En cualquier país o países o jurisdicción en cualquier parte del mundo para hacer solicitudes o ocasionar que se hagan solicitudes para el otorgamiento o expedición o transferencia a la Sociedad o registro en su nombre de

Derechos de Propiedad Intelectual y tomar todos los pasos necesarios para que los mismos sean procesados, mantenidos, retirados, renovados, ejecutados, defendidos o extendidos.

2. En cuanto al acto y acción de la Sociedad firmar, sellar, entregar y ejecutar todos o cualquiera de los traspasos o aseguramientos, licencias a la Sociedad de o bajo cualquier Derecho de Propiedad Intelectual o el derecho a e interés en cualquier invención para ser el sujeto de los Derechos de Propiedad Intelectual para el propósito de traspasar y transferir completa y efectivamente y transferir los mismos en y de la Sociedad.

3. En cuanto al acto y acción de la Sociedad firmar y ejecutar todos o cualquiera de los traspasos y aceptaciones de la transferencia o traspaso de dichos derechos, e igualmente cualquier licencia, sublicencia y consentimiento de la Sociedad de o bajo cualquier Derecho de Propiedad Intelectual o el derecho a e interés en cualquier invención para ser el sujeto de los Derechos de Propiedad Intelectual para el propósito de traspasar, transferir u otorgar completa y efectivamente y transferir los mismos en y a cualquier entidad, ya sea en el Reino Unido o en otro lugar, en cuanto dichos documentos puedan ser ejecutados sin que el sello de la Sociedad sea colocado a ello. Para los propósitos de este Poder, el término "entidad" significa, e incluye, cualquier persona, firma o sociedad o grupo de personas o cuerpo no constituido.

4. Comenzar, procesar y defender cualquier procedimiento o solicitud ya sea judicial o extra judicial relacionado con los Derechos de Propiedad Intelectual y mantener, retirar o liquidar los mismos.
5. Para y conexión con cualquier Derecho de Propiedad Intelectual firmar, sellar, entregar y ejecutar cualquier Poder u otra acción o documento que

autorice a cualquier agente, incluyendo agentes y apoderados de patentes, para actuar en nombre de la Sociedad.

6. Actuar respecto a todas las comunicaciones oficiales que pueden ser dirigidas ahora o después a los Apoderados relacionadas con los Derechos de Propiedad Intelectual o la renovación de los mismos en dicha manera que los Apoderados puedan ser reconocidos como el agente(s) autorizado de la Sociedad en todos los procedimientos en relación con ello.

7. Para todos o cualquier propósito contenido en el presente en cuanto al acto y acción de la Sociedad firmar, sellar, entregar, ejecutar y hacer todos dichos documentos, escrituras, acuerdos, instrumentos y hacer dichos actos según sean requisito o puedan ser considerados apropiados para o en relación con dichos propósitos.

Por el presente se acuerda que:
(a) este poder permanecerá vigente hasta el 31 de diciembre de 2010 o (respecto de un Apoderado) hasta que su empleo o por el grupo de sociedades de GlaxoSmithKline cese, o hasta la revocación por parte de la Sociedad, el que ocurra primero; y

(b) respecto a un Apoderado este poder anulará y revocará con vigencia desde el día y año primero escritos anteriormente cualquier poder otorgado por la Sociedad a favor del Apoderado que cubre todas o algunas facultades en el presente contenidas.

Y LA SOCIEDAD POR EL PRESENTE RATIFICA y confirma y acuerda ratificar y confirmar todo y lo que los Apoderados o cualquier persona, personas, firma o

sociedad nombrada por ellos haga o haya hecho legítimamente en virtud de las facultades en el presente contenidas.

Y LA SOCIEDAD POR EL PRESENTE DECLARA que todos los instrumentos ejecutados bajo y en virtud de este Poder será válido y con vigencia como si fuesen sellados por el Sello Común de la Sociedad.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL GLAXOSMITHKLONE LLC ha ocasionado que su Sello Común sea colocado este día y año primero escritos anteriormente.

El SELLO COMUN de)
GLAXOSMITHKLINE LLC
Fue colocado al presente en presencia de:)

(firma: ilegible)
Arlene M. SOTHERN
Subsecretaria

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de noviembre de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

TO: PCT International Bureau of WIPO 34 Chimin des Colombettes 1211 Geneva 20 Switzerland Fax: 011 41 22 338 8270 In the USPTO FAX: 571-273-3201	Correction to PCT Request under 92 bis Before the 30th Month Deadline
Applicant's File Reference PR62476WO	Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
International Application No. PCT/US2008/065865	International Filing Date: June 5, 2009
Title: IMIDAZOPYRIDINE KINASE INHIBITORS	

Please make the following correction to the **PCT Request** for this application before the 30th month deadline December 5, 2009

11 - APPLICANT:

was:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

please change applicant name to the following :

GLAXOSMITHKLINE LLC

Thank you,

Sincerely,

Kathryn L. Coulter Date: 11/13/2009

Kathryn L. Coulter (US Registration No. 45,889)
Agent for the Applicant
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property Dept
Five Moore Drive, PO Box 13398
Research Triangle Park, NC 27709
Telephone: 919-483-2370
email: usciprtp@gsk.com

Documents attached:
Correction to PCT - 1 pg
Official Name change - 11 pgs
PCT POA - 3 pgs
Total Pages = 15

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

DEPARTMENT OF STATE

OCTOBER 27, 2009

TO ALL WHOM THESE PRESENTS SHALL COME, GREETING:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

I, Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania do hereby certify that the foregoing and annexed is a true and correct copy of

ARTICLES OF DISSOLUTION filed on October 27, 2009

which appear of record in this department.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and caused the Seal of the Secretary's Office to be affixed, the day and year above written.

Pedro A. Cortés

Secretary of the Commonwealth

Date Filed: 10/27/2009
Pedro A. Cortés
Secretary of the Commonwealth

PENNSYLVANIA DEPARTMENT OF STATE
CORPORATION BUREAU

Articles of Dissolution-Domestic

(15 Pa.C.S.)

X Business Corporation (§ 1977)

___ Nonprofit Corporation (§ 5977)

Corporation Service Company
168200-045 KSU

Document will be returned to the
Commonwealth of Pennsylvania
ARTICLES OF DISSOLUTION-BUSINESS 6 Page(s)

*SmithKline Beecham Corporation is being domesticated to Delaware and subsequently converted to a Delaware Limited Liability Company under Delaware and Pennsylvania law. In connection with these actions, the Company is filing Articles of Dissolution in accordance with 15 Pa CSA .1980.

In compliance with the requirements of the applicable provisions (relating to articles of dissolution), the undersigned corporation, desiring to dissolve, hereby states that:

1. The name of the corporation is:
SmithKline Beecham Corporation

2. The (a) address of this corporation's current registered office in this Commonwealth or (b) name of its commercial registered office provider and the county of venue is (the Department is hereby authorized to correct the following information to conform to the records of the Department):

(a) Number and Street	City	State	Zip	County
One Franklin Plaza,	Philadelphia,	Pennsylvania,	PA 19102,	Philadelphia

(b) Name of Commercial Registered Office Provider — County
c/o

3. The statute by or under which it was incorporated: Business Corporation Law of 1988

4. The date of its incorporation: June 29, 1929

PA DEPT. OF STATE
OCT 27 2009

DSCB:15-1977/5977-2

5. The names and addresses, including number and street, of its directors are:

See Rider 5

6. The names and addresses, including number and street, and official titles of its officers are:

See Rider 6

7. *Check one of the following:*

_X_ The proposal to dissolve voluntarily was adopted by the shareholders or members pursuant to 15 Pa.C.S. § 1905 or § 5905.

___ The proposal to dissolve voluntarily was adopted by the directors and shareholders (or members) pursuant to 15 Pa.C.S. § 1974(a) or directors and member (or shareholders) pursuant to 15 Pa.C.S. § 5974(a).

___ *Option for Nonprofit Corporation Only:* The proposal to dissolve voluntarily was adopted by the board of directors pursuant to 15 Pa.C.S. § 5974(b).

8. *Check one of the following:*

___ All liabilities of the corporation have been discharged.

___ Adequate provision has been made for the discharge of the liabilities of the corporation.

___ The assets of the corporation are not sufficient to satisfy and discharge its liabilities, and all the assets of the corporation have been fairly and equitably applied, as far as they will go, to the payment of such liabilities.

9. *Check one of the following:*

___ All remaining assets of the corporation, if any, have been distributed as provided in the Business or Nonprofit Corporation Law of 1988.

___ The corporation has elected to proceed under 15 Pa.C.S. Subch. 19H or 59H (relating to post dissolution claims) and any remaining assets of the corporation will be distributed as provided in that subchapter.

10. *Check one of the following:*

___ There are no actions or proceedings pending against the corporation in any court.

___ Adequate provision has been made for the satisfaction of any judgment or decree that may be obtained against the corporation in each action or proceeding pending against the corporation.

DSCB:15-1977/5977-3

11. Notice of the winding-up proceedings of the corporation was mailed by certified or registered mail to each known creditor and claimant of the corporation and to each municipal corporation in which the corporation's registered office or principal place of business in this Commonwealth is located.

IN TESTIMONY WHEREOF, the undersigned corporation has caused these Articles of Dissolution to be signed by a duly authorized officer thereof this

27th day of October 2009

SmithKline Beecham Coproration
Name of Corporation

Signature

William J. Mosher, Vice President & Secretary
Title

SmithKline Beecham Corp

Rider 5
Directors

Type	Appointed Person	Appointed
Director	Daniel J. Phelan One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	October 6, 2008
Director	S. Mark Werner Five Moore Drive P.O. Box 13398 Research Triangle Park Durham North Carolina 27709	January 4, 2008
Director	Michael F. Corrigan 3 Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	March 31, 2001
Director	Deirdre P. Connelly One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	April 13, 2009

SmithKline Beecham Corp

Rider 6

Officer Appointments

Type	Appointed Person	Appointed
Senior Vice President	Daniel J. Phelan One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	April 13, 2009
Senior Vice President	S. Mark Werner Five Moore Drive P.O. Box 13398 Research Triangle Park Durham North Carolina 27709	April 13, 2009
Senior Vice President	Michael F. Corrigan 3 Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	April 13, 2009
Vice President & Secretary	William J. Mosher One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	December 15, 2008
Assistant Treasurer	Jan C. Lyons One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	March 1, 2008
President	Deirdre P. Connelly One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	April 13, 2009

SmithKline Beecham Corp

Rider 6

Officer Appointments

Treasurer	Audrey Killian One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	October 14, 2005
Assistant Secretary	Arlene M. Sothern One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	October 14, 2005
Assistant Secretary	Justin Huang One Franklin Plaza 200 N 16th Street Philadelphia Pennsylvania 19102-1225	December 15, 2008
Assistant Secretary	Charles M. Kinzig Upper Merion 709 Swedeland Road King of Prussia Pennsylvania 19406	January 7, 1998

Delaware

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE DO HEREBY CERTIFY THAT THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF CONVERSION OF A PENNSYLVANIA CORPORATION UNDER THE NAME OF "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION" TO A DELAWARE CORPORATION, FILED IN THIS OFFICE ON THE TWENTY-SEVENTH DAY OF OCTOBER, A.D. 2009, AT 12:06 O'CLOCK P.M.

A FILED COPY OF THIS CERTIFICATE HAS BEEN FORWARDED TO THE NEW CASTLE COUNTY RECORDER OF DEEDS.



Jeffrey W. Bullock, Secretary of State

4746253 8100V

090966582

AUTHENTICATION: 7605236

DATE: 10-27-09

You may verify this certificate online at corp.delaware.gov/authver.shtml

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 12:06 PM 10/27/2009
FILED 12:06 PM 10/27/2009
SRV 090966582 - 4746253 FILE

STATE OF DELAWARE
CERTIFICATE OF CONVERSION
FROM A NON-DELAWARE CORPORATION
TO A DELAWARE CORPORATION
PURSUANT TO SECTION 265 OF THE
DELAWARE GENERAL CORPORATION LAW

1.) The jurisdiction where the Non-Delaware Corporation first formed is Pennsylvania.

2.) The jurisdiction immediately prior to filing this Certificate is Pennsylvania.

3.) The date the Non-Delaware Corporation first formed is 06/29/1929.

4.) The name of the Non-Delaware Corporation immediately prior to filing this Certificate is SmithKline Beecham Corporation.

5.) The name of the Corporation as set forth in the Certificate of Incorporation is SmithKline Beecham Corporation.

6) The effective time and date of this certificate of conversion shall be 9.00 A.M. on October, 27th of 2009.

IN WITNESS WHEREOF, the undersigned being duly authorized to sign on behalf of the converting Non-Delaware Corporation have executed this Certificate on the 27th day of October, A.D. 2009.

By: _____

Name: William J. Mosher
Print or Type

Title: Vice President & Secretary
Print or Type

Delaware

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE DO HEREBY CERTIFY THAT THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF CERTIFICATE OF FORMATION OF "GLAXOSMITHKLINE LLC" FILED IN THIS OFFICE ON THE TWENTY-SEVENTH DAY OF OCTOBER, A.D. 2009, AT 12:07 O'CLOCK P.M.

4746253 8100V

090966589

You may verify this certificate online at corp.delaware.gov/authver.shtml

Jeffrey W. Bullock, Secretary of State

AUTHENTICATION: 7605680

DATE: 10-27-09

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 12:06 PM 10/27/2009
FILED 12:07 PM 10/27/2009
SRV 090966589 - 4746253 FILE

CERTIFICATE OF FORMATION

OF

GLAXOSMITHKLINE LLC

This Certificate of Formation of **GLAXOSMITHKLINE LLC** (the "Company") is being executed by the undersigned for the purpose of forming a limited liability company pursuant to Section 18-201 of the Delaware Limited Liability Company Act (the "Act").

FIRST: The name of the limited liability company is

GLAXOSMITHKLINE LLC

SECOND: Its registered office in the State of Delaware is to be located at Corporation Service Company, 2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington, County of New Castle, Delaware 19808.

THIRD: GLAXOSMITHKLINE LLC shall be a continuation of SmithKline Beecham Corporation pursuant to Section 18-214 of the Act.

FOURTH: The effective time for this Certificate of Formation shall be 9.02 a.m. on October 27th, 2009.

IN WITNESS WHEREOF, the undersigned has executed this Certificate of Formation this 27 day of October 2009.

GlaxoSmithKline Holdings (Americas) Inc., its Sole member,

By: Michael F. Corrigan
Michael F. Corrigan
Vice President

PCT

POWER OF ATTORNEY

The undersigned,

GLAXOSMITHKLINE LLC

Having its registered office at: One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102 hereby makes, constitutes and appoints:

Alice P. Bradney	Registration No. 51,491	Karen L. Prus	Registration No. 39,337
Robert H. Brink	Registration No. 36,094	James P. Riek	Registration No. 39,009
Virginia C. Campen	Registration No. 37,092	Robert J. Smith	Registration No. 40,820
Barbara J. Carter	Registration No. 52,703	J. Michael Strickland	Registration No. 47,115
Michael M. Conger	Registration No. 43,562	Robert S. Thomas	Registration No. 52,284
Kathy Coulter	Registration No. 45,889	Dwight S. Walker	Registration No. 63,170
Bonnie Deppenbrock	Registration No. 28,209	J. Scott Young	Registration No. 45,582
Eric Kron	Registration No. 45,941	John Lemanowicz	Registration No. 37,380

all having an address at: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 USA, and;

Jonathan M. Dermott	Registration No. 48,608	Charles M. Kinzig	Registration No. 33,252
Dara L. Dinner	Registration No. 33,680	Sherry Knowles	Registration No. 33,052
Wayne J. Dustman	Registration No. 33,870	Lorraine Ling	Registration No. 35,251
Jason C. Fedon	Registration No. 48,138	Andrea Lockenour	Registration No. 51,962
Duke Fitch	Registration No. 63,058	Laura K. Madden	Registration No. 48,352
Theodore R. Furman	Registration No. 30,942	William R. Majarian	Registration No. 41,173
Edward R. Gimmi	Registration No. 38,891	Tony W. Peng	Registration No. 56,115
Linda E. Hall	Registration No. 31,763	Loretta J. Sauermelch	Registration No. 37,347
William T. Han	Registration No. 34,344	Alan L. Scrivner	Registration No. 43,104
Elizabeth J. Hecht	Registration No. 41,824	Kathryn L. Sieburth	Registration No. 40,072
Grace C. Hsu	Registration No. 51,336	Nora Stein	Registration No. 36,689
James M. Kanagy	Registration No. 29,550	Jeffrey Sutton	Registration No. 34,028
James C. Kellerman	Registration No. 43,708	Gwynedd Warren	Registration No. 45,200
		Reid S. Willis	Registration No. 39,429

all having an address at: GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939,USA, and;

as attorneys to act on applicant's behalf before the United States Patent & Trademark Office, an Office of the Patent Cooperation Treaty, the PCT International Bureau or any foreign Patent Office in connection with any and all national and international applications filed by applicant to make or receive payments on applicant's behalf and to appoint additional agents or attorneys for purpose of acting before a PCT International Preliminary Examining Authority.

Signature: _____

John L. LEMANOWICZ, Attorney

Date: 11/10/09 Place: Durham, NC

Power of Attorney

BY THIS POWER OF ATTORNEY given this 9th day of November 2009, **GLAXOSMITHKLINE LLC,** a company incorporated in Delaware (Registration No. 4746253) and having its trading office address at: One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 USA and registered office address at: Corporation Service Company, 2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington, New Castle, Delaware 19808, USA (hereinafter called "the Company"), **HEREBY** appoints all and any of its Directors, Secretary and Assistant Secretary for the time being, and **SHERRY M. KNOWLES, MARCUS J. W. DALTON, HUGH B. DAWSON, PETER I. DOLTON, RICHARD L. EASEMAN, WENDY A. FILLER, THEODORE R. FURMAN, PETER J. GIDDINGS, EDWARD R. GIMMI, CHARLES M. KINZIG, JOHN L. LEMANOWICZ, LORRAINE B. LING, WILLIAM R. MAJARIAN, HELEN K. QUILLIN, ALAN SCRIVNER, and ARTHUR W. R. TYRRELL** jointly and severally to be its true and lawful agents and attorneys (hereinafter called "the Attorneys," and each an "Attorney") on behalf and in the name of the Company or otherwise to do, perform, exercise or execute or concur with any other person or persons in doing, performing or exercising in or for any country or countries or jurisdiction in any part of the world all or any of the following powers, acts, deeds and things in connection with: letters patent, including extensions thereto (including supplementary protection certificates and the like); utility models; design rights; designs and all rights analogous thereto and all applications therefor, all of which are hereinafter called "Intellectual Property Rights", that is to say:

1. In any country or countries or jurisdiction in any part of the world to make application or cause application to be made for the grant or issue or transfer to the Company or registration in its name of Intellectual Property Rights and to take all steps necessary for the same to be prosecuted, maintained, withdrawn, renewed, enforced, defended or extended.

2. As the act and deed of the Company to sign, seal, deliver and execute all or any assignments or assurances, licences to the Company of or under any Intellectual Property Rights or the right to and interest in any inventions to be the subject of Intellectual Property Rights for the purpose of fully and effectually vesting and transferring the same in and to the Company.

3. As the act and deed of the Company to sign and execute all or any assignments and acceptances of the transfer or assignment of such rights, and also any licences, sub-licences and consents from the Company of or under any Intellectual Property Rights or the right to and interest in any invention to be the subject of Intellectual Property Rights, for the purpose of fully and effectually vesting transferring or granting the same in and to any entity, whether in the United Kingdom or elsewhere, in so far as such documents can be executed without the Company's seal being affixed thereto. For purposes of this Power of Attorney, the terms "entity" means, and includes, any person, firm or company or group of persons or unincorporated body.

4. To commence, prosecute and defend any proceedings or applications whether judicial or extra judicial relating to Intellectual Property Rights and to maintain, withdraw or settle the same.

5. For and in connection with any Intellectual Property Rights to sign, seal, deliver and execute any Power of Attorney or other deed or document authorising any agent, including patent agents and attorneys, to act on behalf of the Company.

6. To act in regard to all official communications which may now or hereafter be addressed to the Attorneys relating to Intellectual Property Rights or the renewal thereof in such manner that the Attorneys may be recognised as the authorised agent(s) of the Company in all proceedings in relation thereto.

7. For all or any of the purposes contained herein as the act and deed of the Company to sign, seal, deliver, execute and do all such documents, deeds, agreements, instruments and to do such acts as shall be requisite or may be deemed proper for or in relation to the said purposes.

It is hereby agreed that:

(a) this power of attorney shall remain in force until **December 31, 2010** or (in respect of any Attorney) until his or her employment by the GlaxoSmithKline group of companies ceases, or until revocation by the Company, whichever first occurs; and

(b) in respect of any Attorney this power of attorney shall supersede and revoke with effect from the day and year first before written any power of attorney granted by the Company in favour of that Attorney covering all or some of the authorities herein contained.

AND THE COMPANY HEREBY RATIFIES and confirms and agrees to ratify and confirm all and whatsoever the Attorneys or any person, persons, firm or company appointed by them shall lawfully do or have done by virtue of the authorities herein contained.

AND THE COMPANY HEREBY DECLARES that all instruments executed under and by virtue of this Power shall be as valid and effectual as if sealed by the Common Seal of the Company.

IN WITNESS whereof **GLAXOSMITHKLINE LLC** has caused its Common Seal to be hereunto affixed the day and year first before written.

The **COMMON SEAL** of)
GLAXOSMITHKLINE LLC
was hereto affixed in the presence of:)

Arlene M. Sothern

Arlene M.SOTHERN
Assistant Secretary

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
ROBERT H. BRINK
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY
DEPARTMENT
FIVE MOORE DRIVE, P.O. BOX 13398
RESEARCH TRIANGLE PARK, NC 27709

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

	Date of mailing *(day/month/year)* 07 OCT 2008
Applicant's or agent's file reference PR62476WO	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 08/65865	05 June 2008 (05.06.2008)	06 June 2007 (06.06.2007)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A01N 43/50; A61K 31/415 (2008.04)
USPC - 514/396

Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US	Date of completion of this opinion	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	29 September 2008 (29.09.2008)	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2007)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 08/65865

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ on paper

☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in the international application as filed

☐ filed together with the international application in electronic form

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 08/65865

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-28	YES
	Claims	NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims	NONE	YES
	Claims	1-28	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-28	YES
	Claims	NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-28 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2005/0124683 A1 to Alegria et al. (hereinafter 'Alegria') in view of US 2006/0178399 A1 to Nishizawa et al. (hereinafter 'Nishizawa') and further in view of US 2006/0025480 A1 to Simoneau et al. (hereinafter 'Simoneau').

Regarding claim 1, Alegria teaches a heteroaryl-amide such that the claimed Q is H, Y is C(O) and Z is a heterocycle (para [0016]). Alegria does not teach an amide group linked to a phenoxy-phenyl group. Nishizawa further teaches a multicyclic compound comprising an -O- linking group between two ring structures (para[0084]). Simoneau further teaches two substituted phenyl groups (para [0011]) wherein the substituents are halo or CN for example (para [0012]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the phenoxy group of Nishizawa with the amide of Alegria since they are structurally similar and both used for the treatment of HIV. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the substituted phenyls of Simoneau with the compound of Alegria since they are both directed to the treatment of HIV and Alegria teaches that the amide group is linked to a cyclic group in general.

Regarding claim 2, as in claim 1, Simoneau further teaches wherein m is 2 (para [0011]).

Regarding claim 3, as in claim 1, Simoneau teaches substituted phenyl group but does not teach wherein n is 2. Nishizawa further teaches that the cyclic groups have multiple substituents (para [0061]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the multiple substituents of Nizhizawa with the phenyl of Simoneau since the compounds are structurally similar and Simomeau teaches mutliple substiuents in general.

Regarding claim 4, as in claim 1, Alegria further teaches wherein Z is a C3-C14 heterocycle (para [0016] to the extent that Alegria teaches heteroaryl and heterocycle would have ben obvious over heteroaryl).

Regarding claims 5-6, as in claim 1, Alegria further teaches a heteroaryl-amide such that the claimed Q is H and Y is C(O) (para [0016]).

Regarding claim 7, as in claim 1, Nishizawa further teaches wherein n is 2 (para [0061]) and Simoneau teaches wherein R2 is halogen (para [0014]).

Regarding claim 8, as in claim 1, Alegria further teaches wherein m is 2 and on R1 is CN (para [0011]-[0012]).

Regarding claim 9, as in claim 1, Alegria teaches wherein m is 2 (para [0011]), Z is a C3-C14 heterocycle (para[0016] to the extent that Alegria teaches heteroaryl and heterocycle would have been obvious over heteroaryl) and Nishizawa further teaches wherein n is 2 (para[0061]).

Regarding claim 10, as in claim 1, Alegria teaches wherein Z is a C3-C14 pyrrol for example (para [0016] to the extent that Alegria teaches heteroaryl and pyrrole would have been obvious over heteroaryl particularly since it is taught as a heteroaryl in para [0637]).

Regarding claim 11, as in claim 1, Alegria teaches wherein Y is C(O) (para[0016]) and Z is a C3-C14 pyrrol for example (para [0016] to the extent that Alegria teaches heteroaryl and pyrrole would have been obvious over heteroaryl particularly since pyrrole is taught as a heteroaryl in para [0637]).

----------continued in Supplemental Box----------

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 08/65865

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of:
Box No. V 2. Citations and explanations:

Regarding claim 12, Alegria teaches a heteroaryl-amide such that the claimed Q is H, Y is C(O) and Z is a heterocycle (para [0016]). Alegria does not teach amide group linked to a phenoxy-phenyl group. Nishizawa further teaches a multicyclic compound comprising an -O - linking group between two ring structures (para[0084]). Simoneau further teaches two substituted phenyl groups (para [0011]) wherein the substituents are halo or CN for example (para [0012]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the phenoxy group of Nishizawa with the amide of Alegria since they are structurally similar and both used for the treatment of HIV. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the substituted phenyls of Simoneau with the compound of Alegria since they are both directed to the treatment of HIV and Alegria teaches that the amide group is linked to a cyclic group in general.

Regarding claim 13, as in claim 12, Alegria teaches wherein Z is a C3-C14 heterocycle (para[0016] to the extent that Alegria teaches heteroaryl and heterocycle would have ben obvious over heteroaryl).

Regarding claim 14, as in claim 12, Alegria further teaches wherein Y is C(O) (para[0016]).

Regarding claim 15, Alegria teaches a heteroaryl-amide such that the claimed Q is H, Y is C(O) and Z is a heterocycle (para [0016]). Alegria does not teach amide group linked to a phenoxy-phenyl group. Nishizawa further teaches a multicyclic compound comprising an -O - linking group between two ring structures (para [0084]). Simoneau further teaches two substituted phenyl groups (para [0011]) wherein the substituents are halo or CN for example (para [0012]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the phenoxy group of Nishizawa with the amide of Alegria since they are structurally similar and both used for the treatment of HIV. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the substituted phenyls of Simoneau with the compound of Alegria since they are both directed to the treatment of HIV and Alegria teaches that the amide group is linked to a cyclic group in general.

Regarding claim 16, as in claim 15, Alegria further teaches wherein m is 2 and on R1 is CN (para [0011]-[0012]).

Regarding claim 17, as in claim 15, Alegria teaches wherein Z is a C3-C14 pyrrol for example (para [0016] to the extent that Alegria teaches heteroaryl and pyrrole would have been obvious over heteroaryl particularly since pyrrole is taught as a heteroaryl in para [0637]).

Regarding claim 18, as in claim 15, Alegria teaches wherein Y is C(O) (para [0016]) and Z is a C3-C14 pyrrol for example (para [0016] to the extent that Alegria teaches heteroaryl and pyrrole would have been obvious over heteroaryl particularly since pyrrole is taught as a heteroaryl in para [0637]).

Regarding claim 19, Alegria teaches a heteroaryl-amide such that the claimed Q is H, Y is C(O) and Z is a pyrrole (para [0016] to the extent that Alegria teaches heteroaryl and pyrrole would have been obvious over heteroaryl particularly since pyrrole is taught as a heteroaryl in para [0637]). Alegria does not teach amide group linked to a phenoxy-phenyl group. Nishizawa further teaches a multicyclic compound comprising an -O- linking group between two ring structures (para [0084]). Simoneau further teaches two substituted phenyl groups (para [0011]) wherein the substituents are halo or CN for example (para [0012]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the phenoxy group of Nishizawa with the amide of Alegria since they are structurally similar and both used for the treatment of HIV. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the substituted phenyls of Simoneau with the compound of Alegria since they are both directed to the treatment of HIV and Alegria teaches that the amide group is linked to a cyclic group in general. As combined the compound 3-chloro-N-({4-chloro-3-[(3-chloro-5-cyanophenyl)oxy]-2-fluorophenyl}methyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide would have been obvious to one of ordinary skill in the art.

Regarding claim 20, as in claim 19, Alegria further teaches a pharmaceutically acceptable salt (para [0010]).

Regarding claim 21, as in claim 1, Alegria further teaches a pharmaceutical composition (para [0726]) comprising a pharmaceutically acceptable carrier (para [0728]).

Regarding claim 22, as in claim 21, Alegria further teaches a tablet (para [0727]).

Regarding claim 23, as in claim 1, Alegria further teaches wherein the compound is used in medical therapy (Abstract).

Regarding claims 24-25, as in claim 1, Alegria teaches wherein the compound is used in the manufacture of a medicament for medical use wherein the infection is HIV (Abstract).

Regarding claims 26-27, as in claim 1, Alegria further teaches a method for the treatment of HIV comprising administering to a human (Abstract) and antiviral effective amount of a compound (para [0612]) according to claim 1.

Regarding claim 28, as in claim 1, Alegria further teaches a method for the treatment of HIV comprising administering to a human (Abstract) and antiviral effective amount of a compound (para [0612]) according to claim 1 and at least one additional agent such as atazanivir (para [0735]).

Claims 1-28 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

COMPUESTOS QUÍMICOS

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de transcriptasa inversa que no son nucleósidos, y a procesos para la preparación y uso de los mismos. De una manera específica, la presente invención incluye métodos para utilizar tales compuestos en el tratamiento de infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

* * * * *

COMPUESTOS QUÍMICOS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de transcriptasa inversa que no son nucleósidos, y al uso en el tratamiento de infecciones virales, por ejemplo, infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana.

Antecedentes de la invención

El virus de inmunodeficiencia humana ("VIH") es el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida ("SIDA"), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmune, en particular de las células-T CD4+, con una susceptibilidad aunada a las infecciones oportunistas, y su complejo precursor relacionado con el SIDA ("ARC"), un síndrome caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre, y pérdida de peso. El VIH es un retrovirus; la conversión de su ARN hasta ADN se lleva a cabo a través de la acción de la enzima transcriptasa inversa. Los compuestos que inhiben la función de la transcriptasa inversa, inhiben la réplica del VIH en las células infectadas. Estos compuestos son útiles en la prevención o el tratamiento de la infección por VIH en los seres humanos.

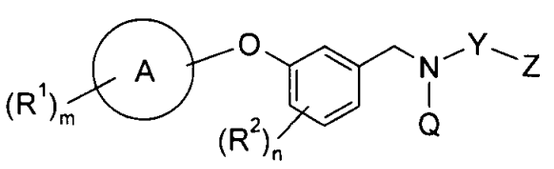
Los inhibidores de transcriptasa inversa que no son nucleósidos (NNRTIs), en adición a los inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos (NRTIs), han ganado un lugar definitivo en el tratamiento de infecciones por VIH-1. Los NNRTIs interactúan con un sitio específico de la transcriptasa inversa del VIH-1 que está estrechamente asociado con, pero distinto de, el sitio de enlace de NRTI. Los NNRTIs, sin embargo, son notorios por provocar rápidamente resistencia debido a las mutaciones que

rodean al sitio de enlace de NNRTI (E. De Clercq, *Il Famaco* 54, 26-45, 1999). El fracaso de la eficacia a largo plazo de los NNRTIs con frecuencia está asociado con el surgimiento de las cepas de virus resistentes a fármacos (J. Balzarini, *Biochemical Pharmacology*, Volumen 58, 1-27, 1999). Más aún, las mutaciones que aparecen en la enzima transcriptasa inversa con frecuencia dan como resultado una sensibilidad reducida a otros inhibidores de transcriptasa inversa, lo cual da como resultado una resistencia cruzada.

Las Publicaciones Internacionales Números WO 02/070470 y WO 01/17982, y la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2006/0025480A1, dan a conocer ciertas benzofenonas como inhibidores de transcriptasa inversa que no son nucleósidos. A medida que continúa el uso antiviral en la terapia y prevención de la infección por VIH, se espera que aumente el surgimiento de nuevas cepas resistentes. Por consiguiente, existe una necesidad continua de nuevos inhibidores de transcriptasa inversa, que tengan diferentes patrones de efectividad contra los distintos mutantes.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención comprende compuestos de la fórmula (I):



(I)

en donde m es 1, 2, 3 o 4;

n es 1, 2, 3 o 4;

cada R^1 es independientemente halógeno, –CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono,

alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, -$C(O)OR^5$, -$C(O)N(R^5)_2$, -OR^5, -R^3CN, o -$N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, -$C(O)OR^5$, -$C(O)N(R^5)_2$, -OR^5, -R^3CN o -$N(R^5)_2$;

A es arilo de 5 a 12 átomos de carbono o heterociclo de 5 a 12 átomos de carbono;

Q es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)-, $-S(O)_2$-, o -S(O)-;

Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono, R^3Het, o R^3Ar, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, -NO_2, -$N(R^5)C(O)R^5$, -$N(R^5)_2$, -OR^5, -C_3-C_{12} Het, -$C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, -SR^5, -$S(O)_2N(R^5)_2$, -$OR^3HetC(O)R^5$, -OCF_3, -$S(O)_2R^5$, -OR^3R^5, -$N(R^5)C(O)R^3OR^5$; -$N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, -$N(R^5)C(O)R^3R^5$, -$OR^3N(R^5)_2$, -R^3Het, -$R^3N(R^5)_2$, -$R^3N(R^5)C(O)R^5$, -OR^3SR^5, -$C(O)R^5$, -$C(R^5)_3$, -$R^3C(O)OR^5$, -$R^3C(O)N(R^5)_2$, o -$N(R^5)S(O)_2R^5$; o Z está enlazado con Q para formar un heterociclo de 4 a 14 átomos de carbono junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y con el que están unidos, y están opcionalmente sustituidos con -$C(O)OR^5$ o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, oxo, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos

de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^3 es alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

Het es heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(O)N(R^5)_2$, $-R^3S(O)_2R^5$, o halógeno; y

Ar es arilo de 4 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno; o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde m es 2. La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde n es 2.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es –C(O)–, Q es hidrógeno, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$,

$-C_3-C_{12}$ Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3NC(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

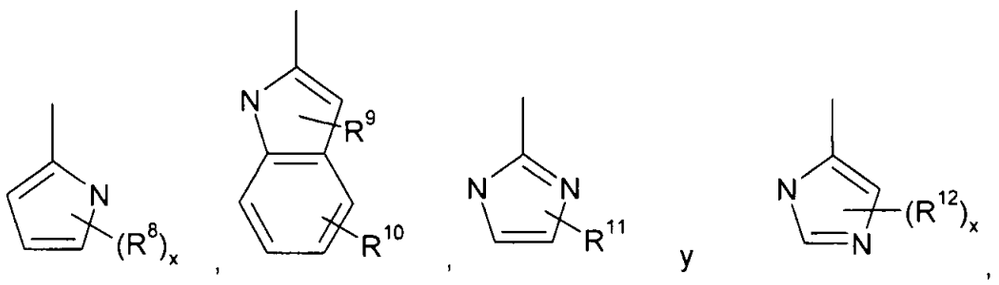
La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es –C(O)–, Q es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3-C_{12}$ Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde n es 2 y cada R^2 es halógeno. La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde m es 2, y un R^1 es halógeno y un R^1 es –CN.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde m es 2, n es 2, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3-C_{12}$ Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$,

$-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde Z se selecciona a partir del grupo que consiste en:



en donde x es 1, 2 ó 3;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, $N(R^{15})_2$, OR^{15}, SR^{15}, $C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)OR^{15}$, CF_3, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o –CN, en donde cada alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})C(O)R^{13}N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, o $-R^{13}N(R^{15})C(O)R^{15}$;

R^{13} es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono;

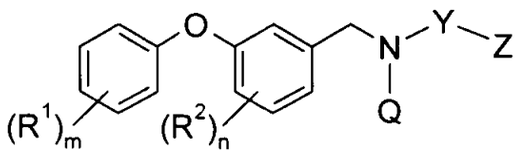
cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^{11} es hidrógeno o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de

carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, $N(R^{15})_2$, OR^{15}, SR^{15}, $C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)OR^{15}$, o $-N(O)_2$., en donde cada alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde m es 1, 2, 3 o 4;

n es 1, 2, 3 o 4;

cada R^1 es independientemente halógeno, –CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$, o $-N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$ o $-N(R^5)_2$;

A es arilo de 5 a 12 átomos de carbono o heterociclo de 5 a 12 átomos de carbono;

Q es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es $-C(O)-$, $–S(O)_2--$, o $-S(O)-$;

Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono, R^3Het, o R^3Ar, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, -

$N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$; o Z está enlazado con Q para formar un heterociclo de 4 a 14 átomos de carbono junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y con el que están unidos, y están opcionalmente sustituidos con $-C(O)OR^5$ o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, oxo, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^3 es alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

Het es heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(O)N(R^5)R(^5)_2$, $-R^3S(O)_2R^5$, o halógeno; y

Ar es arilo de 4 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno; o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la presente invención incluyen:

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-2-metil-4-(metiloxi)-benzamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-1*H*-indol-3-carboxamida;

trifluoro-acetato de 4-(amino-sulfonil)-2-cloro-*N*-({4-cloro-3-

[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-benzamida;

trifluoro-acetato de 3-(amino-sulfonil)-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-benzamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-2,4-bis-(metiloxi)-benzamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-1*H*-indol-2-carboxamida;

2-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-4-(metil-sulfonil)-benzamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-5-nitro-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1*H*-indol-2-carboxamida;

4-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-benzoato de metilo;

4-(amino-sulfonil)-2-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-benzamida;

4-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-benzoato de metilo;

2-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(metil-sulfonil)-benzamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-4-(metiloxi)-benzamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-1*H*-indol-3-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-nitro-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)-propil]-oxi}-1*H*-indol-2-carboxamida;

(2*R*)-2-{[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1*H*-indol-5-il)-oxi]metil}-4-morfolin-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[(2*R*)-2-morfolinil-metil]-oxi}-1*H*-indol-2-carboxamida;

clorhidrato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[(2R)-2-morfolinil-metil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-hidroxi-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(trifluoro-metil)-oxi]-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-nitro-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-hidroxi-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-fluoro-7-(metil-sulfonil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(metiloxi)-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-bencimidazol-2-carboxamida;

57

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-hidroxi-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-nitro-1*H*-indol-2-carboxamida;

3-cloro-5-[(6-cloro-2-fluoro-3-{[6-(metiloxi)-1-oxo-1,3,4,9-tetrahidro-2*H*-ß-carbonil-2-il]-metil}-fenil)-oxi]-benzonitrilo;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-3-piridin-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(fenil-metil)-oxi]-1*H*-indol-2-carboxamida;

N^2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7,8-dihidro-pirrolo-[*3,2-e*]-indol-2,6(3*H*)-dicarboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1*H*-pirrolo-[2,3-*c*]-piridin-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-benzo-furan-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1-benzo-furan-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 5-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-benzo-furan-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-nitro-1-benzo-furan-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 5-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-benzo-tiofen-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1H-indol-2-carboxamida;

3-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 3,6-dicloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 3-(acetil-amino)-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 3-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-hidroxi-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(tiometil)-1-(trifenil-metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-

2-fluoro-fenil}-metil)-2-(tiometil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-nitro-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

trifluoro-acetato de 4-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-ciano-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 4-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 6-[(acetil-amino)-metil]-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 3-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-[(dietil-amino)sulfonil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

trifluoro-acetato de 6-acetil-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-ciano-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 5-acetil-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-

fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-etil-5-(metiloxi)-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 5-óxido de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-(metiloxi)-1*H*-pirrolo-[2,3-d]-piridazin-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-(trifenil-metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-piridin-carboxamida;

trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(tiometil)-3-piridin-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-pirazin-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(4-piridinil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-piridin-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(metil-sulfonil)-benzamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-isoxazol-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-piridin-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-

metil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-metil-2-fenil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-imidazo-[1,2-*a*]-piridin-3-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

5-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(tiometil)-4-pirimidin-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[3-(dimetil-amino)-propil]-oxi}-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[2-(4-morfolinil)-etil]-oxi}-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etil]-oxi}-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[2-(dimetil-amino)-etil]-oxi}-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(3-hidroxi-butil)-oxi]-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[(3*S*)-3,4-dihidroxi-butil]-oxi}-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

6-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 5-amino-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1*H*-indol-7-il)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo;

7-amino-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(4-piridinil-carbonil)-amino]-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(3-piridinil-carbonil)-amino]-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-(β-alanil-amino)-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

(2*S*)-2-{[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1*H*-indol-5-il)-amino]-carbonil}-1-pirrolidin-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(L-prolil-amino)-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(*N*-metil-glicil)-amino]-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(glicil-amino)-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-(acetil-amino)-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

6-(acetil-amino)-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 6-amino-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-

metil)-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-carboxamida;

5-(acetil-amino)-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-bencimidazol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(dimetil-amino)-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-[bis(ciclopropil-metil)-amino]-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

3-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-*N*-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-*N*-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

trifluoro-acetato de 4-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

trifluoro-acetato de 4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-ciclopropil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-

fenil}-metil)-2-etil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-propil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

trifluoro-acetato de 2-butil-4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

3-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1*H*-indol-2-carboxamida;

y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen además:

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-hidroxi-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 3-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 3-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-hidroxi-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-nitro-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

trifluoro-acetato de *N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-ciano-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 6-[(acetil-amino)-metil]-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida;

trifluoro-acetato de 4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[(3*S*)-3,4-dihidroxi-butil]-oxi}-1*H*-indol-2-carboxamida;

3-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-*N*-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-*N*-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

3-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1*H*-indol-2-carboxamida;

y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un aspecto de la presente invención incluye los compuestos sustancialmente como se definen anteriormente en la presente con referencia a cualquiera de los Ejemplos .

Un aspecto de la presente invención incluye una composición farmacéutica, la cual comprende uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención incluye uno o más compuestos de la presente invención para utilizarse como una sustancia terapéutica activa.

La presente invención proporciona compuestos de la presente invención para utilizarse en terapia médica, por ejemplo, en el tratamiento de infecciones por VIH y condiciones asociadas.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de un

medicamento para utilizarse en el tratamiento de infecciones virales y condiciones asociadas, por ejemplo en el tratamiento de infecciones por VIH y condiciones asociadas.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de infecciones virales y condiciones asociadas, por ejemplo, infecciones por VIH y condiciones asociadas, el cual comprende la administración de los compuestos de la presente invención.

Descripción Detallada de la Invención

Los términos se utilizan dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones pretenden aclarar, pero no limitar, los términos definidos.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada, que contiene de uno a doce átomos de carbono, a menos que se especifique de otra manera. Los ejemplos de "alquilo", como se utiliza en la presente, incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butilo normal, butilo terciario, butilo secundario, isopentilo, pentilo normal, hexilo normal, y similares.

Como se utiliza a través de toda esta memoria descriptiva, el número preferido de átomos, tales como átomos de carbono, será representado, por ejemplo, por la frase "alquilo de **x** a **y** átomos de carbono", el cual se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Se aplicará una terminología similar para otros términos preferidos y también intervalos.

Como se utiliza en la presente, el término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces de carbono a carbono. Los

ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada que contiene uno o más triples enlaces de carbono a carbono, los cuales pueden presentarse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "alquileno" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada, opcionalmente sustituido, que tiene de preferencia de uno a diez átomos de carbono, a menos que se especifique de otra manera. Los ejemplos de "alquileno", como se utiliza en la presente, incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno normal, butileno normal, y similares. Los grupos sustituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo u oxo.

Como se utiliza en la presente, el término "alquenileno" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada, que tiene de preferencia de dos a diez átomos de carbono, a menos que se especifique de otra manera, que contiene uno o más dobles enlaces de carbono a carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinileno, alileno, o 2-propenileno, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "alquinileno" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada, que tiene de preferencia de dos a diez átomos de carbono, a menos que se especifique de otra manera, que contiene uno o más triples enlaces de carbono a carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinileno y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático

opcionalmente sustituido. A menos que se indique de otra manera, cicloalquilo se compone de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos "cicloalquilo" de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" incluye un sistema de anillo aromático y anillo saturado de hidrocarburo policíclico fusionado opcionalmente sustituido, es decir, hidrocarburos policíclicos con menos de un número máximo de dobles enlaces no acumulativos, por ejemplo, en donde un anillo de hidrocarburo saturado (tal como un anillo de ciclopentilo) se fusiona con un anillo aromático (en la presente, "arilo", tal como un anillo de benceno), para formar, por ejemplo, grupos tales como indano. Los grupos sustituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, ciano, amida, amino, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquenilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático opcionalmente sustituido que contiene uno o más dobles enlaces de carbono a carbono, el cual opcionalmente incluye un enlazador de alquileno a través del cual se puede unir el cicloalquenilo. Los grupos "cicloalquenilo" de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y cicloheptenilo. Los grupos sustituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, ciano, amida, amino, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquileno" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático divalente opcionalmente sustituido. Los grupos "cicloalquileno" de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, y cicloheptileno. Los grupos sustituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, ciano, amida, amino, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquenileno" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático divalente opcionalmente sustituido que contiene uno o más dobles enlaces de carbono a carbono. Los grupos "cicloalquenileno" de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenileno, ciclobutenileno, ciclopentenileno, ciclohexenileno, y cicloheptenileno. Los grupos sustituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, ciano, amida, amino, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino.

Como se utiliza en la presente, el término "hetero-ciclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo mono- o poli-cíclico opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o más grados de insaturación, y también que

contiene uno o más heteroátomos. Los heteroátomos preferidos incluyen N, O, y/o S, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos de azufre. Más preferiblemente, el heteroátomo es N.

De preferencia el anillo de heterociclilo es de tres a doce miembros, a menos que se indique de otra manera, y está completamente saturado, o bien tiene uno o más grados de insaturación. Estos anillos se pueden fusionar opcionalmente con uno o más de otros anillos "heterocíclicos", anillos de cicloalquilo, o anillos de arilo. Los ejemplos de los grupos "heterocíclicos" incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, tetrahidro-tiopirano, aziridina, azetidina, y tetrahidro-tiofeno. Los grupos heterocíclicos incluyen a los grupos hetero-arilo. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo del anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, en el entendido de que resulte una estructura química estable. Los grupos sustituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, ciano, amida, amino, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino.

Como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a una fracción aromática carbocíclica opcionalmente sustituida (tal como fenilo o naftilo) que contiene el número especificado de átomos de carbono, de preferencia de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 10 átomos de carbono. El término arilo también se refiere a opcionalmente sistemas de anillos sustituidos, por ejemplo sistemas de anillos de antraceno, fenantreno, o naftaleno. Los

ejemplos de los grupos "arilo" incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azulenilo, fluorenilo, antracenilo, fenantrenilo, tetrahidro-naftilo, indanilo, fenantridinilo, y similares. A menos que se indique de otra manera, el término arilo también incluye cada posible isómero de posición de un radical de hidrocarburo aromático, tal como 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidro-naftilo, 6-tetrahidro-naftilo, 1 fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, y similares. Los grupos sustituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, ciano, amida, amino, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino.

Como se utiliza en la presente, el término "hetero-arilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido, a menos que se especifique de otra manera, o a un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado opcionalmente sustituido, que comprende dos de estos anillos aromáticos. Estos anillos de heteroarilo contienen uno o más átomos de nitrógeno, azufre, y/u oxígeno, en donde los N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos de azufre, son sustituciones de heteroátomos permisibles. De preferencia, el heteroátomo es N.

Los ejemplos de los grupos "hetero-arilo" utilizados en la presente incluyen, pero no deben limitarse a, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzo-furano, benzo-tiofeno, indol, indazol, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, pirazolo-

piridinilo, y pirazolo-pirimidinilo. Los grupos sustituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, ciano, amida, amino, y alquil-amino.

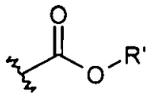
Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

Como se utiliza en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que está sustituido con cuando menos un halógeno. Los ejemplos de los grupos "haloalquilo" de cadena ramificada o recta útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo normal, y terbutilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, y yodo. El término "haloalquilo" se debe interpretar para incluir sustituyentes tales como grupos perfluoro-alquilo y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a un grupo –OR', en donde R' es alquilo como se definió. Los ejemplos de los radicales de alcoxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo normal, isobutoxilo, butoxilo secundario, butoxilo terciario, y similares.

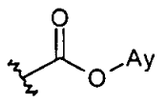
Como se utiliza en la presente, el término "cicloalcoxilo" se refiere a un grupo –OR', en donde R' es cicloalquilo como se definió.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxi-carbonilo" se refiere a grupos tales como:



en donde el R' representa un grupo alquilo como se define en la presente.

Como se utiliza en la presente, el término "ariloxi-carbonilo" se refiere a grupos tales como:



en donde el Ay representa un grupo arilo como se define en la presente.

Como se utiliza en la presente, el término "nitro" se refiere a un grupo $-NO_2$.

Como se utiliza en la presente, el término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

Como se utiliza en la presente, el término "azido" se refiere a un grupo $-N_3$.

Como se utiliza en la presente, el término amino se refiere a un grupo –NR'R'', en donde R' y R'' representan independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o hetero-arilo. De una manera similar, el término "alquil-amino" incluye un enlazador de alquileno a través del cual se une el grupo amino.

Como se utiliza en la presente, el término "amida" se refiere a un grupo –C(O)NR'R", en donde R' y R'' representan independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o hetero-arilo.

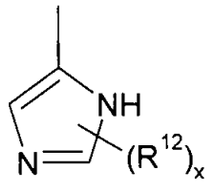
Como se utiliza en la presente, a través de toda la presente memoria descriptiva, la frase "opcionalmente sustituido" o las variaciones de la misma, denota una sustitución opcional, incluyendo múltiples grados de sustitución, con uno o más grupos sustituyentes. La frase no se debe interpretar para ser imprecisa o

duplicativa de los patrones de sustitución descritos o ilustrados en la presente de una manera específica. Más bien, aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo apreciarán que la frase se incluye para proporcionar modificaciones, las cuales están abarcadas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de la presente invención se pueden cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y tales formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la presente invención. El polimorfismo, en términos generales, se puede presentar como una respuesta a los cambios en temperatura, presión, o ambas. El polimorfismo también puede resultar de las variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por diferentes características físicas conocidas en la materia, tales como patrones de difracción de rayos-X, solubilidad, y punto de fusión. Aunque en términos generales se prefiere una forma cristalina de los compuestos de la presente invención, la invención también contempla las formas amorfas de los compuestos producidos mediante los métodos conocidos en este campo (por ejemplo, secado por pulverización, molienda, secado por congelación, etc.

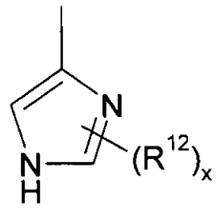
Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros quirales, o de otra manera son capaces de existir como múltiples estereoisómeros. El alcance de la presente invención incluye las mezclas de estereoisómeros así como los enantiómeros purificados, o las mezclas enantioméricamente y/o diaestereoméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos de la presente invención, así como cualesquiera mezclas total o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las

fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos, en donde se invierten uno o más centros quirales. La presente invención también incluye los tautómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores. Por ejemplo, en donde Z está representado por la fórmula (III):



(III)

también se incluye el tautómero representado por la fórmula (IV):



(IV)

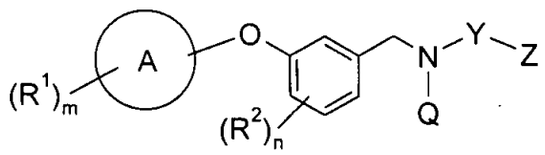
dentro del alcance de la presente invención.

Como se utiliza en la presente, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de la presente invención, o una sal u otro derivado farmacéuticamente aceptable del mismo) y un solvente. Estos solventes, para el propósito de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos no limitantes de los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, ácido trifluoro-acético y ácido acético. De preferencia el solvente utilizado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de los solventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol, y ácido acético. Más preferiblemente el solvente utilizado es agua.

Como se utiliza en la presente, el término "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de

un éster, éter, amidas, u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención que, después de su administración a un receptor, sea capaz de proporcionar directa o indirectamente un compuesto de esta invención, o un metabolito inhibidoramente activo o residuo del mismo. En los derivados y pro-fármacos particularmente favorecidos están aquéllos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando se administran estos compuestos a un mamífero, por ejemplo permitiendo que un compuesto oralmente administrado sea más fácilmente absorbido en la sangre, o que mejoren el suministro del compuesto progenitor a un compartimiento biológico, por ejemplo el cerebro o el sistema linfático, en relación con la especie progenitora.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde m es 1, 2, 3 o 4;

n es 1, 2, 3 o 4;

cada R^1 es independientemente halógeno, –CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$, o $-N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$ o $-N(R^5)_2$;

A es arilo de 5 a 12 átomos de carbono o heterociclo de 5 a

12 átomos de carbono;

Q es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)-, $-S(O)_2-$, o -S(O)-;

Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono, R^3Het, o R^3Ar, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3-C_{12}$ Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$; o Z está enlazado con Q para formar un heterociclo de 4 a 14 átomos de carbono junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y con el que están unidos, y están opcionalmente sustituidos con $-C(O)OR^5$ o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, oxo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^3 es alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

Het es heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(O)NR(^5)_2$, $-R^3S(O)_2R^5$, o halógeno; y

Ar es arilo de 4 a 12 átomos de carbono y está

opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno; o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es –C(O)–, Q es hidrógeno, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$,

$-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es –C(O)–, Q es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde Q es metilo y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

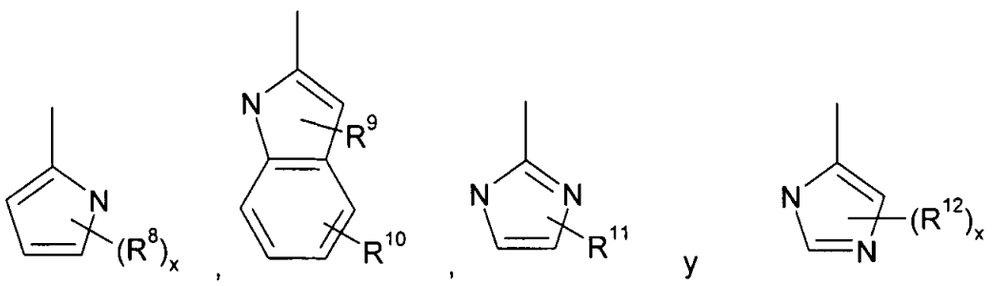
La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde n es 2 y cada R^2 es halógeno. La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde m

Bp

es 2 y cada R^1 es halógeno. La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde m es 2 y el primer R^1 es halógeno y el segundo R^1 es –CN. La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde m es 2 y cada R^1 está en la posición meta. La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde n es 2 y cada R^2 está en la posición orto en relación con el enlace de éter.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde m es 2, n es 2, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde Z se selecciona a partir del grupo que consiste en:



en donde x es 1, 2 ó 3;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o –CN, en donde cada alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo

B1

de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})C(O)R^{13}N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, o $-R^{13}N(R^{15})C(O)R^{15}$;

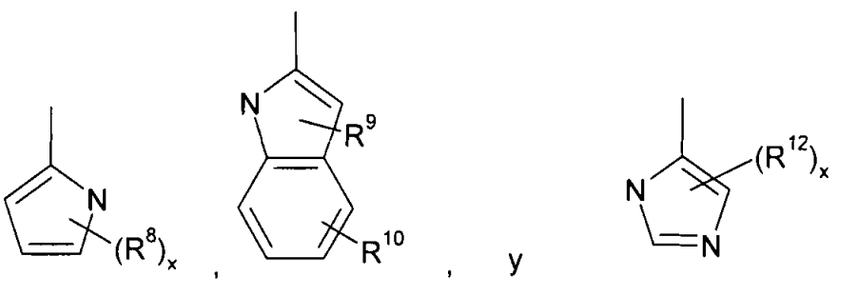
R^{13} es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^{11} es hidrógeno o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, o $-N(O)_2$., en donde cada alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es –C(O)- y Z se selecciona a partir del grupo que consiste en:



en donde x es 1 ó 2;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, -$N(R^{15})_2$, -OR^{15}, -SR^{15}, -$C(O)N(R^{15})_2$, -$C(O)OR^{15}$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o -CN;

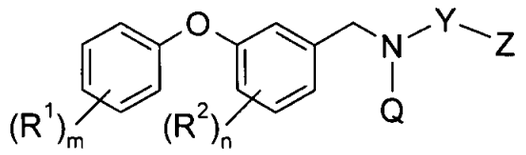
R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, -$N(R^{15})_2$, -OR^{15}, -SR^{15}, -$C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)OR^{15}$, o -$N(O)_2$; y

cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde m es 1, 2, 3 o 4;

n es 1, 2, 3 o 4;

cada R^1 es independientemente halógeno, –CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, -$C(O)OR^5$, -$C(O)N(R^5)_2$, -OR^5, -R^3CN, o -$N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente halógeno; -CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos

de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, -$C(O)OR^5$, -$C(O)N(R^5)_2$, -OR^5, -R^3CN o -$N(R^5)_2$;

A es arilo de 5 a 12 átomos de carbono o heterociclo de 5 a 12 átomos de carbono;

Q es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)-, $-S(O)_2-$, o –S(O)-;

Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono, R^3Het, o R^3Ar, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, -$N(R^5)C(O)R^5$, -$N(R^5)_2$, -OR^5, -C_3-C_{12} Het, -$C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, -SR^5, -$S(O)_2N(R^5)_2$, -$OR^3HetC(O)R^5$, -OCF_3, -$S(O)_2R^5$, -OR^3R^5, -$N(R^5)C(O)R^3OR^5$; -$N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, -$N(R^5)C(O)R^3R^5$, -$OR^3N(R^5)_2$, -R^3Het, -$R^3N(R^5)_2$, -$R^3N(R^5)C(O)R^5$, -OR^3SR^5, -$C(O)R^5$, -$C(R^5)_3$, -$R^3C(O)OR^5$, -$R^3C(O)N(R^5)_2$, o -$N(R^5)S(O)_2R^5$; o Z está enlazado con Q para formar un heterociclo de 4 a 14 átomos de carbono con el átomo de nitrógeno y el grupo Y con el que están unidos, y están opcionalmente sustituidos con -$C(O)OR^5$ o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, oxo, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^3 es alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

Het es heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6

átomos de carbono, $C(O)N(R^5)_2$, $R^3S(O)_2R^5$, o halógeno; y

Ar es arilo de 4 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno;

o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde Y es –C(O)–, Q es hidrógeno, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo

de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

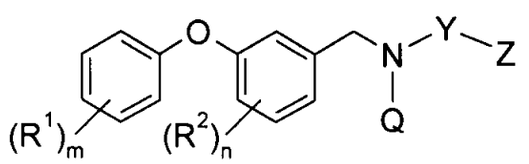
La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde Y es –C(O)–, Q es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde Q es metilo y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde n es 2 y cada R^2 es halógeno. La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde m es 2 y cada R^1 es halógeno. La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde m es 2 y el primer R^1 es halógeno y el segundo R^1 es –CN. La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde m es 2 y cada R^1 está en la posición meta. La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde n es 2 y cada R^2 está en la posición orto en relación con el enlace de éter.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde m es 2, n es 2, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde m es 1, 2, ó 3;

n es 1, 2, ó 3;

cada R^1 es independientemente halógeno, –CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos

de carbono, halo-alquilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, o $-N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente halógeno; -CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$, $-R^3N(R^5)_2$, o $-N(R^5)_2$;

Q es hidrógeno;

Y es -C(O)-;

Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono, R^3Het, o R^3Ar, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxi-alquilo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$; o Z está enlazado con Q para formar un heterociclo de 4 a 14 átomos de carbono junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y con el que están unidos, y están opcionalmente sustituidos con $-C(O)OR^5$, oxo, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, oxo, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4

BB

átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^3 es alquinileno de 2 a 10 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono, o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

Het es heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $C(O)N(R^5)_2$, $R^3S(O)_2R^5$, o halógeno; y

Ar es arilo de 4 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde m es 2, n es 2, cada R^1 es independientemente halógeno, –CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^5$, $-R^3CN$, $-R^3N(R^5)_2$, o $-N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente halógeno; -CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono; $-R^3N(R^5)_2$, o $-N(R^5)_2$;

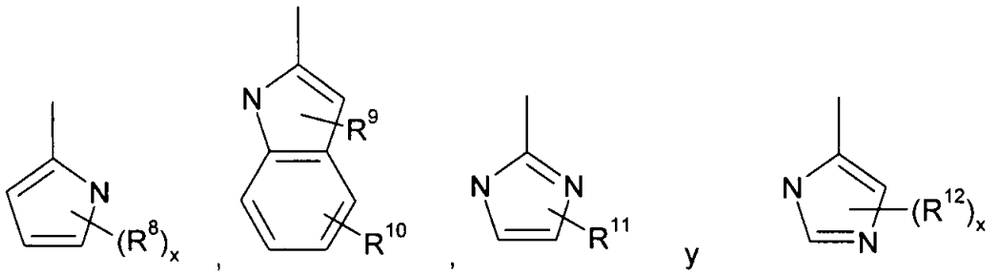
Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OCF_3$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, o $-C(O)R^5$;

R^3 es alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono o alquileno de

1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, halo-alquilo, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde Z se selecciona a partir del grupo que consiste en:



en donde x es 1, 2 ó 3;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o –CN, en donde cada alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})C(O)R^{13}N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, o $-R^{13}N(R^{15})C(O)R^{15}$;

R^{13} es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono;

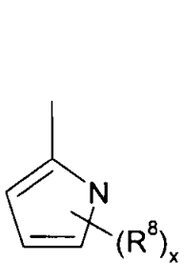
cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4

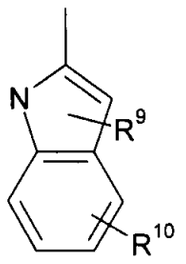
átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

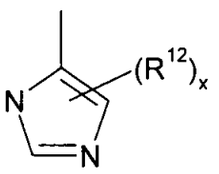
R^{11} es hidrógeno o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo, hidroxi-alquilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-S(O)_2N(R^{15})_2$, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, o $-N(O)_2$., en donde cada alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) en donde Y es –C(O)-, y Z se selecciona a partir del grupo que consiste en:



,


, y


en donde x es 1 ó 2;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o -CN;

R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo, hidroxi-alquilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-S(O)_2NR^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, o $-N(O)_2$; y

cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

La presente invención proporciona un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en:

3-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2,5-dicloro-3-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-propil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-

fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(ciclopropil-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-metil-etenil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-metil-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

3-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

2-amino-4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-*N*-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-*N*-({4,5-dibromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-*N*-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-*N*-({4-bromo-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-(hidroxi-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-cloro-*N*-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-{[3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]metil}-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-cloro-*N*-{[3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]metil}-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etenil-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-ciclopropil-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-metil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-etenil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-ciclopropil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-etil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-

fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(E)-2-ciano-etenil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-5-ciano-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2,5-dicloro-3-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-ciano-5-[(dimetil-amino)-metil]-fenil}oxi)-2-fluoro-fenil]metil}-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-propin-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(3R)-3-hidroxi-1-butin-1-il]fenil}oxi)-2-fluoro-fenil]metil}-1H-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-cloro-*N*-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(etil-amino)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(metil-amino)-1H-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(metiloxi)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

3-({6-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1*H*-purin-1-il)-metil]-fenil}oxi)-5-(2-propen-1-il)-benzonitrilo;

4-bromo-*N*-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-*N*-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. Las formas solvatadas y las formas no solvatadas están abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden existir en una mezcla de formas y/o solvatos o como una mezcla de material amorfo y una o más formas y/o solvatos. En general, se pretende que todas las formas físicas queden dentro del alcance de la presente invención. Las formas se pueden distinguir por diferentes características físicas conocidas en la materia, tales como patrones de difracción de rayos-X, solubilidad, y punto de fusión.

Otros compuestos de esta invención pueden ser preparados por un experto en la materia, siguiendo las enseñanzas de la memoria descriptiva junto con el conocimiento en la técnica, utilizando reactivos que se sintetizan fácilmente o que están

comercialmente disponibles.

Las sales de los compuestos de la presente invención se pueden hacer mediante métodos conocidos por una persona experta en la materia. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de la presente invención con una base o ácido apropiado, en un solvente apropiado, producirá la sal correspondiente.

Típicamente, pero no de una manera absoluta, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácido. Las sales representativas incluyen las sales de acetato, bencen-sulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolil-arsanilato, hexil-resorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metil-glucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, yoduro de trietilo, trifluoro-acetato, trimetil-amonio, y valerato. Otras sales que no sean farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de esta invención, y se debe considerar que éstas forman un aspecto adicional de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen aquéllas derivadas a partir

de los ácidos y bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de los ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, toluen-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metan-sulfónico, etan-sulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico, y bencen-sulfónico. Se pueden emplear otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, en la preparación de las sales útiles como intermediarios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos de esta invención pueden ser preparados por un experto en este campo, siguiendo las enseñanzas de la memoria descriptiva junto con el conocimiento de la técnica, utilizando reactivos que se sintetizan fácilmente o que están comercialmente disponibles.

Cualquier referencia a cualquiera de los compuestos anteriores también incluye una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ésteres de los compuestos de la presente invención se seleccionan independientemente a partir de los siguientes grupos: (1) ésteres de ácidos carboxílicos obtenidos mediante la esterificación de los grupos hidroxilo, en donde la fracción que no es carbonilo de la porción de ácido carboxílico del grupo éster se selecciona a partir de alquilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo, acetilo, propilo normal, butilo terciario, o butilo normal), alcoxi-alquilo (por ejemplo, metoxi-metilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxi-alquilo (por ejemplo, fenoxi-metilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como

alquil- o aralquil-sulfonilo (por ejemplo, metan-sulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato, y (5) ésteres de mono-, di-, o tri-fosfato. Los ésteres de fosfato pueden además esterificarse, por ejemplo, mediante un alcohol de 1 a 20 átomos de carbono o un derivado reactivo del mismo, o mediante un 2,3-di-acilo (de 6 a 24 átomos de carbono)-glicerol.

En estos ésteres, a menos que se especifique de otra manera, cualquier fracción de alquilo presente convenientemente contiene de 1 a 18 átomos de carbono, en particular de 1 a 6 átomos de carbono, más particularmente, de 1 a 4 átomos de carbono. Cualquier fracción de cicloalquilo presente en estos ésteres convenientemente contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Cualquier fracción de arilo presente en estos ésteres convenientemente comprende un grupo fenilo.

Los éteres de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, butilo y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal, o humano, que esté siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o clínico. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, comparándose con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, dé como resultado un mejor tratamiento, sanado, prevención, o mejoría de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance, las cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

El término "moduladores", como se utiliza en la presente, pretende abarcar los antagonistas, agonistas, agonistas inversos,

agonistas parciales o antagonistas parciales, inhibidores y activadores.

Como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" se refiere a aliviar la condición especificada, eliminar o reducir los síntomas de la condición, hacer más lento o eliminar el progreso de la condición, y prevenir o demorar la presentación inicial de la condición en un sujeto, o la recurrencia de la condición en un sujeto previamente afligido.

La presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la invención para utilizarse en terapia médica, por ejemplo para el tratamiento (incluyendo profilaxis) de una infección viral, por ejemplo una infección por VIH y condiciones asociadas. Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de las variantes tanto de tipo silvestre como mutantes de la transcriptasa inversa de VIH. Los compuestos de acuerdo con la invención son en especial útiles para el tratamiento de SIDA y condiciones clínicas relacionadas, tales como complejo relacionado con SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), sarcoma de Kaposi, púrpura tromobocitopénica, condiciones neurológicas relacionadas con SIDA, tales como complejo de demencia por SIDA, esclerosis múltiple o paraperesis tropical, condiciones positivas para el anticuerpo anti-VIH y positivas para el VIH, incluyendo estas condiciones en los pacientes asintomáticos.

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento de una condición clínica en un paciente, por ejemplo, a un mamífero, incluyendo un ser humano, cuya condición clínica incluye aquéllas que se discutieron anteriormente en la presente, el cual comprende el tratamiento de este paciente con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención. La presente invención

también incluye un método para el tratamiento (incluyendo profilaxis) de cualquiera de las enfermedades o condiciones anteriormente mencionadas.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas o efectos de una infección viral en un paciente infectado, por ejemplo, un mamífero, incluyendo un ser humano, el cual comprende administrar a este paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención. De acuerdo con un aspecto de la invención, la infección viral es una infección retroviral, en particular una infección por VIH.

La presente invención incluye además el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, en la fabricación de un medicamento para administrarse a un sujeto para el tratamiento de una infección viral, en particular una infección por VIH.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar en terapia adyuvante en el tratamiento de infecciones por VIH o los síntomas o efectos asociados con VIH, por ejemplo sarcoma de Kaposi. La referencia en la presente al tratamiento se extiende a la profilaxis, así como al tratamiento de condiciones establecidas, trastornos e infecciones, síntomas de los mismos, y condiciones clínicas asociadas. Los compuestos anteriores de acuerdo con la invención, y sus derivados farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las infecciones o condiciones anteriores. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención, comprenden la administración de un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente farmacéuticamente activo. Los ingredientes activos y los agentes

farmacéuticamente activos se pueden administrar simultáneamente (es decir, de una manera concurrente) en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas, o en secuencia en cualquier orden. Las cantidades de los ingredientes activos y los agentes farmacéuticamente activos, y los tiempos relativos de administración, se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

Para utilizarse en terapia, se pueden administrar las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de la presente invención, así como de las sales, solvatos, u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, como el producto químico en bruto. Adicionalmente, el ingrediente activo se puede presentar como una composición farmacéutica.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades efectivas de los compuestos de la presente invención y sales, solvatos, u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente invención y las sales, solvatos, u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, son como se describen en la presente. Los vehículos, diluyentes, o excipientes deben ser aceptables, en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la composición farmacéutica.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica, el cual incluye mezclar un compuesto de la presente invención, o las sales, solvatos, u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente

aceptables.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención dependerá de un número de factores. Por ejemplo, la especie, la edad, y el peso del receptor, la condición precisa que requiera de tratamiento y su severidad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, son todos factores que se deben considerar. Por último, la cantidad terapéuticamente efectiva debe quedar a discreción del médico o veterinario que atienda. Independientemente de lo anterior, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de seres humanos que sufran de discapacidad, en términos generales, debe estar en el intervalo de 0.1 a 100 miligramos/kilogramo de peso corporal del receptor (mamífero) al día. Más usualmente, la cantidad efectiva debe estar en el intervalo de 0.1 a 10 miligramos/kilogramo de peso corporal al día. Por consiguiente, para un mamífero adulto de 70 kilogramos, un ejemplo de una cantidad real al día usualmente sería de 7 a 700 miligramos. Esta cantidad se puede dar en una sola dosis por día, o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco, o más) de sub-dosis por día, de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal, solvato, u otro derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se puede determinar como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de la presente invención por sí mismo. Deben ser apropiadas las dosificaciones similares para el tratamiento de otras condiciones referidas en la presente.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria, conteniendo una cantidad previamente determinada de ingrediente activo por dosis unitaria. Esta dosis unitaria puede contener, como un ejemplo no limitante, de 0.5 miligramos a 1 gramo de un compuesto de la fórmula (I),

dependiendo de la condición que se esté tratando, de la vía de administración, y de la edad, peso, y condición del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquéllas que contengan una dosis o sub-dosis diaria, como se mencionó anteriormente en la presente, o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente activo. Estas formulaciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradérmica). Estas formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo poniendo en asociación el ingrediente activo con los vehículos o excipientes. A manera de ejemplo, y no para limitar la invención, con respecto a ciertas condiciones y trastornos para los que se cree que serán útiles los compuestos de la presente invención, ciertas vías serán preferibles a otras.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades separadas, tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones, cada uno con líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Por ejemplo, para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. En términos generales, los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un amaño

fino adecuado, y mezclando con un vehículo farmacéutico apropiado, tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber presentes saborizantes, conservadores, agentes dispersantes, y agentes colorantes.

Las cápsulas se hacen mediante la preparación de una mezcla de polvo, líquido, o suspensión, y se encapsula con gelatina o algún otro material de cubierta apropiado. Se pueden agregar a la mezcla derrapantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido, antes de la encapsulación. También se puede agregar un agente desintegrante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula. Más aún, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorantes. Los ejemplos de los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto, o alginato de sodio, carboxi-metil-celulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes útiles en estas formas de dosificación incluyen, por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil-celulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Las tabletas se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla de polvo, se granula o se forman trozos, se agrega un lubricante y desintegrante, y se comprime en tabletas. Una mezcla de polvo se puede preparar mezclando el

compuesto, de una manera adecuada triturándolo, con un diluyente o una base, como se describe anteriormente. Los ingredientes opcionales incluyen aglutinantes tales como carboxi-metil-celulosa, alginatos, gelatinas, o polivinil-pirrolidona, retardantes de solución tales como parafina, aceleradores de resorción tales como una sal cuaternaria, y/o agentes de absorción tales como bentonita, caolín, o difosfato de calcio. La mezcla de polvo se puede granular en húmedo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acadia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y se fuerza a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede pasar a través de la máquina formadora de tabletas, y el resultado es el de trozos imperfectamente formados que se quiebran en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir la adhesión a los troqueles formadores de tabletas, por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada entonces se comprime en tabletas. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte de flujo libre, y se comprimen en tabletas directamente, sin pasar a través de los pasos de granulación o formación de trozos. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco consistente en un recubrimiento sellador de shellac, un recubrimiento de azúcar o material polimérico, y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden agregar materiales de tinte a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Los fluidos orales, tales como soluciones, jarabes, y elíxires, se pueden preparar en una forma unitaria de dosificación, de tal manera que una cantidad dada contenga una cantidad previamente determinada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar, por ejemplo, mediante la disolución del compuesto en

una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elíxires se preparan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular en general mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxietileno, conservadores; aditivos de sabor, tales como aceite de hierbabuena, o edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Donde sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación, como por ejemplo, mediante recubrimiento o empotramiento del material en partículas en polímeros, cera, o similares.

Los compuestos de la presente invención y las sales, solvatos, u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearil-amina, o fosfatidil-colinas.

Los compuestos de la presente invención y las sales, solvatos, u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden suministrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales con los que se acoplan las moléculas del compuesto.

Los compuestos también se puede acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Estos polímeros pueden incluir polivinil-pirrolidona (PVP), copolímero de pirano,

polihidroxi-propil-metacrilamida–fenol, polihidroxi-etil-aspartamida-fenol, o polilisina de poli-óxido de etileno sustituida con residuos de palmitoílo. Adicionalmente, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco; por ejemplo, poli-ácido láctico, poli-épsilon-caprolactona, poli-hidroxi-ácido butírico, poli-orto-ésteres, poli-acetales, poli-dihidro-piranos, poli-ciano-acrilatos, y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches separados pretendidos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar a partir del parche mediante iontoforesis, como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986), incorporado a la presente como referencia en lo que se relaciona con estos sistemas de suministro.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, rocíos, aerosoles, o aceites.

Para los tratamientos de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se pueden aplicar como un ungüento tópico o crema. Cuando se formulan en un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear con una base para ungüento parafínica o bien miscible en agua. De una manera alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o en una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para

administración tópica a los ojos incluyen gotas para los ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, en especial un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas, y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración nasal, en donde el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo 20 a 500 micras. El polvo se administra de la manera en que se toma una aspiración, es decir, mediante la inhalación rápida a través del pasaje nasal a partir de un recipiente del polvo sostenido cerca de la nariz.. Las formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para administrarse como un aerosol nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración mediante inhalación incluyen polvos en partículas finas o nieblas, que se pueden generar por medio de diferentes tipos de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores, o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal se pueden presentar como supositorios y como enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones en aerosol.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener anti-

oxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos, y solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampolletas selladas, y frascos, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que solamente requiera de la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de usarse. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas.

En adición a los ingredientes particularmente mencionados en lo anterior, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo consideración del tipo de formulación en cuestión. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes o colorantes.

La presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la invención para utilizarse en terapia médica, en particular para el tratamiento de infecciones virales, tales como una infección por VIH. Se ha demostrado que los compuestos de acuerdo con la invención son activos contra infecciones por VIH, aunque estos compuestos pueden ser activos contra infecciones por HBV también.

Los compuestos de acuerdo con la invención son en particular adecuados para el tratamiento de infecciones por VIH y condiciones asociadas. La referencia en la presente al tratamiento se extiende hasta el tratamiento de infecciones establecidas, síntomas, y condiciones clínicas asociadas, tales como complejo relacionado con SIDA (ARC), sarcoma de Kaposi, y demencia por

SIDA.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de virus mutantes de VIH que exhiban resistencia a fármacos NNRTI, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero, en particular a un ser humano. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar VIH-1 de tipo silvestre, así como varios mutantes resistentes, por ejemplo, K103N, V106A, o Y181C.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de los síntomas o efectos de una infección viral en un animal infectado, por ejemplo, un mamífero, incluyendo un ser humano, el cual comprende tratar a este animal con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención. De acuerdo con una modalidad particular de este aspecto de la invención, la infección viral es una infección retroviral, en particular una infección por VIH. Un aspecto adicional de la invención incluye un método para el tratamiento de los síntomas o efectos de una infección por HBV.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en la terapia adyuvante en el tratamiento de infecciones por VIH o de los síntomas o efectos asociados con VIH, por ejemplo sarcoma de Kaposi.

Los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos, u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención y cualesquiera otros agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede presentarse de una manera

111

simultánea o en secuencia, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de la presente invención y los otros agentes farmacéuticamente activos, y los tiempos relativos de administración, se seleccionarán con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de un compuesto de la presente invención y las sales, solvatos, u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con otros agentes de tratamiento, se puede hacer en combinación mediante administración concomitante en: (1) una composición farmacéutica que incluya ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas, cada una incluyendo uno de los compuestos. De una manera alternativa, la combinación se puede administrar por separado de una manera en secuencia, en donde un agente de tratamiento se administra primero, y el otro en segundo lugar, o *viceversa*. Esta administración en secuencia puede estar cercana en el tiempo o remota en el tiempo.

La presente invención se puede utilizar en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o el tratamiento de VIH. Los ejemplos de estos agentes incluyen:

Inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótidos, tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavidina, adefovir, adefovir, dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, y agentes similares;

Inhibidores de transcriptasa inversa no de nucleótidos (incluyendo un agente que tenga una actividad contra la oxidación, tal como immunocal, oltipraz, etc.), tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina, y agentes similares;

Inhibidores de proteasa, tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir,

raltegravir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y agentes similares;

Inhibidores de entrada, tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares;

Inhibidores de integrasa, tales como L-870,810 y agentes similares;

Inhibidores de formación de brotes, tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; y

Inhibidores de CXCR4 y/o CCR5, tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK 427,857), TAK449, así como los que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/74769, PCT/US03/39644, PCT/US03/39975, PCT/US03/39619, PCT/US03/39618, PCT/US03/39740, y PCT/US03/39732, y agentes similares.

El alcance de combinaciones de los compuestos de esta invención con agentes contra el VIH no se limita a los mencionados anteriormente, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento de HIV. Como se observa, en estas combinaciones, los compuestos de la presente invención y otros agentes contra el VIH se pueden administrar por separado o en conjunto. En adición, un agente puede darse antes de, de una manera concurrente a, o después de la administración de otros agentes.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en el tratamiento de una variedad de trastornos y condiciones, y, como tales, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con una variedad de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento (incluyendo profilaxis) de estos trastornos o condiciones.

Se debe entender que, en adición a los ingredientes mencionados particularmente en lo anterior, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo consideración del tipo de composición farmacéutica en cuestión, por ejemplo, aquéllas adecuadas para administración oral pueden incluir agentes adicionales tales como agentes edulcorantes, espesantes, y saborizantes.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, utilizando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas por aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo.

En todos los Ejemplos descritos más adelante, se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos, en donde sea necesario, de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos convencionales de la síntesis orgánica. Estos grupos se remueven en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto, empleando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la materia. La selección de los procesos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán consistentes con la preparación de los compuestos de la presente invención.

Los expertos en este campo reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de la presente invención. De conformidad con lo anterior, el alcance de la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros, e incluye no solamente los compuestos racémicos, sino también los

enantiómeros individuales. Cuando se desee un compuesto como un solo enantiómero, éste se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica, mediante resolución del producto final o de cualquier intermediario conveniente, o mediante métodos cromatográficos quirales, como son conocidos en la materia. La resolución del producto final, de un intermediario, o de un material de partida puede ser afectada por cualquier método adecuado conocido en la materia.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Abreviaturas:

Como se utilizan en la presente, los símbolos y las convenciones utilizadas en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con aquéllos utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. De una manera específica, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas en los Ejemplos y a través de la memoria descriptiva:

g	(gramos);
mg	(miligramos);
L	(litros);
mL	(mililitros);
microlitros (μL)	(microlitros);
psi [kg/cm^2]	(libras por pulgada cuadrada [kilogramos por centímetro cuadrado]);
M	(molar);
mM	(milimolar);
Hz	(Hertz);
MHz	(megahertz);
mol	(moles);
mmol	(milimoles);

RT	(temperatura ambiente);
h	(horas);
min	(minutos);
TLC	(cromatografía de capa delgada);
p.f.	(punto de fusión);
RP	(fase inversa);
T_r	(tiempo de retención);
TFA	(ácido trifluoro-acético);
TEA	(trietil-amina);
THF	(tetrahidro-furano);
TFAA	(anhídrido trifluoro-acético);
CD_3OD	(metanol deuterado);
$CDCl_3$	(cloroformo deuterado);
DMSO	(sulfóxido de dimetilo);
SiO_2	(sílice);
atm	(atmósfera);
EtOAc	(acetato de etilo);
$CHCl_3$	(cloroformo);
HCl	(ácido clorhídrico);
Ac	(acetilo);
DMF	(N,N-dimetil-formamida);
Me	(metilo);
Cs_2CO_3	(carbonato de cesio);
EtOH	(etanol);
Et	(etilo);
tBu	(terbutilo);
MeOH	(metanol)
p-TsOH	(ácido p-toluen-sulfónico);
NBS	(N-bromo-succinimida)
NMP	(1-metil-2-pirrolidinona)
AIBN	(2,2'-Azo-bis-iso-butironitrilo)

116

EDC (clorhidrato de etil-carbodi-imida)

DMAP (4-dimetil-amino-piridina)

NCS (N-cloro-succinimida)

DCM (dicloro-metano)

DBU (1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno)

MP-TsOH (equivalentes de p-TsOH de Argonaut Technologies enlazado con resina de poliestireno).

HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis-(dimetil-amino)-metilen]-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]-piridinio)

DIPEA (N,N-di-isopropil-etil-amina)

PS-trifenil-fosfina (equivalente de trifenil-fosfina enlazado con resina de poliestireno)

$(Boc)_2O$ (carbonato de diterbutilo)

TBDMS-Cl (cloruro de terbutil-dimetil-sililo)

PS-DMAP (dimetil-amino-piridina soportada por polímero)

A menos que se indique de otra manera, todas temperaturas se expresan en °C (grados Centígrados). Todas las reacciones se conducen a temperatura ambiente a menos que se observe de otra manera.

Los espectros de ^{1}H-RMN se registraron en un espectrómetro Varian UnityINOVA 400 MHz, un espectrómetro Varian Mercury VX 400 MHz, o un espectrómetro Varian UnityINOVA 500 MHz. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertz (Hz). Los patrones de división describen las multiplicidades aparentes, y se designan como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m

(multiplete), o br (amplia). Los espectros de masas se obtuvieron en espectrómetros de masas Waters Corporation ZQ, ZMD, Quattro Micro o SQD de Waters Corporation, Milford, MA utilizando ya sea Ionización Química Atmosférica (APCI) o bien Ionización por Electropulverización (ESI).

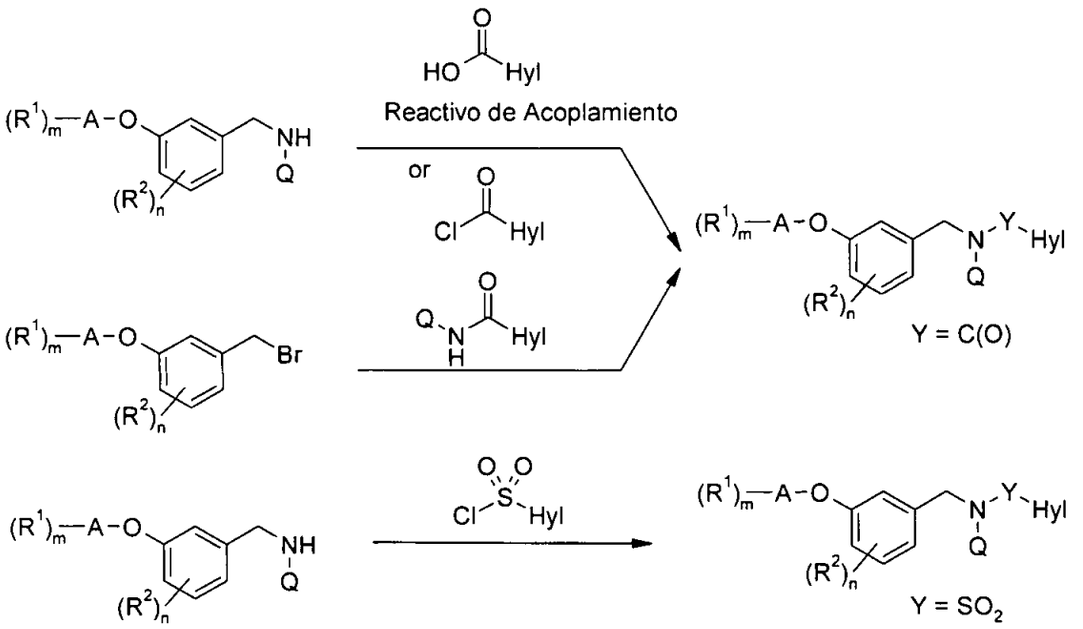
A menos que se indique de otra manera, se utilizó cromatografía analítica de capa delgada para verificar la pureza de los intermediarios que no se pudieron aislar, o que fueron demasiado inestables para una caracterización completa, así como para seguir el progreso de las reacciones.

La configuración absoluta de los compuestos se puede asignar mediante Espectroscopía de Dicroísmo Circular Vibracional Ab Initio (VCD). Los espectros VCD experimentales se pueden adquirir en $CDCl_3$ utilizando un espectrómetro Bomem Chiral RTM VCD operando entre 2000 y 800 cm^{-1}. Se puede utilizar el programa Gaussian 98 Suite de programas de computación para calcular los espectros de VCD modelo. Las asignaciones estereoquímicas se pueden hacer mediante la comparación de este espectro experimental con el espectro VCD calculado para una estructura modelo con la configuración (R) o (S).

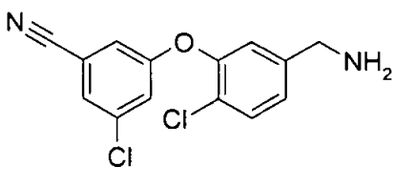
Los compuestos de la fórmula (I) se pueden hacer mediante las reacciones mostradas más adelante en el Esquema 1. Por ejemplo, una amina bencílica apropiadamente sustituida se puede acoplar con un ácido carboxílico en la presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, para proporcionar el producto de amida deseado (Y es C(O)). La amina bencílica también se puede acoplar con un cloruro de ácido en la presencia de una base débil, para proporcionar el producto de amida. En adición, se puede acoplar una carboxamida apropiadamente sustituida con un bromuro de bencilo, para producir el producto de amida deseado.

Para los compuestos en donde Y es SO_2, una amina bencílica apropiadamente sustituida se puede acoplar con un cloruro de sulfonilo en la presencia de una base débil, para proporcionar el producto de sulfonamida.

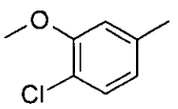
Esquema 1:



Ejemplo 1: 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (Intermediario)



Paso A: 2-cloro-5-metil-fenil-metil-éter



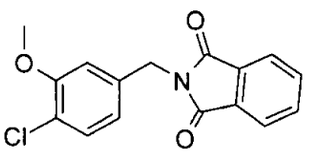
Se disolvió 2-cloro-5-metil-fenol (5.0 gramos, 35.0 milimoles) en 50 por ciento de CH2Cl2/metanol (100 mililitros) y se le agregó trimetil-sililo-diazometano (2.0 M en hexanos, 25 mililitros) por goteo hasta que se observó un color amarillo persistente. La solución se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (3.0 gramos, 55 por ciento) como un aceite. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.25 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.74 (dt, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H).

120

Paso A (procedimiento alternativo): 2-cloro-5-metil-fenil-metil-éter

A hidruro de sodio (dispersión al 60 por ciento, 3.0 gramos, 77 milimoles) se le agregó en tres porciones a una solución de 2-cloro-5-metil-fenol (10.0 gramos, 70.1 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (100 mililitros) a 0°C bajo nitrógeno. Se le agregó yoduro de metilo (5.0 mililitros, 77 milimoles) y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregaron ácido cítrico acuoso al 10 por ciento (200 mililitros) y EtOAc (1.0 L). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO3 saturado y salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (12 gramos, 100 por ciento).

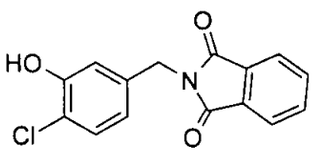
Paso B: 2-{[4-cloro-3-(metiloxi)-fenil]-metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



A una solución de 2-cloro-5-metil-fenil-metil-éter (12.0 gramos, 76 milimoles) disuelta en CCl4 (200 mililitros) se le agregó NBS (215.0 gramos, 83.6 milimoles) y AIBN (0.63 gramos, 3.8 milimoles). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite a 85°C y se agitó durante 2 a 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con CCl4. El filtrado se evaporó y el sólido resultante se disolvió en N,N-dimetil-formamida (200 mililitros) entonces se le agregó potasio ftalimida (35.0 gramos, 192 milimoles). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite a 60°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente entonces se

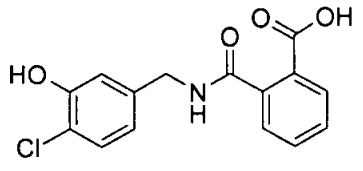
le agregó ácido cítrico al 10 por ciento (200 mililitros) y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (50 mililitros) y salmuera (50 mililitros), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (15.0 gramos, 65 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.78 - 7.88 (m, 4 H), 7.30 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H). MS: m/z 324.0 (M+23).

Paso C : 2-[(4-cloro-3-hidroxi-fenil)-metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



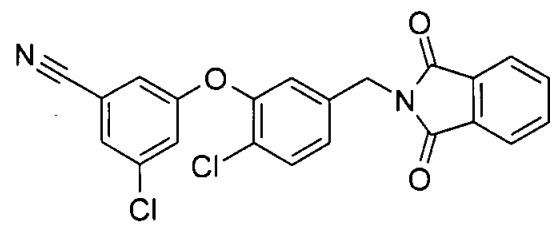
Se disolvió 2-{[4-cloro-3-(metiloxi)-fenil]-metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (7.0 gramos, 23 milimoles) en CH2Cl2 (25 mililitros) y se enfrió a 0°C. Se le agregó tribromuro de boro (solución 1.0 M, 46 mililitros) lentamente, entonces la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se agregaron agua helada (100 mililitros) y EtOAc (200 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (200 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, se evaporaron, se trituraron con hexanos para proporcionar el compuesto del título (6.5 gramos, 97 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10.15 (s, 1 H), 7.87 (d, 2 H), 7.87 (ddd, 2 H), 7.25 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 4.66 (s, 2 H). MS: m/z 286.0 (M-1).

Paso C (procedimiento alternativo): Ácido 2-({[(4-cloro-3-hidroxi-fenil)-metil]-amino}carbonil)-benzoico



Se disolvió 2-{[4-cloro-3-(metiloxi)-fenil]-metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (7.0 gramos, 23 milimoles) en CH2Cl2 (25 mililitros) y se enfrió a 0°C. Se le agregó lentamente tribromuro de boro (1.0 M sol., 46 mililitros), entonces, la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se enfrió a 0°C y agua helada (100 mililitros) y EtOAc (200 mililitros) se agregaron. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (200 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. El sólido se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 1N. Las capas acuosas se combinaron, se acidificaron con ácido cítrico al 10 por ciento y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (3.0 gramos, 42 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.87 (br. s., 1 H), 10.06 (s, 1 H), 8.82 (t, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.80 (dd, 1 H), 4.30 (d, 2 H). MS: m/z 306.2 (M+1).

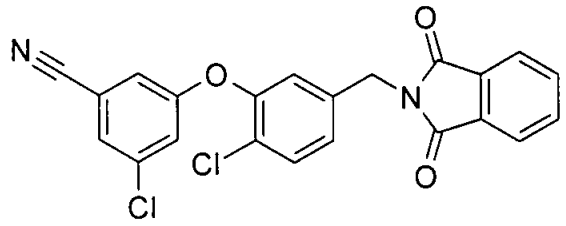
Paso D: 3-cloro-5-({2-cloro-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo



Se agregaron 2-[(4-cloro-3-hidroxi-fenil)-metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0.50 gramos, 2.3 milimoles), 3-cloro-5-fluoro-benzonitrilo (0.54 gramos, 3.5 milimoles), K2CO3 (1.0 gramos, 7.0 milimoles) y NMP (5.0 mililitros) a un matraz de fondo redondo. La

mezcla de reacción se puso en un baño de aceite a 110°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron ácido cítrico acuoso al 10 por ciento (25 mililitros) y EtOAc (25 mililitros). Se agregó ácido cítrico acuoso al 10 por ciento adicional hasta un pH ~4-5, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.47 gramos, 81 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.81 - 7.92 (m, 4 H), 7.79 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.23 (dd, 1 H), 4.77 (s, 2 H). MS: m/z 444.9 (M+23).

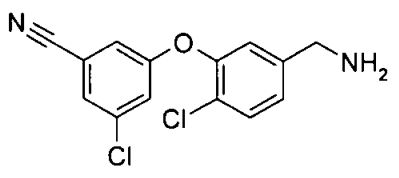
Paso D (procedimiento alternativo): 3-cloro-5-({2-cloro-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo



Se preparó 3-cloro-5-({2-cloro-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de ácido 2-({[(4-cloro-3-hidroxi-fenil)-metil]-amino}carbonil)-benzoico (3.0 gramos, 10.4 milimoles), 3-cloro-5-fluoro-benzonitrilo (2.5 gramos, 15.6 milimoles), K2CO3 (4.3 gramos, 31.0 milimoles) y NMP (25.0 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (1.0 gramos, 24 por ciento) como un sólido.

Paso E: 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-

benzonitrilo



Se disolvió 3-cloro-5-({2-cloro-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (1.0 gramos, 2.3 milimoles) en metanol (25 mililitros) y se le agregó monohidrato de hidrazina (0.3 mililitros, 5.9 milimoles). La reacción se agitó durante 4 horas. Se le agregó monohidrato de hidrazina adicional (0.3 mililitros, 5.9 milimoles) y se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.5 gramos, 72 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.77 (t, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 1.89 (br. s., 2 H). MS: m/z 292.9 (M+1).

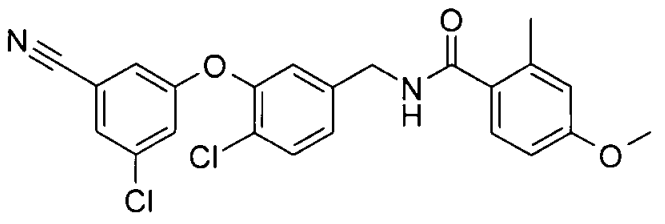
Paso E (procedimiento alternativo): 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

Se disolvieron 3-cloro-5-({2-cloro-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (0.40 gramos, 0.94 milimoles) y monohidrato de hidrazina (0.11 mililitros, 2.3 milimoles) en metanol (10 mililitros). La reacción se agitó a 60°C durante 1.5 horas. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.26 gramos, 94 por ciento) como un sólido.

El acoplamiento de a Sustituido Bencil-amina con un ácido carboxílico:

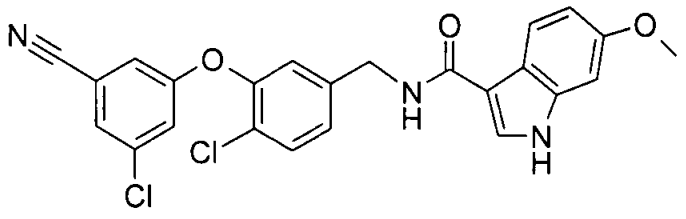
Ejemplo 2: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-2-metil-4-(metiloxi)benzamida

125



Se disolvieron 3-{[5-(Amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.15 gramos, 0.51 milimoles), ácido 2-metil-4-(metiloxi)-benzoico (0.6 gramos, 0.25 milimoles), HATU (0.21 gramos, 0.56 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.11 mililitros, 0.60 milimoles) en acetonitrilo (3 mililitros) y dimetil-formamida (1 mililitro) entonces se agitó durante la noche. Se agregaron EtOAc (25 mililitros) y NaHCO3 saturado (10 mililitros). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.05 gramos, 19 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.63 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.26 (t, 2 H), 7.16 (d, 1 H), 6.73 - 6.78 (m, 2 H), 4.38 (d, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H). MS: m/z 441.0 (M+1).

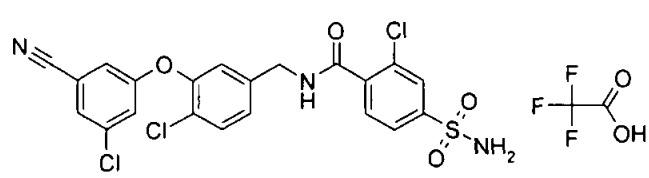
Ejemplo 3: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-1H-indol-3-carboxamida



Se preparó N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-1H-indol-3-carboxamida, de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.05 gramos, 0.17

milimoles), ácido 6-(metiloxi)-1H-indol-3-carboxílico, (0.035 gramos, 0.18 milimoles), HATU (0.1 gramos, 0.25 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.05 mililitros, 0.25 milimoles), acetonitrilo (3 mililitros) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.06 gramos, 75 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.33 (br. s., 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 4.43 (d, 2 H), 3.74 (s, 3 H). MS: m/z 466.0 (M+1).

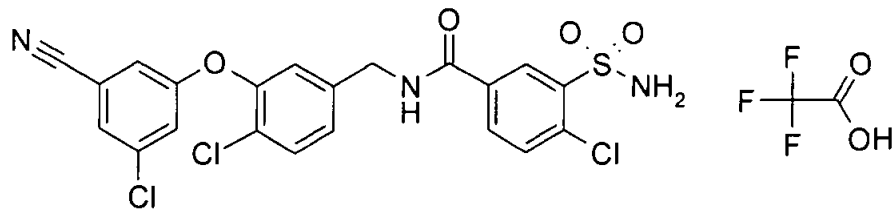
Ejemplo 4: trifluoro-acetato de 4-(amino-sulfonil)-2-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-benzamida



Se disolvieron 3-{[5-(Amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.05 gramos, 0.17 milimoles), ácido 4-(amino-sulfonil)-2-cloro-benzoico (0.6 gramos, 0.25 milimoles) (preparado como se describe en WO2004054581 y se incorpora como referencia en la presente como se refiere a esta preparación), HATU (0.1 gramos, 0.25 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.05 mililitros, 0.25 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) y se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.03 gramos, 34 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.06 - 9.18 (m, 1 H), 7.84 (d, 2

H), 7.78 (d, 1 H), 7.62 (dd, 2 H), 7.58 (s, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 4.46 (d, 2 H). MS: m/z 509.9 (M+1).

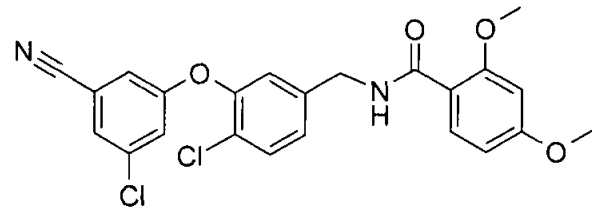
Ejemplo 5: trifluoro-acetato de 3-(amino-sulfonil)-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-benzamida



Se preparó trifluoro-acetato de 3-(amino-sulfonil)-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-benzamida, de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.05 gramos, 0.17 milimoles), ácido 3-(amino-sulfonil)-4-cloro-benzoico (0.6 gramos, 0.25 milimoles), HATU (0.1 gramos, 0.25 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.05 mililitros, 0.25 milimoles) y dimetil-formamida (3 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.06 gramos, 68 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.33 (t, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 4.48 (d, 2 H). MS: m/z 509.9 (M+1).

El acoplamiento de a Sustituido Bencil-amina con un cloruro de ácido:

Ejemplo 6: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-2,4-bis(metiloxi)-benzamida

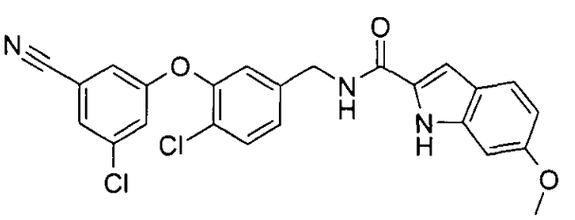


128

Se disolvieron 3-{[5-(Amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.05 gramos, 0.17 milimoles), cloruro de 2,4-bis(metiloxi)-benzoílo (0.046 gramos, 0.25 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.05 mililitros, 0.25 milimoles) en acetonitrilo (3 mililitros) y se agitó durante la noche. El solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron, entonces se agregaron EtOAc (25 mililitros) y NaHCO3 saturado (10 mililitros). Las capas se separaron y la capa acuosa extrajo con EtOAc (10 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.045 gramos, 57 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.57 (t, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.12 - 7.22 (m, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.46 (d, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H). MS: m/z 457.0 (M+1).

Hidrólisis de un recipiente de un éster carboxílico hasta el ácido correspondiente, y el subsiguiente acoplamiento con una bencil-amina sustituida:

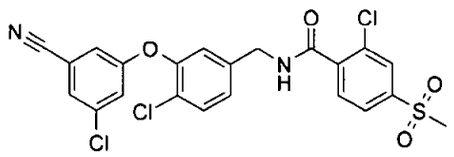
Ejemplo 7: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida



Se disolvió 6-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0.025 gramos, 0.13 milimoles) en tetrahidro-furano:metanol:agua/1:1:1 (3 mililitros) y se le agregó hidróxido de litio (0.01 gramos, 0.38 milimoles). La reacción se agitó durante 1

hora, en cuyo tiempo se le agregó otra porción de hidróxido de litio (0.01 gramos, 0.38 milimoles). La reacción se agitó durante 1 hora, se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10 por ciento a un pH de 4 a 5 y se extrajo con EtOAc (5 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. Al Intermediario crudo se le agregó 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.085 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.13 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro), y entonces se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 26 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.38 (d, 1 H), 8.88 - 8.93 (m, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.26 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.66 (dd, 1 H), 4.47 (d, 2 H), 3.73 (s, 3 H). MS: m/z 466.2 (M+1).

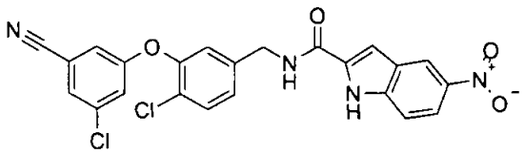
Ejemplo 8: 2-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-4-(metil-sulfonil)-benzamida



Se preparó 2-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-4-(metil-sulfonil)-benzamida, de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.085 milimoles), ácido 2-cloro-4-(metil-sulfonil)-benzoico, (0.03 gramos, 0.13 milimoles), HATU (0.05 gramos, 0.13 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.13 milimoles) y dimetil-formamida (1

mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.030 gramos, 69 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.20 (t, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 4.46 (d, 2 H), 3.30 (s, 3 H). MS: m/z 508.9 (M+1).

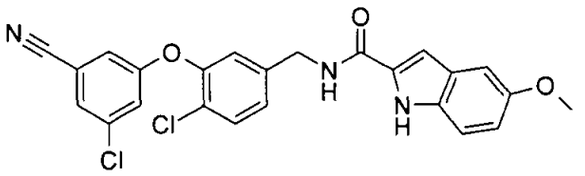
Ejemplo 9: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-5-nitro-1H-indol-2-carboxamida



Se preparó N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-5-nitro-1H-indol-2-carboxamida, de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.085 milimoles), ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico, (0.025 gramos, 0.13 milimoles), HATU (0.05 gramos, 0.13 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.13 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 36 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.36 (s, 1 H), 9.34 (t, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.76 (t, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.28 (dd,

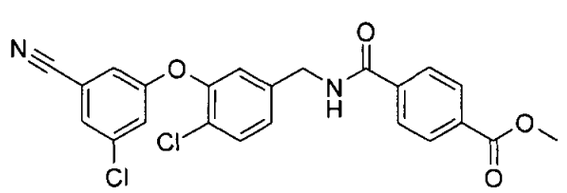
1 H), 7.25 (d, 1 H), 4.50 (d, 2 H). MS: m/z 481.0 (M+1).

Ejemplo 10: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida



Se preparó N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida, de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.085 milimoles), ácido 5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxílico, (0.025 gramos, 0.13 milimoles), HATU (0.05 gramos, 0.13 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.13 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 36 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.42 (d, 1 H), 8.98 (t, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 7.03 (dd, 2 H), 6.80 (dd, 1 H), 4.48 (d, 2 H), 3.72 (s, 3 H). MS: m/z 466.1 (M+1).

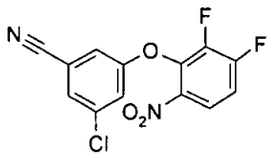
Ejemplo 11: 4-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-benzoato de metilo



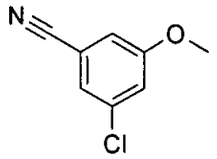
Se preparó 4-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-benzoato de metilo, de una manera similar

a como se describe en la presente, a partir de 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.05 gramos, 0.17 milimoles), 4-(cloro-carbonil)-benzoato de metilo (0.05 gramos, 0.25 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.05 mililitros, 0.25 milimoles). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron, se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.035 gramos, 45 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.22 (s, 1 H), 7.98 - 8.06 (m, 2 H), 7.92 - 7.98 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 4.47 (d, 2 H), 3.86 (s, 3 H). MS: m/z 455.0 (M+1).

Ejemplo 12: 3-cloro-5-[(2,3-difluoro-6-nitro-fenil)-oxi]-benzonitrilo (Intermediario)



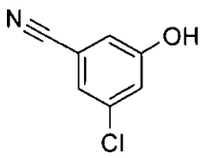
Paso A: 3-cloro-5-(metiloxi)-benzonitrilo



Se disolvió 3,5-dicloro-benzonitrilo (52.93 gramos, 307.7 milimoles) en N,N-dimetil-formamida anhidra (300 mililitros) y se enfrió a 0°C en un baño de hielo. metóxido de sodio (18.28 gramos, 338.5 milimoles), se le agregó como un sólido y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió a una mezcla HCl al 10 por ciento y hielo. El sólido que se formó se filtró, se lavó con agua, y se secó durante la noche. El sólido se disolvió en EtOAc y dicloro-

metano y se filtró para remover el material insoluble. La solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (46.48 gramos, 90 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.20 (t, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H).

Paso B: 3-cloro-5-hidroxi-benzonitrilo



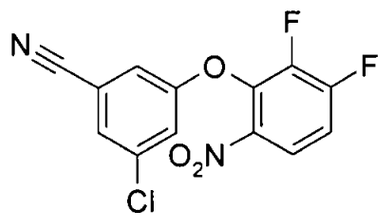
Se suspendieron 3-cloro-5-(metiloxi)-benzonitrilo (46.48 gramos, 277 milimoles) y LiI anhidro (60.77 gramos, 454.4 milimoles) en 2,4,6-colidina anhidra (200 mililitros) bajo nitrógeno y se calentó a 185°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se solidificó al reposar. El sólido se quebró y se agregó a una mezcla HCl al 10 por ciento y hielo. La solución se extrajo con EtOAc (200 mililitros, 3 veces), se secó sobre MgSO4 y se evaporó. El sólido se trituró en hexanos y EtOAc para proporcionar un sólido grisáceo y se obtuvo una segunda cosecha del producto a partir del filtrado. El material combinado se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título (32.40 gramos, 76 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10.69 (s, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 2 H). MS: m/z 152.1 (M-1).

Paso B (procedimiento alternativo): 3-cloro-5-hidroxi-benzonitrilo

A una solución agitada de LiCl (84 gramos, 1980 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (500 mililitros) se le agregó 3-cloro-5-(metiloxi)-benzonitrilo (167 gramos, 1000 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo (300 g) y se le agregó EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y se evaporó a

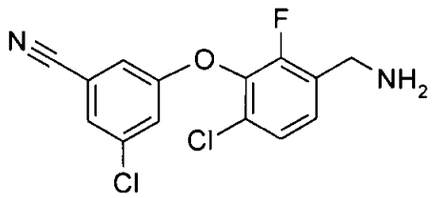
sequedad. El sólido se volvió a cristalizar a partir de EtOAc y éter de petróleo (1:5) para proporcionar el compuesto del título (130 gramos, 67 por ciento) como un sólido.

Paso C: 3-cloro-5-[(2,3-difluoro-6-nitro-fenil)-oxi]-benzonitrilo

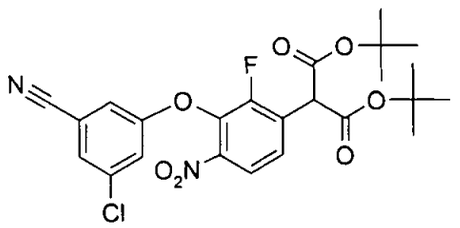


Se disolvió 3-cloro-5-hidroxi-benzonitrilo (20.0 gramos, 130 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (500 mililitros) y se enfrió a 0°C. Se le agregó hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 por ciento, 4.81 gramos, 125 milimoles) y se agitó durante 30 minutos. Se le agregó 2,3,4-trifluoronitro-benceno (23.06 gramos, 130 milimoles) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se continuó la agitación hasta que la TLC ya no mostró material de partida restante. La mezcla de reacción se vertió a una mezcla HCl al 10 por ciento y hielo. Se le agregó acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó. El aceite resultante se trituró con hexanos y Et2O para proporcionar un sólido. Los lavados se recolectaron, se evaporaron y trituraron con hexanos. Los materiales se combinaron para proporcionar el compuesto del título (30 gramos, 74 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.98 (ddd, 1 H), 7.43 (t, 1 H), 7.34 (ddd, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 7.08 (dd, 1 H).

Ejemplo 13: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (Intermediario)

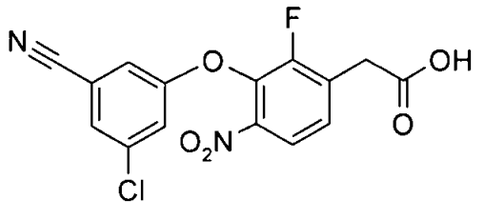


Paso A: {3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-4-nitro-fenil}propandioato de bis-(1,1-dimetil-etilo)



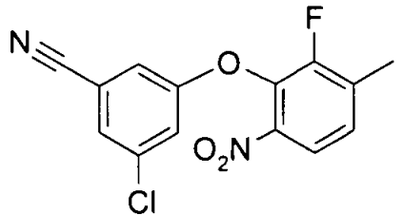
Se le agregó hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 por ciento, 2.16 gramos, 54.1 milimoles) a tetrahidrofurano anhidro (50 mililitros) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se le agregó por goteo malonato de di-terbutilo (4.65 gramos, 24.8 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó 15 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0°C y se le agregó por goteo 3-cloro-5-[(2,3-difluoro-6-nitro-fenil)-oxi]-benzonitrilo (7.0 gramos, 22.5 milimoles) en una cantidad mínima de tetrahidrofurano. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas entonces se agregaron ácido cítrico acuoso al 10 por ciento (50 mililitros) y EtOAc (50 mililitros). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.13 (dd, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.59 - 7.61 (m, 1 H), 7.56 - 7.59 (m, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 1.40 (s, 18 H). MS: m/z 507.2 (M+1).

Paso B: Ácido {3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-4-nitro-fenil}acético



Se disolvió el crudo {3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-4-nitro-fenil}propandioato de bis-(1,1-dimetil-etilo) en CH2Cl2 (25 mililitros) y ácido trifluoro-acético (25 mililitros) y se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. Se agregaron agua (50 mililitros) y EtOAc (50 mililitros), las capas se separaron y la capa acuosa extrajo con EtOAc (50 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron, para dar el compuesto del título como un aceite. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.03 (d, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.50 - 7.62 (m, 3 H), 3.84 (s, 2 H). MS: m/z 349.1 (M-1).

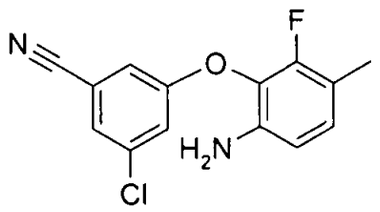
Paso C: 3-cloro-5-[(2-fluoro-3-metil-6-nitro-fenil)-oxi]-benzonitrilo



Se disolvió el ácido {3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-4-nitro-fenil}acético crudo en CH3CN (50 mililitros) y se le agregó Cu2O (0.65 gramos, 4.5 milimoles). Se adjuntó un condensador y la mezcla heterogénea se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (6.0 gramos, 87 por ciento), el cual se solidificó al reposar. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.98 (dd, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.60 (d, 2 H), 7.52 (t, 1 H), 2.37

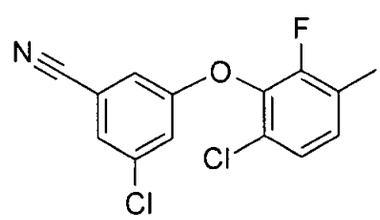
(d, 3 H).

Paso D: 3-[(6-amino-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo



Se le agregó por goteo hidrosulfito de sodio (10.2 gramos, 58.7 milimoles) disuelto en agua (66 mililitros) a una solución de 3-cloro-5-[(2-fluoro-3-metil-6-nitro-fenil)-oxi]-benzonitrilo vigorosamente agitada (3.0 gramos, 9.78 milimoles) disuelta en tetrahidrofurano (33 mililitros). La reacción se agitó durante 1 hora, entonces se le agregó EtOAc (100 mililitros) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (2.5 gramos, 92 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.68 (d, 1 H), 7.26 (dd, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 6.85 (t, 1 H), 6.51 (dd, 1 H), 5.17 (d, 2 H), 2.06 (d, 3 H) MS: m/z 277.2 (M+1).

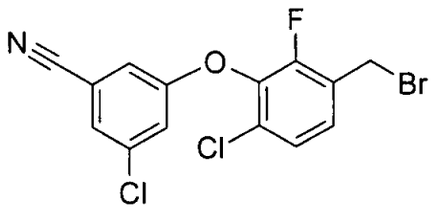
Paso E: 3-cloro-5-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo



A un matraz secado al horno se le agregó CuCl2 (2.5 gramos, 18.0 milimoles). El matraz se puso bajo un alto vacío, se inundó con nitrógeno y se le agregó acetonitrilo (10 mililitros). Se le agregó por goteo nitrito de terbutilo (2.7 mililitros, 22.5 milimoles). La solución agitada se colocó en un baño de aceite a

50°C bajo una corriente gentil de nitrógeno y se le agregó por goteo 3-[(6-amino-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo disuelto en acetonitrilo (15 mililitros). La reacción se agitó durante 0.5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo, se le agregó HCl acuoso (0.5 N, 100 mililitros). EtOAc (100 mililitros) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (1.8 gramos, 67 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.79 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 2.27 (d, 3 H).

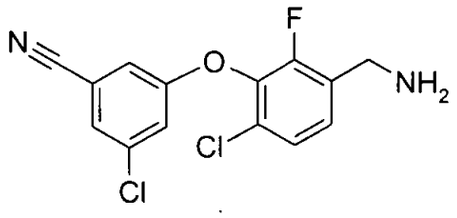
Paso F: 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo



Se disolvió 3-cloro-5-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo (1.8 gramos, 6.1 milimoles) en CCl4 (200 mililitros). Se agregaron NBS (1.2 gramos, 6.7 milimoles) y AIBN (0.63 gramos, 3.8 milimoles) y la mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite a 85°C y se agitó durante 4 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC y se agregaron más AIBN y NBS como fue necesario. La reacción se enfrió, se filtró, y el sólido se lavó con CCl4. El solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc eluyente) para proporcionar el compuesto del título (1.8 gramos, 79 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.81 (s, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 3 H), 7.47 (d, 1 H), 4.73 (s, 2 H). GC-MS, 372.9

(M).

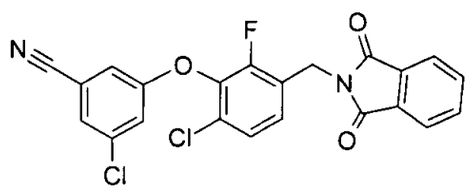
Paso G: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo



Se disolvió 3-{[3-(Bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (1.0 gramos, 2.6 milimoles) en CH2Cl2 (5 mililitros) y se agregó por goteo a amoníaco en metanol (7N, 25 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas entonces el solvente se evaporó. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (CH2Cl2/MeOH) para proporcionar el compuesto del título (0.7 gramos, 84 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.79 (s, 2 H), 7.45 - 7.56 (m, 4 H), 7.42 (t, 1 H), 3.75 (s, 2 H). MS: m/z 311.1 (M+1).

De una manera alternativa, se preparó 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo mediante el siguiente proceso de dos pasos:

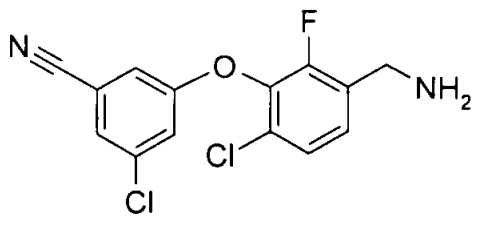
Paso H: 3-cloro-5-({6-cloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-metil]-2-fluoro-fenil}-oxi)-benzonitrilo



Se disolvió 3-{[3-(Bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (1.8 gramos, 4.8 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (50 mililitros) y se le agregó potasio ftalimida (2.25 gramos, 12.0 milimoles). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite a 60°C y se agitó durante 2 a 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se

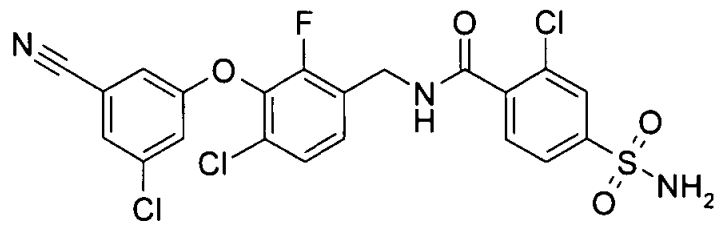
evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (CH2Cl2/MeOH) para proporcionar el compuesto del título (1.9 gramos, 90 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.70 - 7.98 (m, 6 H), 7.39 - 7.49 (m, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 4.81 (s, 2 H). MS: m/z 463.2 (M+23).

Paso I: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo



Se disolvió 3-cloro-5-({6-cloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-metil]-2-fluoro-fenil}-oxi)-benzonitrilo (1.9 gramos, 4.3 milimoles) en metanol (50 mililitros) y se le agregó monohidrato de hidrazina (0.63 mililitros, 12.9 milimoles). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite a 60°C y se agitó durante 2 horas. Se le agregó otra porción de monohidrato de hidrazina (0.63 mililitros, 12.9 milimoles) y la reacción se agitó durante 1 hora. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (CH2Cl2/MeOH) para proporcionar el compuesto del título (11 gramos, 82 por ciento).

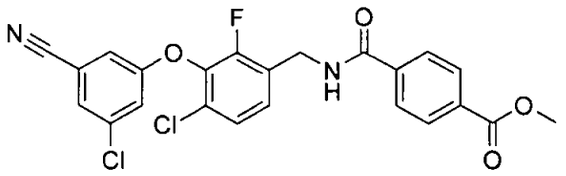
Ejemplo 14: 4-(amino-sulfonil)-2-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-benzamida



Se disolvieron 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.030 gramos, 0.096 milimoles), ácido 4-(amino-sulfonil)-2-cloro-benzoico (0.034 gramos, 0.145 milimoles) (preparado como se describe en WO2004054581), HATU (0.055

gramos, 0.145 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.145 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) y se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron con NaHCO3 saturado y se extrajo con EtOAc (5 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.025 gramos, 49 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.17 (t, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.80 (d, 2 H), 7.64 (d, 1 H), 7.58 (br. s., 2 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.39 - 7.47 (m, 2 H), 4.50 (d, 2 H). MS: m/z 528.1 (M+1).

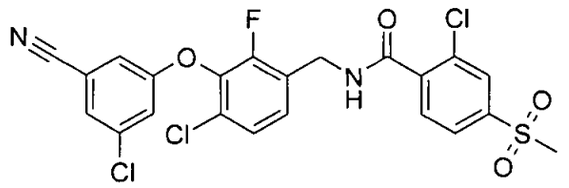
Ejemplo 15: 4-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-benzoato de metilo



Se preparó 4-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-benzoato de metilo, de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.030 gramos, 0.096 milimoles), 4-(cloro-carbonil)-benzoato de metilo (0.030 gramos, 0.151 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.145 milimoles) y CH3CN (2 mililitros). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.02 gramos, 44 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.23 (t, 1 H), 7.94 - 8.07 (m, 4 H),

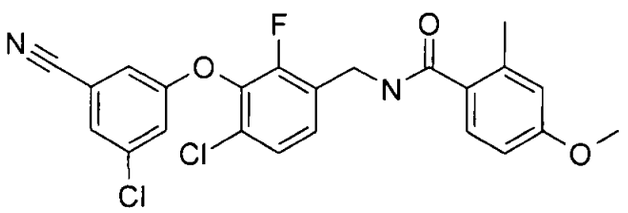
7.80 (s, 1 H), 7.42 - 7.52 (m, 3 H), 7.38 (t, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 3.86 (s, 3 H). MS: m/z 473.2 (M+1).

Ejemplo 16: 2-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(metil-sulfonil)-benzamida



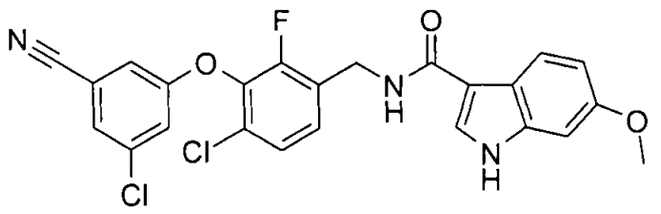
Se preparó 2-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(metil-sulfonil)-benzamida, de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.030 gramos, 0.096 milimoles), ácido 2-cloro-4-(metil-sulfonil)-benzoico (0.034 gramos, 0.145 milimoles), HATU (0.055 gramos, 0.145 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.145 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.028 gramos, 55 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.21 (br. s., 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.37 - 7.59 (m, 4 H), 4.51 (d, 2 H), 3.30 (br. s., 3 H). MS: m/z 527.1 (M+1).

Ejemplo 17: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-4-(metiloxi)benzamida



Se preparó N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-4-(metiloxi)benzamida, de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.030 gramos, 0.096 milimoles), ácido 2-metil-4-(metiloxi)-benzoico (0.025 gramos, 0.145 milimoles), HATU (0.055 gramos, 0.145 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.145 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.032 gramos, 72 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.66 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 6.70 - 6.83 (m, 2 H), 4.44 (d, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H). MS: m/z 459.2 (M+1).

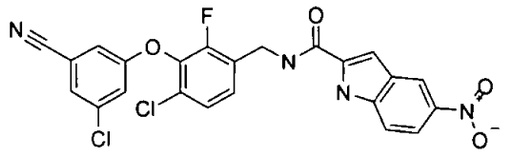
Ejemplo 18: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-1H-indol-3-carboxamida



Se preparó N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-1H-indol-3-carboxamida, de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.030 gramos, 0.096 milimoles), ácido 6-(metiloxi)-1H-indol-3-carboxílico (0.025 gramos, 0.131 milimoles), HATU (0.055 gramos, 0.145 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.145 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). El material crudo se

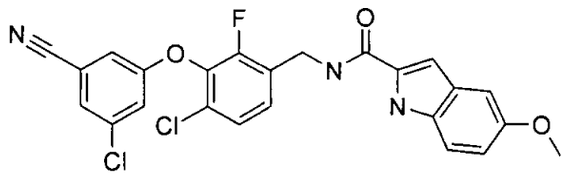
purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.010 gramos, 21 por ciento) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.39 (br. s., 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.92 (d, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.34 - 7.54 (m, 4 H), 6.89 (d, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 4.48 (d, 2 H), 3.74 (s, 3 H). MS: m/z 484.1 (M+1).

Ejemplo 19: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-nitro-1H-indol-2-carboxamida



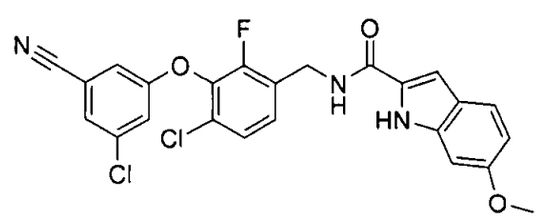
Se preparó N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-nitro-1H-indol-2-carboxamida, de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.15 gramos, 0.48 milimoles), ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico (0.12 gramos, 0.58 milimoles), HATU (0.23 gramos, 0.60 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.10 mililitros, 0.60 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.18 gramos, 75 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.38 (s, 1 H), 9.29 (t, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 4 H), 7.45 (d, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 4.58 (d, 2 H). MS: m/z 499.2 (M+1).

Ejemplo 20: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida



Se preparó N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.030 gramos, 0.096 milimoles), ácido 5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxílico (0.025 gramos, 0.131 milimoles), HATU (0.055 gramos, 0.145 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.145 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.010 gramos, 21 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.45 (br. s., 1 H), 8.98 (t, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 3 H), 7.39 (t, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.07 (s, 2 H), 6.82 (dd, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 3.74 (s, 3 H). MS: m/z 484.1 (M+1).

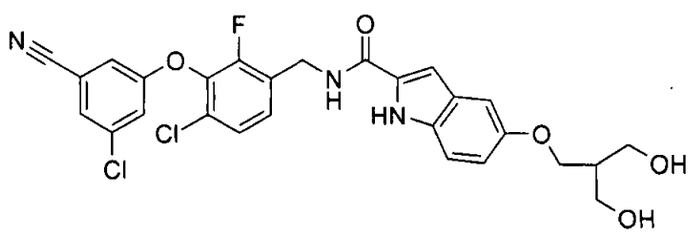
Ejemplo 21: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida



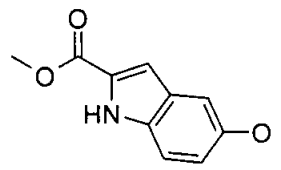
Se disolvió 6-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0.025 gramos, 0.131 milimoles) en THF:MeOH:agua (1:1:1, 3.0 mililitros) entonces se agregó hidróxido de litio en polvo (0.02

gramos, 0.76 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La solución se acidificó a un pH de 4 a 5 con ácido cítrico acuoso al 10 por ciento y se extrajo con EtOAc (5 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, se evaporaron y se colocaron bajo un alto vacío durante 1 hora. Se agregaron 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.030 gramos, 0.096 milimoles), HATU (0.055 gramos, 0.145 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.145 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron con NaHCO3 saturado y se extrajeron con EtOAc (5 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.030 gramos, 64 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.40 (br. s., 1 H), 8.91 (t, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.42 - 7.54 (m, 4 H), 7.36 (d, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.65 (dd, 1 H), 4.51 (d, 2 H), 3.70 - 3.75 (m, 3 H). MS: m/z 506.1 (M+23).

Ejemplo 22: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)-propil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida

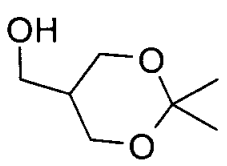


Paso A: 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo



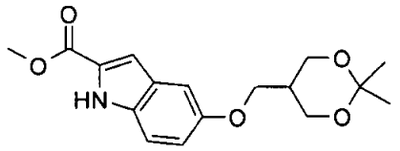
se disolvió ácido 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico (0.50 gramos, 2.82 milimoles) en MeOH:CH2Cl2 (1:1, 15 mililitros), se le agregó por goteo diazometano de trimetil-sililo (2.0 M en hexanos, ~5.0 mililitros) hasta que se formó un color amarillo persistente y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas. A la solución se le agregó ácido acético (0.5 mililitros) y el solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (CH2Cl2: MeOH) para proporcionar el compuesto del título (0.55 gramos, 99 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.59 (br. s., 1 H), 8.88 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.85 - 6.96 (m, 2 H), 6.77 (dd, 1 H), 3.81 (d, 3 H). MS: m/z 192.2 (M+1).

Paso B: (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-metanol



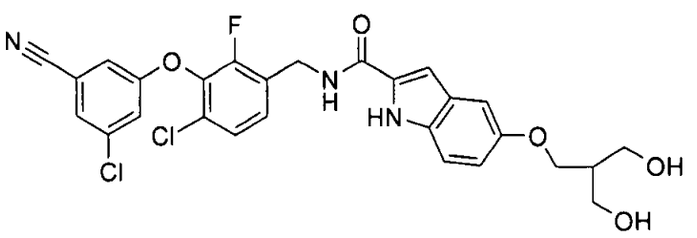
Se disolvieron 2-(Hidroxi-metil)-1,3-propanodiol (1.0 gramos, 9.4 milimoles), 2,2-bis(metiloxi)propano (2.3 mililitros, 18.8 milimoles) y ácido p-toluen-sulfónico de monohidrato (0.09 gramos, 0.5 milimoles) en tetrahidrofurano y se agitó durante ~60 horas. A la solución se le agregó trietil-amina (1.0 mililitros) y el solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (CH2Cl2: MeOH) para proporcionar el compuesto del título (0.6 gramos, 44 por ciento) como un aceite. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 4.52 (t, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.59 (dd, 2 H), 3.36 (dd, 2 H), 1.63 - 1.72 (m, 1 H), 1.28 (d, 6 H).

Paso C: 5-{[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-metil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo



Se disolvieron 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0.10 gramos, 0.5 milimoles), trifenil-fosfina (0.28 gramos, 1.0 milimoles), azodicarboxilato de dietilo (0.18 gramos, 1.0 milimoles) y (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-metanol (0.15 gramos, 1.0 milimoles) en CH2Cl2 (5 mililitros) y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron con NaHCO3 saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.15 gramos, 90 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.74 (br. s., 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 3.92 - 4.01 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 3.72 (dd, 2 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 1.31 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H). MS: m/z 342.2 (M+23).

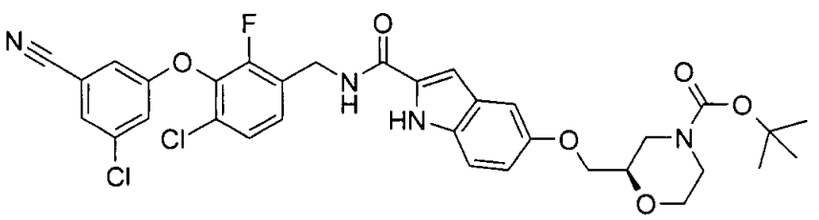
Paso D: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)-propil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida



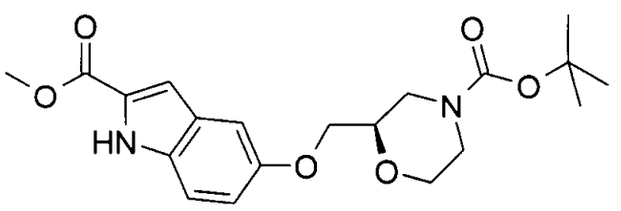
Se preparó N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)-propil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida, en una forma similar a como se describe en la presente, a partir de al hidrólisis de 5-{[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-metil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0.035 gramos,

0.11 milimoles) e hidróxido de litio en polvo (0.015 gramos, 0.62 milimoles) en THF:MeOH:agua (1:1:1, 3.0 mililitros) seguida por amida acoplada con 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron, y resultaron en la desprotección de la acetonida para proporcionar el compuesto del título (0.017 gramos, 38 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.45 (s, 1 H), 9.00 (t, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 3 H), 7.37 (t, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.06 (s, 2 H), 6.81 (dd, 1 H), 4.51 (dt, 4 H), 3.93 (d, 2 H), 3.51 (t, 4 H), 1.95 (dt, 1 H). MS: m/z 558.1 (M+1).

Ejemplo 23: 1,1-dimetil-etilo (2R)-2-{[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-oxi]-metil}-4-morfolina-carboxilato



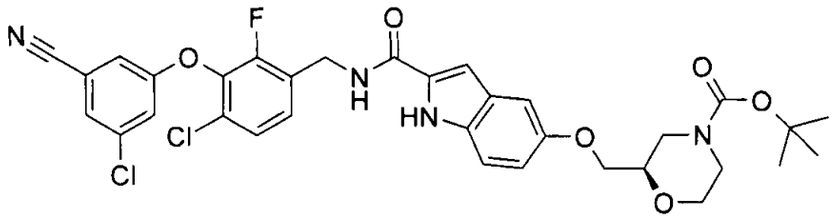
Paso A: 5-{[((2R)-4-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-2-morfolinil)-metil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo



Se preparó 5-{[((2R)-4-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-2-

morfolinil)-metil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo, de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato (0.10 gramos, 0.5 milimoles), trifenil-fosfina (0.28 gramos, 1.0 milimoles), azodicarboxilato de dietilo (0.18 gramos, 1.0 milimoles), 1,1-dimetil-etilo (2R)-2-(hidroxi-metil)-4-morfolina-carboxilato (0.23 gramos, 1.0 milimoles) y CH2Cl2 (5 mililitros). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.15 gramos, 73 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.76 (s, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 3.94 (d, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78 - 3.92 (m, 2 H), 3.59 - 3.73 (m, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 2.76 - 2.97 (m, 2 H), 1.36 (s, 9 H)MS: m/z 391.2 (M+1).

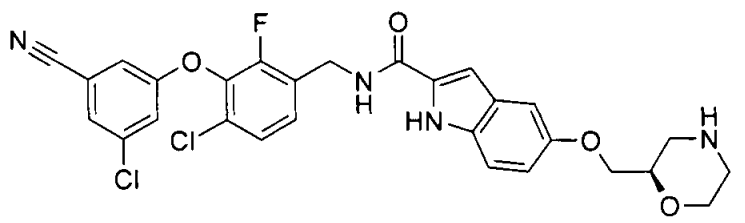
Paso B: (2R)-2-{[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-oxi]-metil}-4-morfolina-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo



Se preparó (2R)-2-{[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-oxi]-metil}-4-morfolina-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo, de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de la hidrólisis de 5-{[((2R)-4-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-2-morfolinil)-metil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0.045 gramos, 0.11 milimoles) e hidróxido de litio en polvo (0.015 gramos, 0.62

milimoles) en THF:MeOH:agua (1:1:1, 3.0 mililitros) seguida por amida acoplada con 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.025 gramos, 46 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.48 (br. s., 1 H), 9.00 (t, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 3 H), 7.38 (t, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.08 (d, 2 H), 6.84 (dd, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 3.97 (m, 3 H), 3.79 - 3.87 (m, 1 H), 3.69 (d, 2 H), 3.37 - 3.51 (m, 1 H), 2.82 - 2.95 (m, 2 H), 1.37 - 1.41 (m, 9 H). MS: m/z 667.1 (M-1).

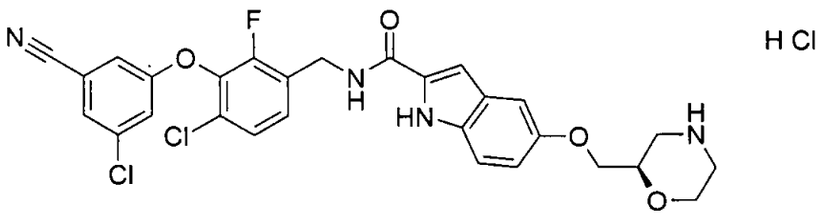
Ejemplo 24: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[(2R)-2-morfolinil-metil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida



Se agregaron ácido trifluoro-acético (2 mililitros) y CH2Cl2 (2 mililitros) a (2R)-2-{[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-oxi]-metil}-4-morfolina-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo (0.02 gramos, 0.03 milimoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron con NaHCO3 saturado y

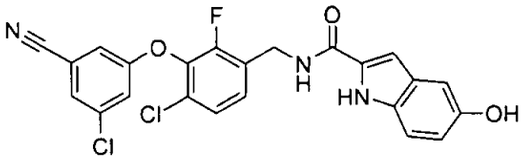
se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 88 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.51 (br. s., 1 H), 9.00 (t, 1 H), 7.74 - 7.89 (m, 1 H), 7.44 - 7.56 (m, 3 H), 7.33 - 7.44 (m, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 1 H), 7.01 - 7.13 (m, 2 H), 6.72 - 6.92 (m, 1 H), 4.49 - 4.60 (m, 2 H), 3.85 - 4.02 (m, 4 H), 3.59 - 3.71 (m, 1 H), 3.15 - 3.24 (m, 1 H), 2.98 - 3.08 (m, 1 H), 2.77 - 2.97 (m, 2 H). MS: m/z 569.1 (M+1).

Ejemplo 25: Clorhidrato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[(2R)-2-morfolinil-metil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida



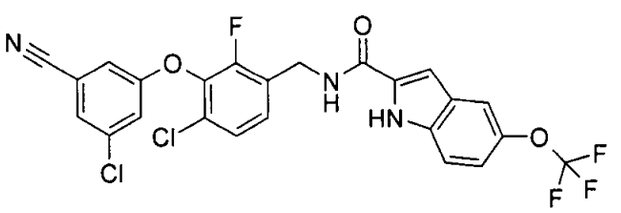
La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[(2R)-2-morfolinil-metil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida (0.01 gramos, 0.02 milimoles) se disolvió en metanol (1 mililitro), se le agregó HCl 1N en éter (2 mililitros) y se agitó durante 5 minutos. El solvente se evaporó y el sólido se recristalizó a partir de MeOH/éter para proporcionar el compuesto del título (0.010 gramos, 94 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.52 (br. s., 1 H), 9.23 (br. s., 2 H), 9.03 (t, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 3 H), 7.40 (t, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.09 (dd, 2 H), 6.85 (dd, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 4.01 - 4.10 (m, 4 H), 3.73 - 3.84 (m, 2 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 2.94 - 3.05 (m, 2 H). MS: m/z 569.1 (M+1).

Ejemplo 26: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico (0.020 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.032 gramos, 85 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.32 (br. s., 1 H), 8.95 (t, 1 H), 8.83 (br. s., 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.44 - 7.56 (m, 3 H), 7.39 (t, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 4.55 (d, 2 H). MS: m/z 470.1 (M+1).

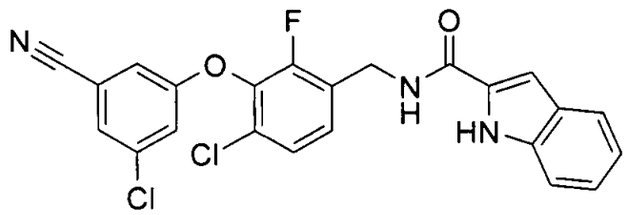
Ejemplo 27: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(trifluoro-metil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(trifluoro-metil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-

benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 5-[(trifluoro-metil)-oxi]-1H-indol-2-carboxílico (0.020 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.047 gramos, cuantitativo) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.93 (s, 1 H), 9.18 (t, 1 H), 7.82 (t, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 4 H), 7.41 (t, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 4.58 (d, 2 H). MS: m/z 538.1 (M+1).

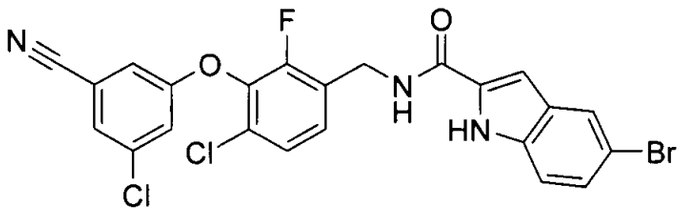
Ejemplo 28: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.16 milimoles), ácido indol-2-carboxílico (0.040 gramos, 0.24 milimoles), HATU (0.090 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el

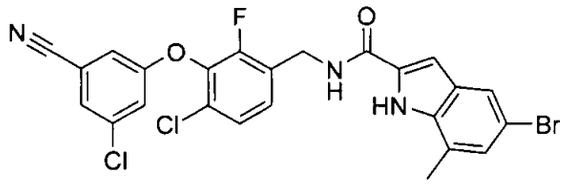
compuesto del título (0.052 gramos, 71 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.65 (s, 1 H), 9.10 (t, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.46 - 7.59 (m, 3 H), 7.34 - 7.46 (m, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 7.04 (t, 1 H), 4.58 (d, 2 H). MS: m/z 454.1 (M+1).

Ejemplo 29: 5-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



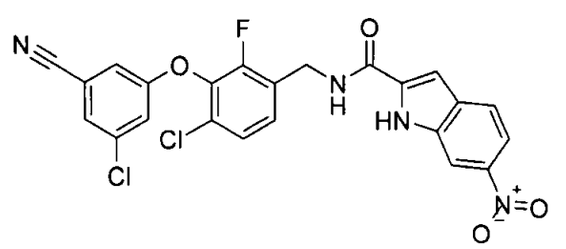
La 5-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 5-bromo-1H-indol-2-carboxílico (0.030 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.014 gramos, 32 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.88 (br. s., 1 H), 9.19 (t, 1 H), 7.83 (d, 2 H), 7.46 - 7.56 (m, 3 H), 7.36 - 7.46 (m, 2 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 4.57 (d, 2 H). MS: m/z 532.1, 534.0 (M+1).

Ejemplo 30: 5-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-metil-1H-indol-2-carboxamida



La 5-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-metil-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 5-bromo-7-metil-1H-indol-2-carboxílico (0.030 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.027 gramos, 57 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.67 (br. s., 1 H), 9.11 (t, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 3 H), 7.39 (t, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 2.47 (s, 3 H). MS: m/z 546.1 (M+1).

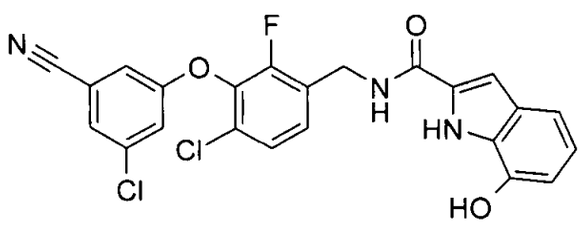
Ejemplo 31: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-nitro-1H-indol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-nitro-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025

gramos, 0.08 milimoles), ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico (0.025 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.032 gramos, 80 por ciento) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.46 (br. s., 1 H), 9.38 (t, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 7.79 - 7.96 (m, 3 H), 7.47 - 7.57 (m, 3 H), 7.43 (t, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 4.61 (d, 2 H). MS: m/z 499.2 (M+1).

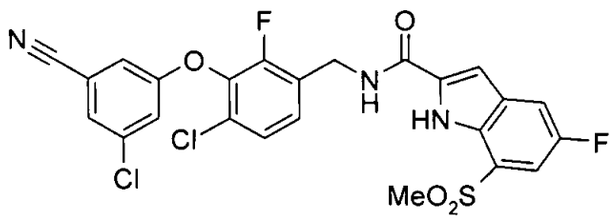
Ejemplo 32: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 7-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico (0.020 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se

evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.025 gramos, 66 por ciento) como un sólido color café. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.09 (br. s., 1 H), 9.49 (br. s., 1 H), 9.00 (t, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.43 - 7.54 (m, 3 H), 7.39 (t, 1 H), 7.00 - 7.11 (m, 2 H), 6.83 (t, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 4.55 (d, 2 H). MS: m/z 470.2 (M+1).

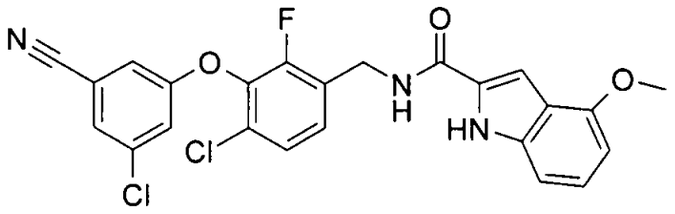
Ejemplo 33: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-fluoro-7-(metil-sulfonil)-1H-indol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-fluoro-7-(metil-sulfonil)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 5-fluoro-7-(metil-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico (0.030 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.022 gramos, 50 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10.91 (br. s., 1 H), 9.52 (t, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.30 - 7.58 (m, 5 H), 4.60 (d, 2 H), 2.50 (s, 3 H). MS: m/z 550.1 (M+1).

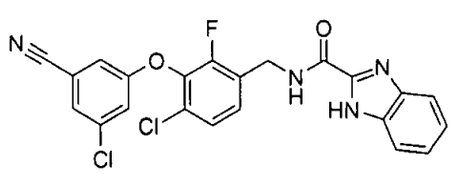
Ejemplo 34: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-

fluoro-fenil}-metil)-4-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 4-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxílico (0.025 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.031 gramos, 80 por ciento) como un sólido color café. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.64 (br. s., 1 H), 9.02 (t, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.45 - 7.58 (m, 3 H), 7.40 (t, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 4.56 (d, 2 H), 3.87 (s, 3 H). MS: m/z 484.1 (M+1).

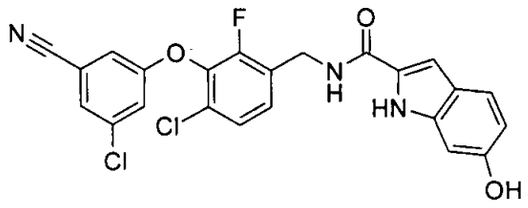
Ejemplo 35: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-

metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.05 gramos, 0.16 milimoles), ácido 1H-bencimidazol-2-carboxílico (0.04 gramos, 0.24 milimoles), HATU (0.09 gramos, 0.24 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.04 mililitros, 0.24 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.035 gramos, 48 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.57 (t, 1 H), 7.82 (t, 1 H), 7.57 - 7.72 (m, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.41 (t, 1 H), 7.30 (dd, 2 H), 4.58 (d, 2 H). MS: m/z 455.0 (M+1).

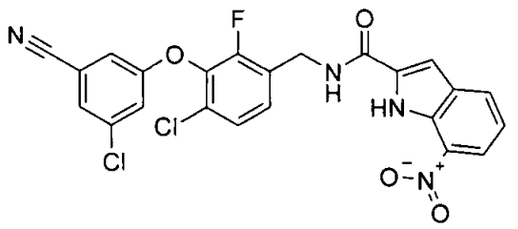
Ejemplo 36: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico (0.02 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se

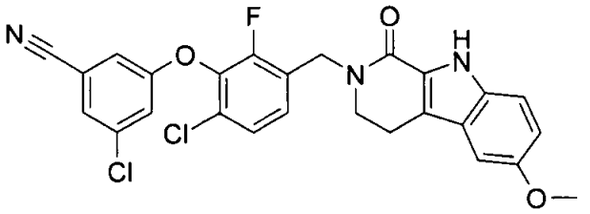
evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.021 gramos, 55 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.15 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.80 (t, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.53 (dd, 1 H), 4.50 (d, 2 H). MS: m/z 470.1 (M+1).

Ejemplo 37: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-nitro-1H-indol-2-carboxamida

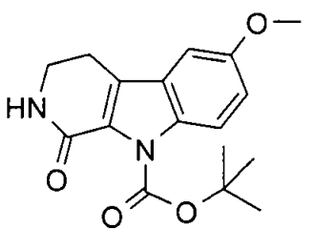


La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-nitro-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 7-nitro-1H-indol-2-carboxílico (0.025 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.008 gramos, 20 por ciento) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.38 (br. s., 1 H), 9.53 (t, 1 H), 8.15 - 8.32 (m, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.38 - 7.57 (m, 5 H), 7.33 (t, 1 H), 4.60 (d, 2 H).

Ejemplo 38: 3-cloro-5-[(6-cloro-2-fluoro-3-{[6-(metiloxi)-1-oxo-1,3,4,9-tetrahidro-2H-ß-carbolin-2-il]-metil}fenil)-oxi]-benzonitrilo

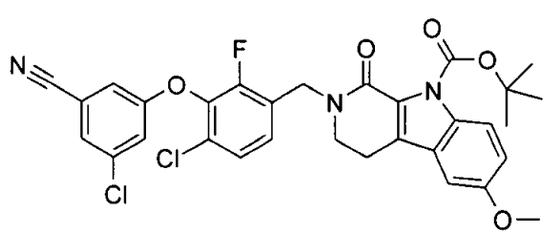


Paso A: 6-(metiloxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-9H-ß-carbolin-9-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo



La 6-(metiloxi)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-ß-carbolin-1-ona (0.10 gramos, 0.45 milimoles), Boc2O (0.1 gramos, 0.45 milimoles), y DMAP (0.01 gramos, 0.08 milimoles) se disolvieron en tetrahidrofurano (3.0 mililitros) y se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.075 gramos, 51 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.83 (d, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 2.85 (t, 2 H), 1.55 (s, 9 H).

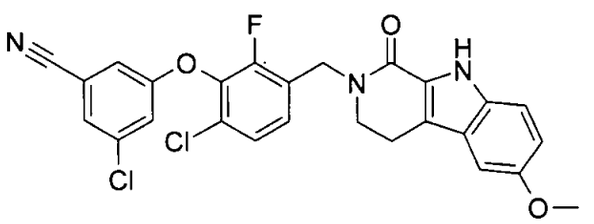
Paso B: 2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-9H-ß-carbolin-9-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo



El 7-(metiloxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-9H-ß-carbolin-9-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo (0.075 gramos, 0.23 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mililitros) y se enfrió a 0°C. Se le agregó hidruro de sodio (la dispersión en aceite al 60 por ciento,

0.01 gramos, 0.25 milimoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se le agregó 3-{[3-(Bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.09 gramos, 0.23 milimoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregaron ácido cítrico acuoso al 10 por ciento y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa extrajo con EtOAc (5 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.034 gramos, 24 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.83 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 2 H), 7.34 (t, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.71 (t, 2 H), 2.94 (t, 2 H), 1.48 (s, 9 H). MS: m/z 632.2 (M+23).

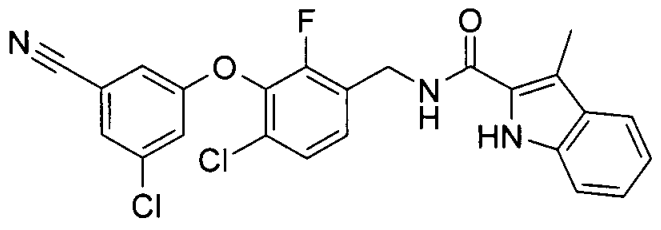
Paso C: 3-cloro-5-[(6-cloro-2-fluoro-3-{[6-(metiloxi)-1-oxo-1,3,4,9-tetrahidro-2H-ß-carbolin-2-il]-metil}fenil)-oxi]-benzonitrilo



El 2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-9H-ß-carbolin-9-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo (0.03 gramos, 0.05 milimoles), se disolvió en CH2Cl2 (1.0 mililitros) y se le agregó por goteo ácido trifluoro-acético (1.0 mililitros). La mezcla de reacción se agitó 1 hora y el solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron con NaHCO3 saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron,

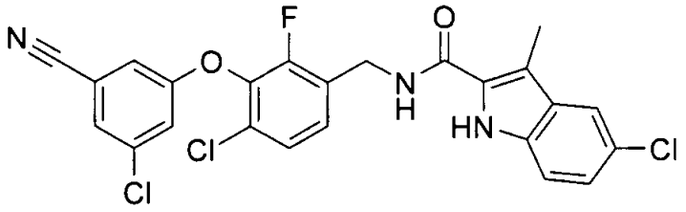
y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.02 gramos, 80 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.50 (br. s., 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 3 H), 7.39 (t, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.66 (t, 2 H), 2.97 (t, 2 H). MS: m/z 510.2 (M+1).

Ejemplo 39: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1H-indol-2-carboxamida



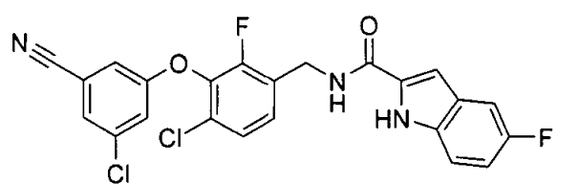
La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 3-metil-1H-indol-2-carboxílico (0.020 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 40 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.28 (br. s., 1 H), 8.52 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.41 - 7.53 (m, 4 H), 7.35 (d, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 2.5 (s, 3 H). MS: m/z 468.0 (M+1).

Ejemplo 40: 5-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1H-indol-2-carboxamida



La 5-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 5-cloro-3-metil-1H-indol-2-carboxílico (0.025 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 38 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.51 (br. s., 1 H), 8.58 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.40 - 7.52 (m, 5 H), 7.18 (d, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 2.44 (s, 3 H). MS: m/z 502.0 (M+1).

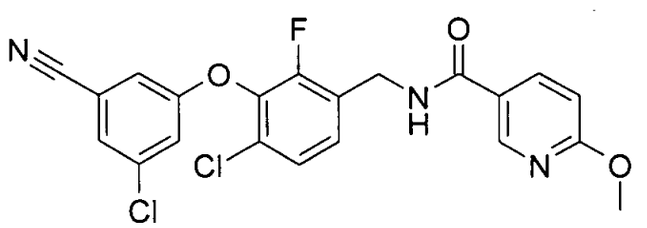
Ejemplo 41: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

(0.020 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.012 gramos, 32 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.72 (br. s., 1 H), 9.08 (s, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 2 H), 7.35 - 7.41 (m, 4 H), 7.14 (d, 1 H), 7.02 (td, 1 H), 4.55 (d, 2 H). MS: m/z 472.0 (M+1).

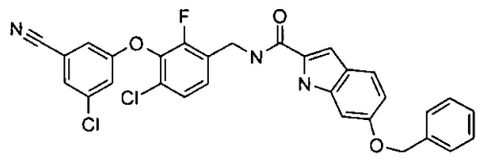
Ejemplo 42: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-3-piridin-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-(metiloxi)-3-piridin-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 6-(metiloxi)-3-piridin-carboxílico (0.020 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.039

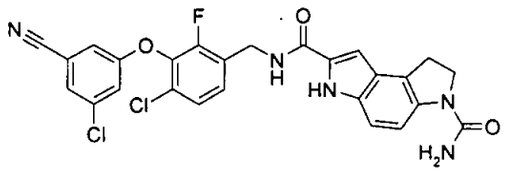
gramos, cuantitativo) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.08 (t, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.39 (t, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 3.91 (s, 3 H). MS: m/z 446.0 (M+1).

Ejemplo 43: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(fenil-metil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida



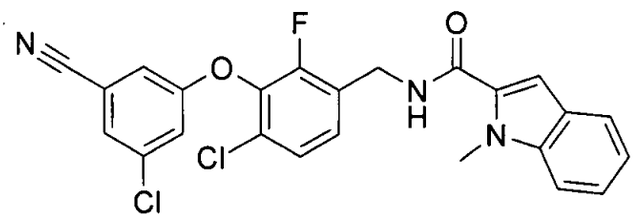
La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(fenil-metil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 6-[(fenil-metil)-oxi]-1H-indol-2-carboxílico (0.030 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.029 gramos, 64 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.51 (s, 1 H), 9.04 (t, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.43 - 7.58 (m, 5 H), 7.39 (t, 3 H), 7.33 (d, 2 H), 7.19 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.56 (d, 2 H). MS: m/z 560.0 (M+1).

Ejemplo 44: N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7,8-dihidro-pirrolo-[3,2-e]indol-2,6(3H)-dicarboxamida



La N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7,8-dihidro-pirrolo-[3,2-e]indol-2,6(3H)-dicarboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 6-(amino-carbonil)-3,6,7,8-tetrahidro-pirrolo-[3,2-e]indol-2-carboxílico (0.030 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.020 gramos, 46 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.51 (br. s., 1 H), 9.02 (t, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.82 (t, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 3 H), 7.41 (t, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 6.10 (s, 2 H), 4.56 (d, 2 H), 3.96 (t, 2 H), 3.25 (t, 2 H). MS: m/z 538.1 (M+1).

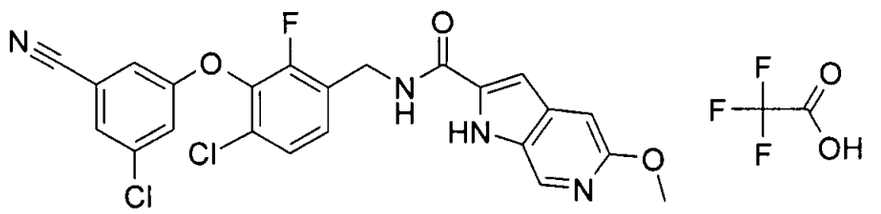
Ejemplo 45: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-

metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico (0.030 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.030 gramos, 80 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.08 (t, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 4 H), 7.43 (t, 1 H), 7.28 (t, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 4.54 (d, 2 H), 3.99 (s, 3 H). MS: m/z 468.0 (M+1).

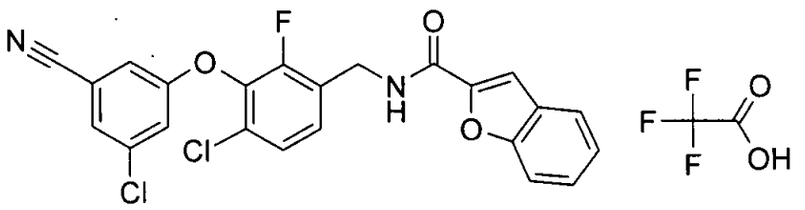
Ejemplo 46: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de la hidrólisis de 5-(metiloxi)-1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-2-carboxilato de etilo (0.010 gramos, 0.045 milimoles) (preparado como se describe en J. Org. Chem., 1978, 38, 1824) e hidróxido de litio en polvo (0.005 gramos, 0.22 milimoles) en THF:MeOH:agua (1:1:1, 1.5 mililitros) seguida por amida acoplada con 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.015 gramos, 0.045 milimoles), HATU (0.020

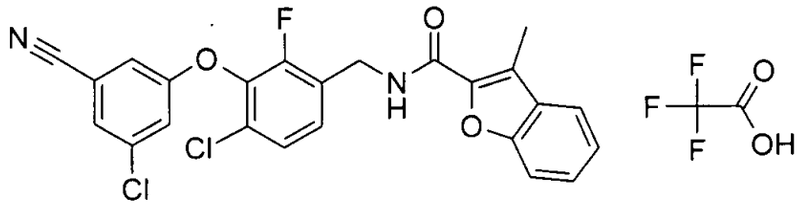
gramos, 0.054 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.010 mililitros, 0.054 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (80 por ciento puro, 0.020 gramos, 73 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.01 (br. s., 1 H), 9.29 (t, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.75 - 7.90 (m, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 3 H), 7.39 (t, 1 H), 7.09 (d, 2 H), 4.56 (d, 2 H), 3.85 (s, 3 H). MS: m/z 485.0 (M+1).

Ejemplo 47: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-benzo-furan-2-carboxamida



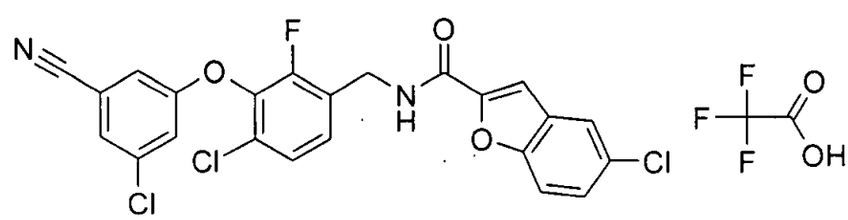
El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-benzo-furan-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 1-benzo-furan-2-carboxílico (0.020 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.024 gramos, 65 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.32 (t, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.44 - 7.55 (m, 4 H), 7.41 (t, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 4.55 (d, 2 H). MS: m/z 455.0 (M+1).

Ejemplo 48: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1-benzo-furan-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1-benzo-furan-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 3-metil-1-benzo-furan-2-carboxílico (0.020 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.020 gramos, 53 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.14 (t, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 4 H), 7.38 (t, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 4.50 (d, 2 H), 2.51 (s, 3 H). MS: m/z 469.0 (M+1).

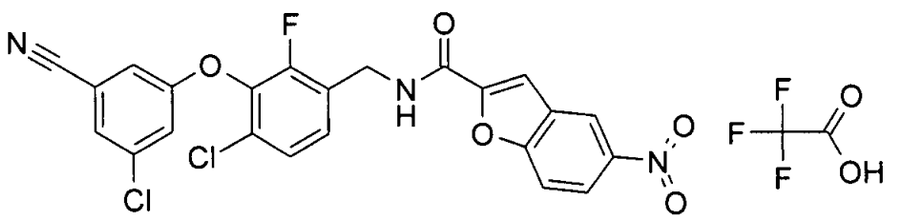
Ejemplo 49: Trifluoro-acetato de 5-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-benzo-furan-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de 5-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-benzo-furan-2-carboxamida

se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 5-cloro-1-benzo-furan-2-carboxílico (0.025 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.025 gramos, 63 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.36 (t, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 4 H), 7.38 (t, 1 H), 4.52 (d, 2 H). MS: m/z 488.9 (M+1).

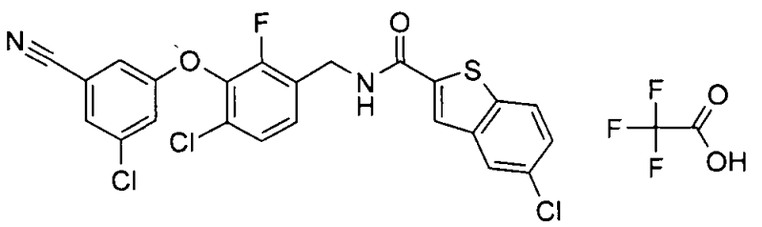
Ejemplo 50: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-nitro-1-benzo-furan-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-nitro-1-benzo-furan-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 5-nitro-1-benzo-furan-2-carboxílico (0.025 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.018 gramos, 45 por ciento) como un sólido

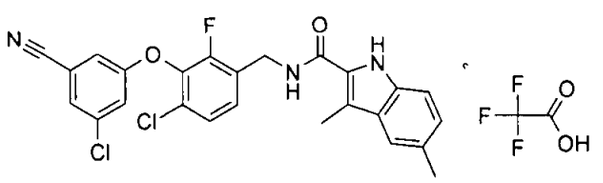
blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.49 (t, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.31 (dd, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.78 (d, 2 H), 7.49 (dd, 3 H), 7.40 (t, 1 H), 4.54 (d, 2 H). MS: m/z 500.0 (M+1).

Ejemplo 51: Trifluoro-acetato de 5-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-benzo-tiofen-2-carboxamida



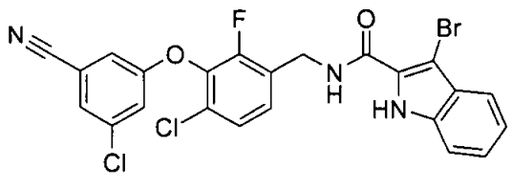
El trifluoro-acetato de 5-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-benzo-tiofen-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 5-cloro-1-benzo-tiofen-2-carboxílico (0.025 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.018 gramos, 44 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.42 (t, 1 H), 8.02 - 8.15 (m, 3 H), 7.83 (s, 1 H), 7.52 (d, 5 H), 4.56 (d, 2 H). MS: m/z 504.9 (M+1).

Ejemplo 52: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1H-indol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 3,5-dimetil-1H-indol-2-carboxílico 0.025 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.008 gramos, 20 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.02 (br. s., 1 H), 8.36 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 2 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.54 (d, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H). MS: m/z 482.1 (M+1).

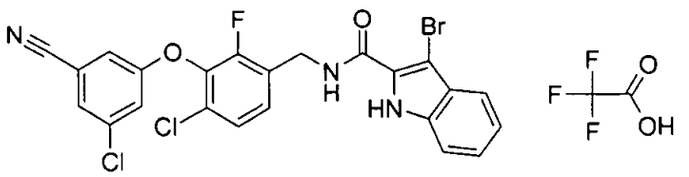
Ejemplo 53: 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



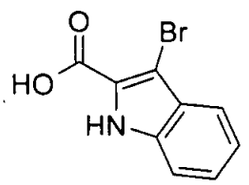
La 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de la hidrólisis de 3-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.025 gramos, 0.11 milimoles) e hidróxido de litio en polvo (0.025 gramos, 0.96 milimoles) en THF:MeOH:agua (1:1:1, 3.0 mililitros) seguida por amida acoplada con 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.16 milimoles), HATU (0.090 gramos, 0.24 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.040 mililitros, 0.24 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). El material crudo se purificó mediante HPLC en fase

inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron, se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.017 gramos, 29 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.0 (br. s., 1 H), 8.58 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.40 - 7.58 (m, 6 H), 7.30 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 4.62 (m, 2 H). MS: m/z 531.9 (M+1).

Ejemplo 54: Trifluoro-acetato de 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



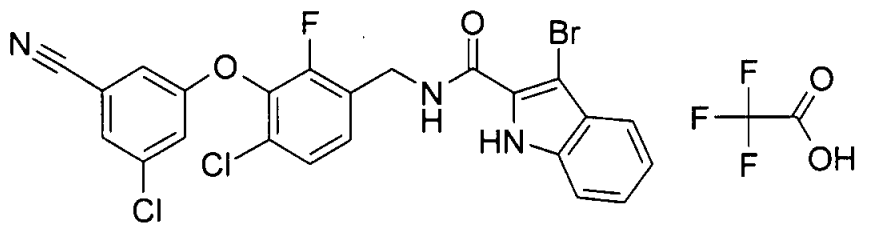
Paso A : Ácido 3-bromo-1H-indol-2-carboxílico



El 3-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.070 gramos, 0.30 milimoles) e hidróxido de litio en polvo (0.073 gramos, 3.0 milimoles) se disolvieron en una mezcla 1:1:1 de tetrahidrofurano/MeOH/agua (3.0 mililitros) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. El solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar (0.042 gramos, 67 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.09 (br. s., 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H). MS: m/z 240.1 (M+1).

Paso B: Trifluoro-acetato de 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-

5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.065 gramos, 0.20 milimoles), ácido 3-bromo-1H-indol-2-carboxílico (0.040 gramos, 0.16 milimoles), HATU (0.080 gramos, 0.20 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.040 mililitros, 0.20 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.046 gramos, 44 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.03 (s, 1 H), 8.55 (t, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.44 - 7.55 (m, 6 H), 7.30 (t, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 4.63 (d, 2 H). MS: m/z 531.9 (M+1).

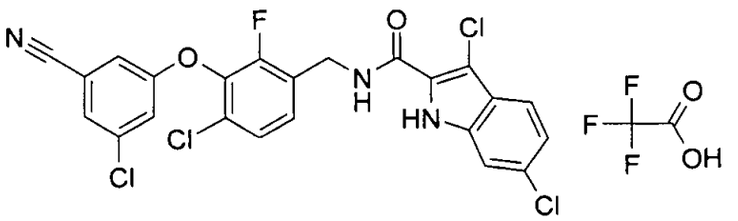
Paso B (procedimiento alternativo): Trifluoro-acetato de 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida

De una manera alternativa: 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida trifluoro-acetato

Se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de la hidrólisis de 3-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.050 gramos, 0.22 milimoles) e hidróxido de litio en polvo (0.025 gramos, 0.96 milimoles) en THF:MeOH:agua (1:1:1, 1.5 mililitros) seguida por amida acoplada con 3-{[3-amino-

metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.10 gramos, 0.32 milimoles), HATU (0.125 gramos, 0.32 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.06 mililitros, 0.32 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante fase inversa de HPLC. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.006 gramos, 11 por ciento) como un sólido blanco.

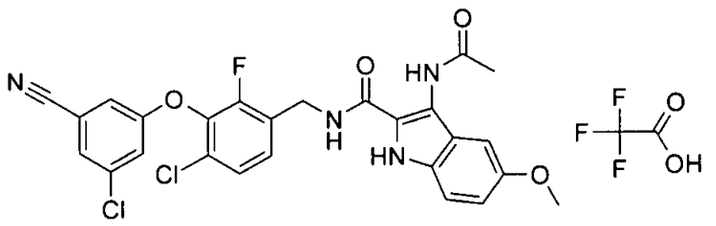
Ejemplo 55: Trifluoro-acetato de 3,6-dicloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de 3,6-dicloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de la hidrólisis de 3,6-dicloro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.050 gramos, 0.19 milimoles) e hidróxido de litio en polvo (0.025 gramos, 0.96 milimoles) en THF:MeOH:agua (1:1:1, 1.5 mililitros) seguida por amida acoplada con 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.090 gramos, 0.29 milimoles), HATU (0.110 gramos, 0.29 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.050 mililitros, 0.29 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). Na2SO4. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.003 gramos, 3 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.09 (br. s., 1 H), 8.58 (t, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 2 H), 7.46 (d, 2 H), 7.41 (t, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 4.60 (d,

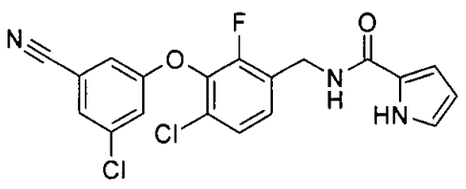
2 H). MS: m/z 522.0 (M+1).

Ejemplo 56: Trifluoro-acetato de 3-(acetil-amino)-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida



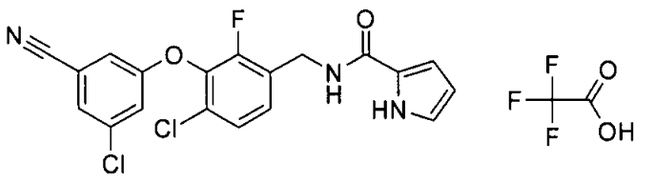
El trifluoro-acetato de 3-(Acetil-amino)-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.018 gramos, 0.058 milimoles), ácido 3-(acetil-amino)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxílico (0.024 gramos, 0.096 milimoles), HATU (0.035 gramos, 0.096 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.017 mililitros, 0.096 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.006 gramos, 16 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.34 (br. s., 1 H), 9.63 (br. s., 1 H), 8.26 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 3 H), 7.40 (t, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 4.56 (d, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H). MS: m/z 541.0 (M+1).

Ejemplo 57: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (0.013 gramos, 0.12 milimoles),-HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron con NaHCO3 saturado y se extrajo con EtOAc (5 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 46 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.51 (br. s., 1 H), 8.57 (t, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.43 - 7.55 (m, 3 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 6.09 (s, 1 H), 4.49 (d, 2 H). MS: m/z 404.0 (M+1).

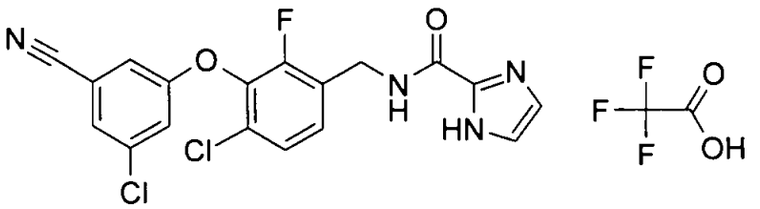
Ejemplo 58 : Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.018 gramos, 0.058 milimoles), ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (0.012 gramos, 0.096 milimoles), HATU (0.035 gramos, 0.096 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.017 mililitros, 0.096 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con

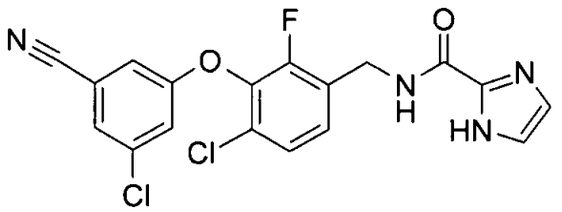
ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) y las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.0075 gramos, 25 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.51 (br. s., 1 H), 8.56 (t, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.35 (t, 1 H), 6.86 - 6.90 (m, 1 H), 6.80 - 6.85 (m, 1 H), 5.87 - 6.17 (m, 1 H), 4.49 (d, 2 H). MS: m/z 404.0 (M+1).

Ejemplo 59: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida



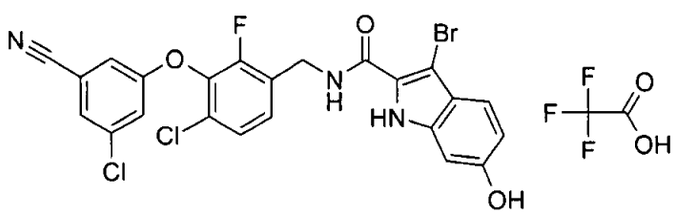
El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (0.015 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) y Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.017 gramos, 60 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.05 (t, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.43 - 7.56 (m, 3 H), 7.36 (t, 1 H), 7.21 (s, 2 H), 4.51 (d, 2 H). MS: m/z 404.9 (M+1).

Ejemplo 60: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida

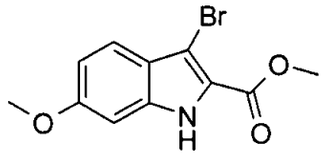


La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (0.015 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron con NaHCO3 saturado y se extrajo con EtOAc (5 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0.020 gramos, 61 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.01 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.42 - 7.53 (m, 3 H), 7.33 (t, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 4.48 (d, 2 H). MS: m/z 405.0 (M+1).

Ejemplo 61: Trifluoro-acetato de 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida

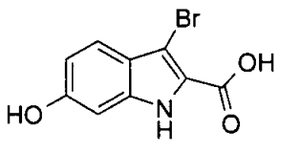


Paso A: 3-bromo-6-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo



El 6-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0.10 gramos, 0.49 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) entonces se agregó N-bromo-succinimida (0.095 gramos, 0.53 milimoles) y la reacción se agitó durante 38 horas. El solvente se evaporó y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.075 gramos, 54 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.08 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 6.82 - 6.89 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H). MS: m/z 284.0 (M+1).

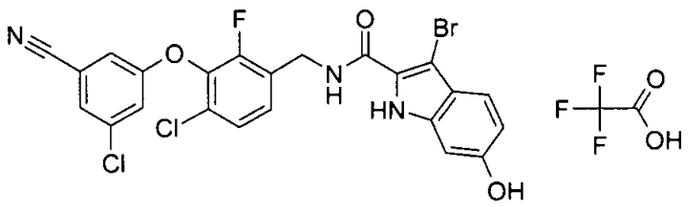
Paso B: 3-bromo-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico ácido



El 3-bromo-6-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0.075 gramos, 0.26 milimoles) se disolvió en CH2Cl2 (5 mililitros), se enfrió a 0°C bajo nitrógeno y se agregó BBr3 (1.0 M en CH2Cl2, 1.6 mililitros, 1.6 milimoles) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregaron agua helada (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). Las capas se separaron y la capa acuosa extrajo con EtOAc (5 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.005 gramos, 7 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 13.06 (br. s., 1 H), 11.63 (br. s., 1 H), 9.55 (s, 1 H),

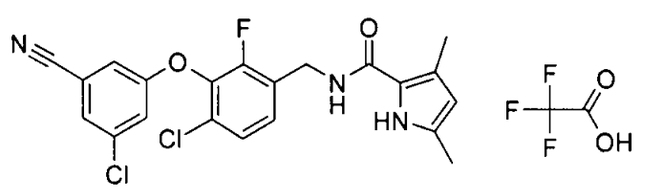
7.30 (d, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.70 (dd, 1 H). MS: m/z 256.13 (M+1).

Paso C: Trifluoro-acetato de 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.009 gramos, 0.029 milimoles), ácido 3-bromo-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico (0.005 gramos, 0.02 milimoles), HATU (0.010 gramos, 0.029 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.005 mililitros, 0.029 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.009 gramos, 88 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.57 (s, 1 H), 9.47 (br. s., 1 H), 8.29 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.39 - 7.51 (m, 4 H), 7.25 (d, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 6.68 (dd, 1 H), 4.58 (d, 2 H). MS: m/z 548.2 (M+1).

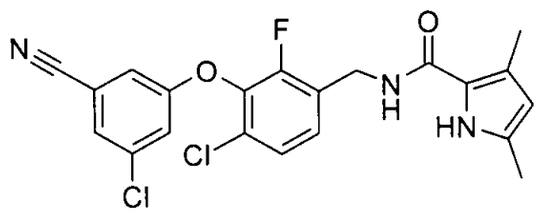
Ejemplo 62: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida



El 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-

benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.017 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro) se agregaron a un matraz y la solución se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.006 gramos, 17 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10.80 (br. s., 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.68 (t, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 3 H), 7.38 (t, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 4.48 (d, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H). MS: m/z 432.1 (M+1).

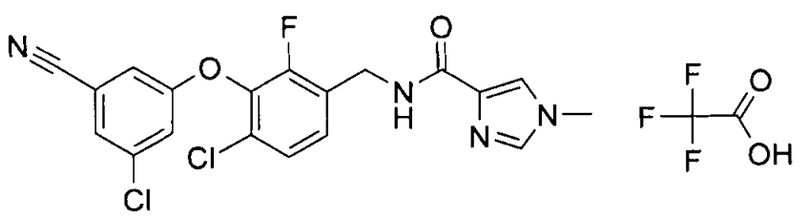
Ejemplo 63: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida



El 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.15 gramos, 0.48 milimoles), ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.055 gramos, 0.038 milimoles), HATU (0.183 gramos, 0.48 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.070 mililitros, 0.48 milimoles) y dimetil-formamida (5 mililitros) se agregaron a un matraz y la solución se agitó durante la noche. El solvente se evaporó, se agregaron NaHCO3 saturado (10 mililitros) y EtOAc (10 mililitros). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. La mezcla de reacción se purificó mediante recristalización a partir de EtOAc para proporcionar el compuesto

del título (0.040 gramos) como un sólido blanco. La purificación del filtrado se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida (0.042 gramos, combinadas al 48 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10.8 (br. s., 1 H), 7.82 (t, 1 H), 7.67 (t, 1 H), 7.43 - 7.55 (m, 3 H), 7.38 (t, 1 H), 5.66 (d, 1 H), 4.48 (d, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H). MS: m/z 432.0 (M+1).

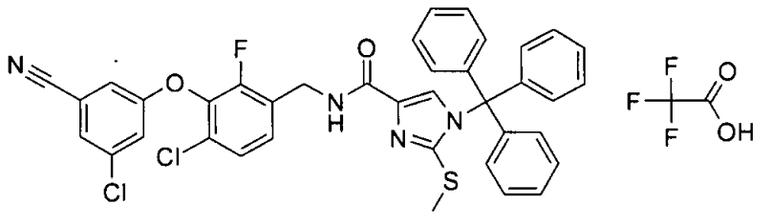
Ejemplo 64: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (0.015 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.030 gramos, 71 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.90 (t, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.84 (d, 2 H), 7.45 - 7.56 (m, 3 H), 7.34 (t, 1 H), 4.51 (d,

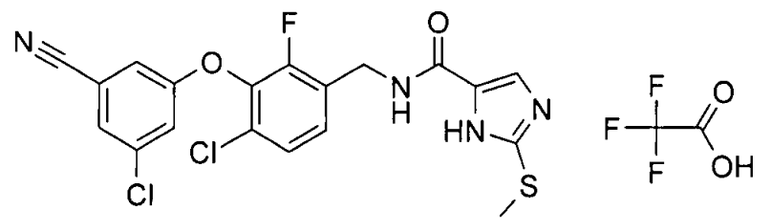
2 H), 3.77 (s, 3 H). MS: m/z 419.2 (M+1).

Ejemplo 65: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(tiometil)-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



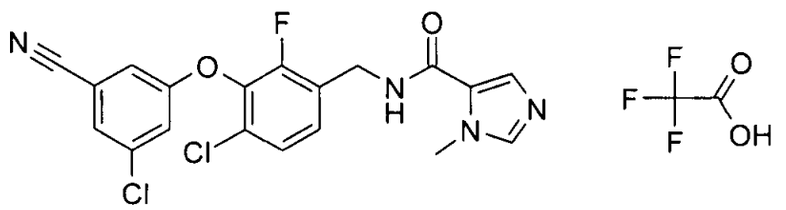
El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(tiometil)-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 2-(tiometil)-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (0.050 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.035 gramos, 63 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.60 (t, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.42 - 7.53 (m, 2 H), 7.11 - 7.36 (m, 17 H), 4.45 (d, 2 H), 2.56 (s, 3 H). MS: m/z 449.2 (M-243).

Ejemplo 66: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(tiometil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(tiometil)-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (0.030 gramos, 0.04 milimoles) se disolvió en CH2Cl2 (2 mililitros) y ácido trifluoro-acético (2 mililitros) y se agitó durante 2 horas. El solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.017 gramos, 70 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.57 (t, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 3 H), 7.30 (t, 1 H), 4.45 (d, 2 H), 2.55 (s, 3 H). MS: m/z 451.0 (M+1).

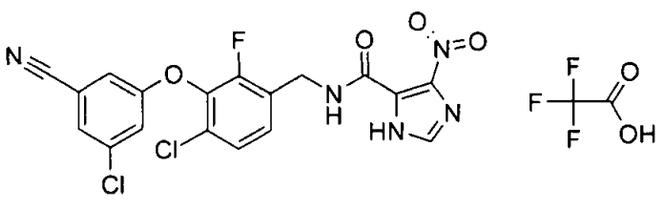
Ejemplo 67: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.015 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.035 gramos, 83 por ciento) como un sólido

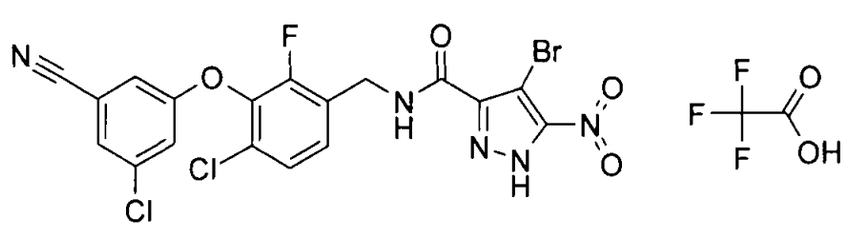
blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.13 (t, 1 H), 8.62 (br. s., 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 3 H), 7.38 (t, 1 H), 4.48 (d, 2 H), 3.90 (s, 3 H). MS: m/z 419.0 (M+1).

Ejemplo 68: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-nitro-1H-imidazol-5-carboxamida



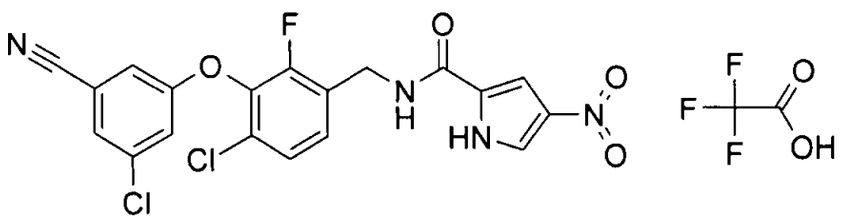
El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-nitro-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 4-nitro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.019 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y N,N-dimetil-formamida. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.0065 gramos, 14 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.32 (t, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.42 - 7.53 (m, 4 H), 4.54 (d, 2 H)). MS: m/z 450.0 (M+1).

Ejemplo 69: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-nitro-1H-pirazol-3-carboxamida trifluoro-acetato



El trifluoro-acetato de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-nitro-1H-pirazol-3-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 4-bromo-5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (0.028 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.023 gramos, 44 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.02 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.37 - 7.47 (m, 2 H), 4.55 (d, 2 H). MS: m/z 528.2 (M+1).

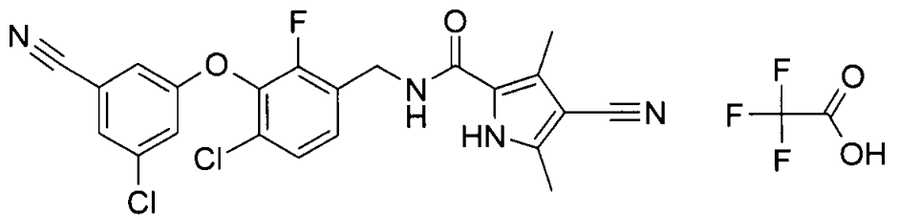
Ejemplo 70: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico (0.028 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con

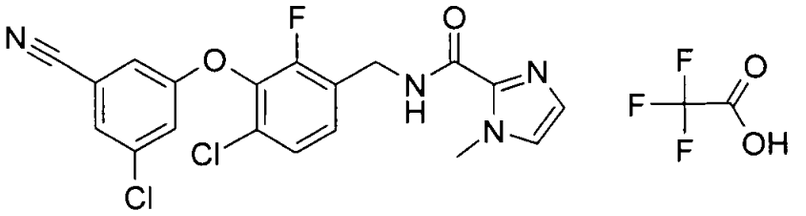
ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.003 gramos, 8 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.99 (t, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.50 (m, 4 H), 7.39 (t, 1 H), 4.51 (d, 2 H). MS: m/z 447.4 (M-1).

Ejemplo 71: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-ciano-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida



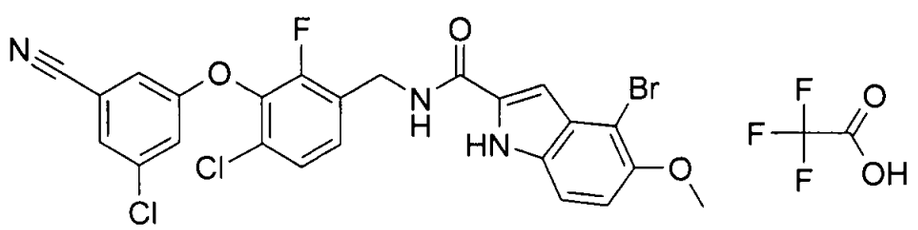
El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-ciano-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 4-ciano-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.020 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 41 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.87 (br. s., 1 H), 8.07 (t, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 3 H), 7.39 (t, 1 H), 4.50 (d, 2 H), 2.29 (d, 6 H). MS: m/z 457.2 (M+1).

Ejemplo 72: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.08 milimoles), ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (0.015 gramos, 0.12 milimoles), HATU (0.045 gramos, 0.12 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.12 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.028 gramos, 65 por ciento, 80 por ciento puro) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.05 (t, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.43 - 7.55 (m, 2 H), 7.30 - 7.41 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 4.44 (d, 2 H), 3.91 (s, 3 H). MS: m/z 419.2 (M+1).

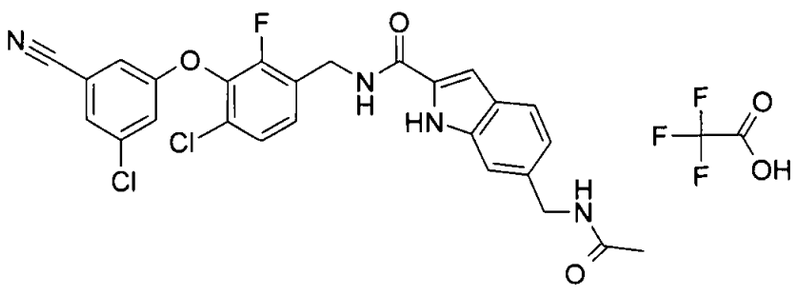
Ejemplo 73: Trifluoro-acetato de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-

fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.040 gramos, 0.13 milimoles), ácido 4-bromo-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxílico (0.023 gramos, 0.08 milimoles), HATU (0.050 gramos, 0.13 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.022 mililitros, 0.13 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.016 gramos, 33 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.81 (s, 1 H), 9.15 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 3 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 7.02 - 7.16 (m, 2 H), 4.53 (d, 2 H), 3.81 (s, 3 H). MS: m/z 562.0 (M+1).

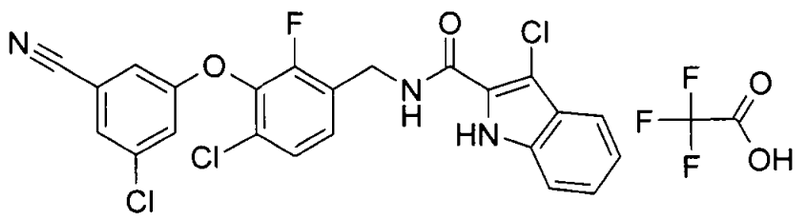
Ejemplo 74: Trifluoro-acetato de 6-[(acetil-amino)-metil]-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de 6-[(Acetil-amino)-metil]-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.046 gramos, 0.15 milimoles), ácido 6-[(acetil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0.023 gramos, 0.10 milimoles), HATU (0.056 gramos, 0.15 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.026 mililitros, 0.15 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se

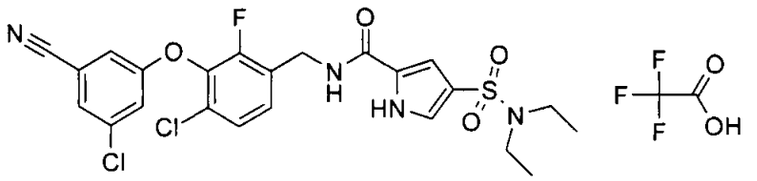
liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.033 gramos, 63 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.59 (br. s., 1 H), 9.01 (t, 1 H), 8.35 (t, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.47 - 7.59 (m, 4 H), 7.41 (t, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.57 (d, 2 H), 4.31 (d, 2 H), 1.86 (s, 3 H). MS: m/z 525.1 (M+1).

Ejemplo 75: Trifluoro-acetato de 3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



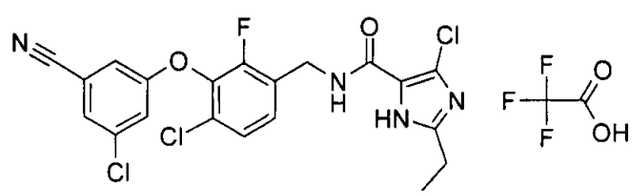
Trifluoro-acetato de 3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.057 gramos, 0.18 milimoles), ácido 3-cloro-1H-indol-2-carboxílico (0.024 gramos, 0.18 milimoles), HATU (0.070 gramos, 0.18 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.032 mililitros, 0.18 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 25 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.93 (br. s., 1 H), 8.52 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 2 H), 7.37 - 7.48 (m, 3 H), 7.28 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 4.61 (d, 2 H). MS: m/z 487.9 (M+1).

Ejemplo 76: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-[(dietil-amino)sulfonil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-[(dietil-amino)sulfonil]-1H-pirrol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.16 milimoles), ácido 4-[(dietil-amino)sulfonil]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.026 gramos, 0.11 milimoles), HATU (0.060 gramos, 0.16 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.028 mililitros, 0.16 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.032 gramos, 56 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.35 (br. s., 1 H), 8.81 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.43 - 7.53 (m, 3 H), 7.32 (d, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.47 (d, 2 H), 3.02 (q, 4 H), 1.04 (t, 6 H). MS: m/z 539.1 (M+1).

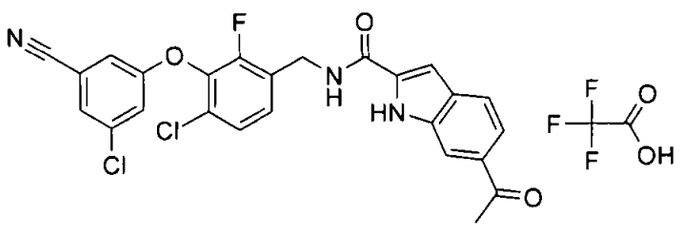
Ejemplo 77: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida



El trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.066 gramos, 0.21

milimoles), ácido 4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.025 gramos, 0.14 milimoles), HATU (0.060 gramos, 0.21 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.040 mililitros, 0.21 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.070 gramos, 84 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.15 (t, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 3 H), 7.36 (t, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 2.60 (q, 2 H), 1.18 (t, 3 H). MS: m/z 467.0 (M+1).

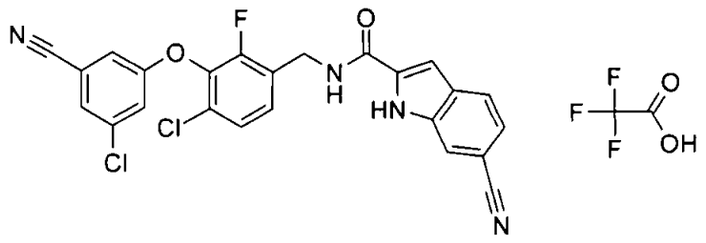
Ejemplo 78: Trifluoro-acetato de 6-acetil-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



Trifluoro-acetato de 6-acetil-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.032 gramos, 0.10 milimoles), ácido 6-acetil-1H-indol-2-carboxílico (0.014 gramos, 0.07 milimoles), HATU (0.040 gramos, 0.10 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.018 mililitros, 0.10 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.029 gramos, 85 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 2.05 (br. s., 1 H), 9.18 (t, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.56 - 7.76 (m, 3 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H), 7.38 (t, 1

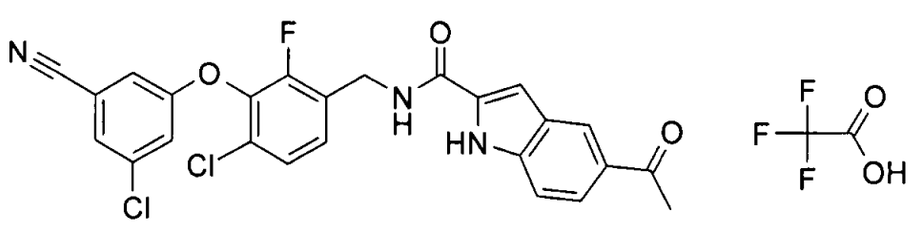
H), 7.23 (s, 1 H), 4.57 (d, 2 H), 2.58 (s, 3 H). MS: m/z 496.1 (M+1).

Ejemplo 79: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-ciano-1H-indol-2-carboxamida



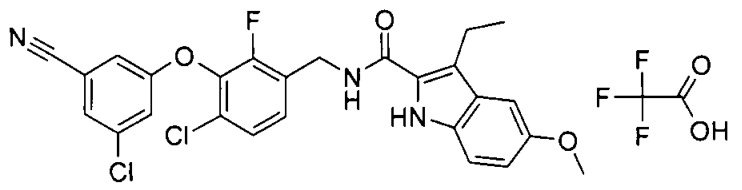
El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-ciano-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.032 gramos, 0.10 milimoles), ácido 6-ciano-1H-indol-2-carboxílico (0.013 gramos, 0.07 milimoles), HATU (0.040 gramos, 0.10 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.019 mililitros, 0.10 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.020 gramos, 60 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.22 (br. s., 1 H), 9.27 (t, 1 H), 7.86 (s, 2 H), 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 3 H), 7.35 - 7.47 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 4.60 (d, 2 H). MS: m/z 478.9 (M+1).

Ejemplo 80: Trifluoro-acetato de 5-acetil-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de 5-acetil-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.034 gramos, 0.11 milimoles), ácido 5-acetil-1H-indol-2-carboxílico (0.015 gramos, 0.07 milimoles), HATU (0.042 gramos, 0.11 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.11 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.025 gramos, 68 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.00 (br. s., 1 H), 9.16 (t, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.75 - 7.82 (m, 2 H), 7.51 (s, 2 H), 7.47 (t, 2 H), 7.39 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 4.56 (d, 2 H), 2.58 (s, 3 H). MS: m/z 496.1 (M+1).

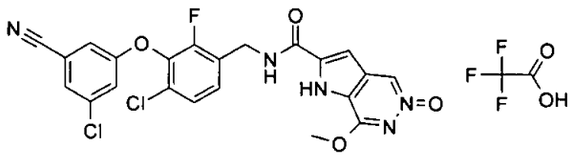
Ejemplo 81: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-etil-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-etil-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.17 milimoles), ácido 3-etil-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxílico (0.025 gramos, 0.11 milimoles), HATU (0.065 gramos, 0.17 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.030 mililitros, 0.17 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético

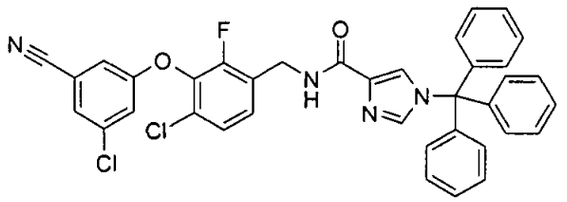
al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.023 gramos, 39 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10.99 (br. s., 1 H), 8.40 (t, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.43 - 7.55 (m, 4 H), 7.29 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 4.56 (d, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.01 (q, 2 H), 1.15 (t, 3 H). MS: m/z 512.0 (M+1).

Ejemplo 82: Trifluoro-acetato de 5-óxido de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-(metiloxi)-1H-pirrolo-[2,3-d]-piridazin-2-carboxamida

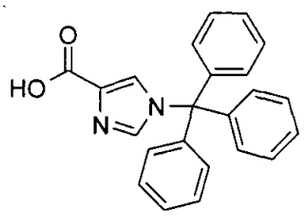


El trifluoro-acetato de 5-óxido de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-(metiloxi)-1H-pirrolo-[2,3-d]-piridazin-2-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.018 gramos, 0.058 milimoles), 5-óxido del ácido 7-(metiloxi)-1H-pirrolo-[2,3-d]-piridazin-2-carboxílico (0.018 gramos, 0.096 milimoles), HATU (0.035 gramos, 0.096 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.017 mililitros, 0.096 milimoles) y dimetil-formamida (1 mililitro). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0.003 gramos, 8 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.34 (t, 1 H), 8.66 - 8.94 (m, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 2 H), 4.60 (d, 2 H), 3.98 (s, 3 H). MS: m/z 500.9 (M).

Ejemplo 83: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

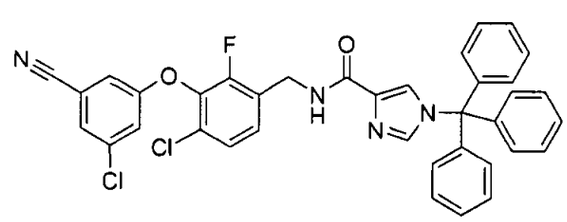


Paso A: Ácido 1-(Trifenil-metil)-1H-imidazol-4-carboxílico



El ácido 1-(Trifenil-metil)-1H-imidazol-4-carboxílico se preparó como se describe en J. Med. Chem. 2001, 44, 1268. El ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (0.50 gramos, 4.5 milimoles) y cloruro de tritilo (1.35 gramos, 4.9 milimoles) se agregaron a una solución de dimetil-formamida (30 mililitros) y piridina (15 mililitros) y se agitó durante la noche. Se agregaron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. El aceite se trituró con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (1.5 gramos, 95 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.40 (br. s., 1 H), 7.42 (t, 9 H), 7.17 - 7.35 (m, 2 H), 7.10 (d, 6 H). MS: m/z 111 (M-243).

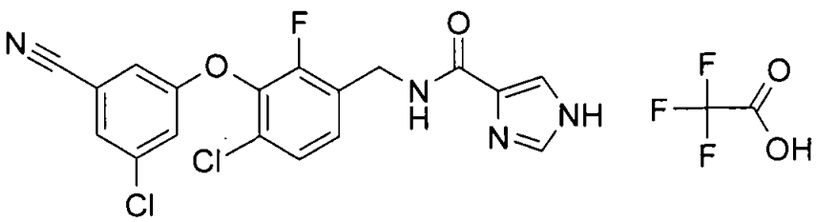
Paso B: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.100 gramos, 0.30 milimoles), ácido 1-(trifenil-

metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (0.140 gramos, 0.40 milimoles), HATU (0.150 gramos, 0.40 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.070 mililitros, 0.40 milimoles) se disolvieron en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) y se agitó durante la noche. El solvente se evaporó. Se agregaron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.150 gramos, 72 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.70 (s, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 12 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H), 7.12 (dd, 6 H), 4.45 (d, 2 H). MS: m/z 649.2 (M+1).

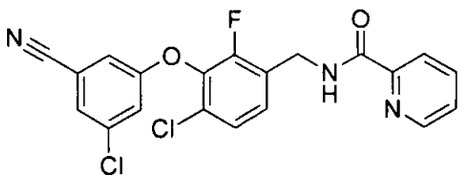
Ejemplo 84: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-(trifenil-metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (0.145 gramos, 0.22 milimoles) se disolvió en CH2Cl2 (3 mililitros) y se agregó ácido trifluoro-acético (3 mililitros). La solución se agitó durante 2.5 horas. El solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.070 gramos, 60 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.01 (br. s., 1 H), 8.53 (br. s., 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 4 H), 7.38 (t, 1 H), 4.54 (d, 2 H). MS: m/z 405.0 (M+1).

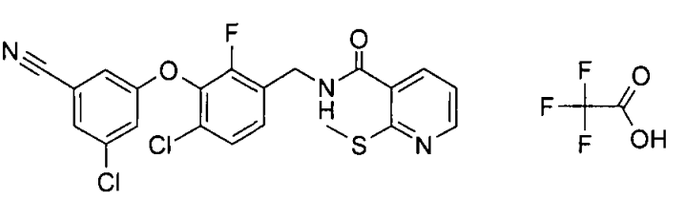
Ejemplo 85: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-

fluoro-fenil}-metil)-2-piridin-carboxamida



A una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25.0 miligramos, 0.080 milimoles) y ácido 2-piridin-carboxílico (9.89 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.017 gramos, 39.0 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 8.94 (t, 1 H), 8.57 - 8.65 (m, 1 H), 8.10 - 8.18 (m, 1 H), 8.00 (td, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.58 (ddd, 1 H), 7.35 - 7.49 (m, 4 H), 4.73 (d, 2 H). LCMS m/z 415.6 (M+1).

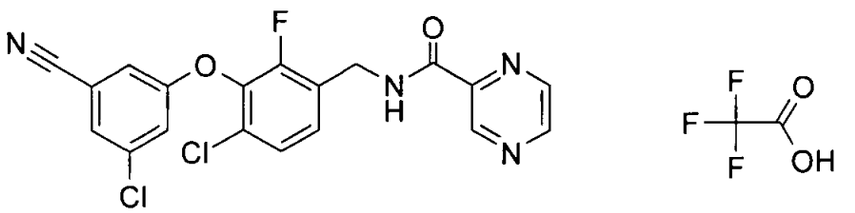
Ejemplo 86: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(tiometil)-3-piridina-carboxamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y 2-(tiometil)-3-piridin-carboxílico ácido (13.60 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1

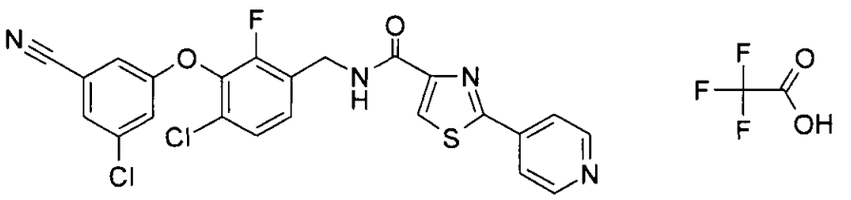
mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.021 gramos, 44 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 8.51 (dd, 1 H), 8.18 (br. s., 1 H), 7.84 (dd, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.39 - 7.41 (m, 1 H), 7.37 - 7.39 (m, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 4.65 (d, 2 H), 2.46 (s, 3 H). LCMS m/z 461.9 (M+1).

Ejemplo 87: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-pirazin-carboxamida



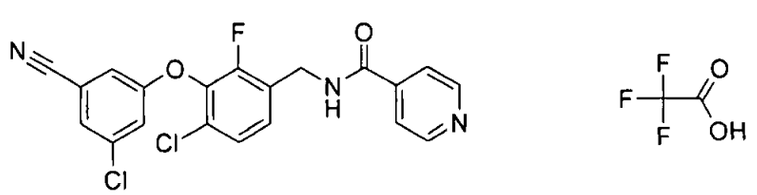
En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 2-pirazin-carboxílico (9.97 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.0223 gramos, 52.2 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 9.26 (d, 1 H), 8.95 (br. s., 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.64 - 8.68 (m, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 2 H), 4.75 (d, 2 H). LCMS m/z 416.9 (M+1).

Ejemplo 88: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(4-piridinil)-1,3-tiazol-4-carboxamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 2-(4-piridinil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (16.57 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.019 gramos, 39 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 9.01 (br. s., 2 H), 8.92 (t, 1 H), 8.50 - 8.59 (m, 2 H), 8.47 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.39 - 7.42 (m, 1 H), 7.37 - 7.39 (m, 1 H), 4.74 (d, 2 H). LCMS m/z 499 (M+1).

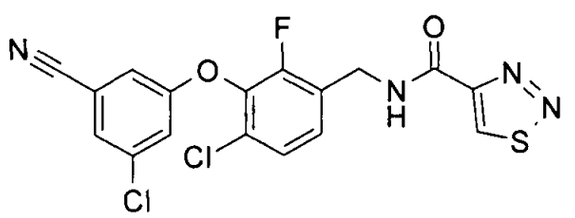
Ejemplo 89: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-piridin-carboxamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 4-piridin-carboxílico (9.89 miligramos, 0.080

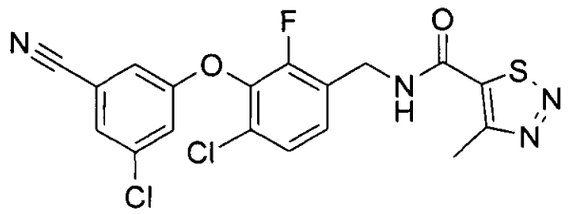
milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.011 gramos, 32 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 8.95 (d, 2 H), 8.83 (br. s., 1 H), 8.15 (d, 2 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.42 - 7.46 (m, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 4.73 (d, 2 H). LCMS m/z 415.9 (M+1).

Ejemplo 90: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida



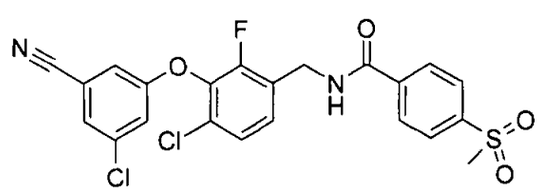
En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 1,2,3-tiadiazol-4-carboxílico (10.46 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.016 gramos, 46 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 9.55 (s, 1 H), 8.94 (br. s., 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.53 (t, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 2 H), 4.79 (d, 2 H). LCMS m/z 422.8 (M+1).

Ejemplo 91: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (11.58 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.014 gramos, 39 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 8.50 (br. s., 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.42 - 7.46 (m, 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 2 H), 4.68 (d, 2 H), 2.81 - 2.86 (m, 3 H). LCMS m/z 436.8 (M+1).

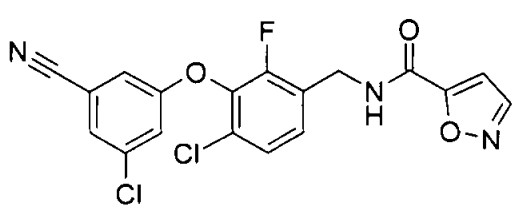
Ejemplo 92: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(metil-sulfonil)-benzamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 4-(metil-sulfonil)-benzoico (16.09 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le

agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.016 gramos, 39 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 8.59 (t, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 2 H), 8.00 - 8.07 (m, 2 H), 7.63 (t, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 2 H), 4.70 (d, 2 H), 3.16 (s, 3 H). LCMS m/z 494.9 (M+1).

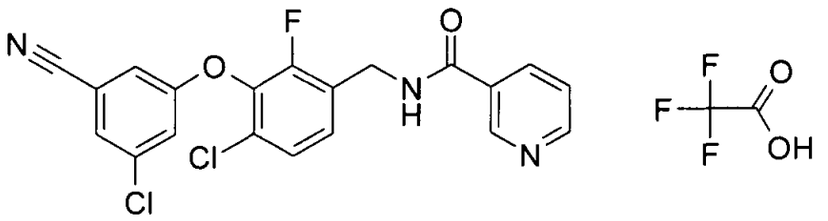
Ejemplo 93: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-isoxazolcarboxamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 5-isoxazolcarboxílico (9.09 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 46 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 8.65 (br. s., 1 H), 8.57 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 4.69 (d, 2 H). LCMS m/z 405.9 (M+1).

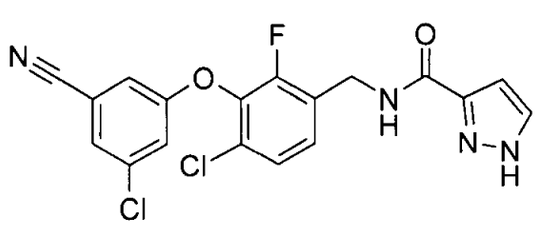
Ejemplo 94: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-

5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-piridin-carboxamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 3-piridin-carboxílico (9.89 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.022 gramos, 51 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 9.23 (br. s., 1 H), 8.90 (d, 1 H), 8.74 (br. s., 1 H), 8.61 (dt, 1 H), 7.84 (dd, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.53 (t, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 2 H), 4.72 (d, 2 H). LCMS m/z 415.9 (M+1).

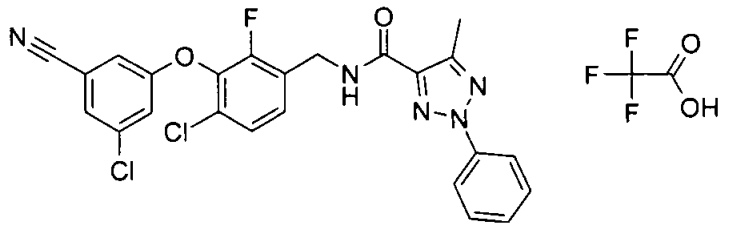
Ejemplo 95: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirazol-3-carboxamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 1H-pirazol-3-carboxílico (9.01 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó

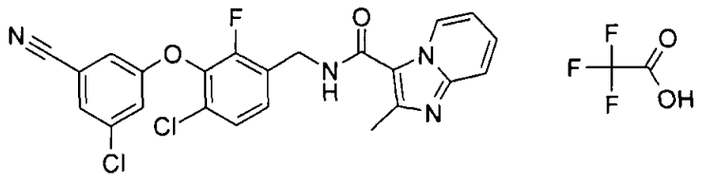
HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.016 gramos, 50 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 8.11 (br. s., 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.36 - 7.46 (m, 4 H), 6.75 (d, 1 H), 4.59 - 4.69 (m, 2 H). LCMS m/z 404.9 (M+1).

Ejemplo 96: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



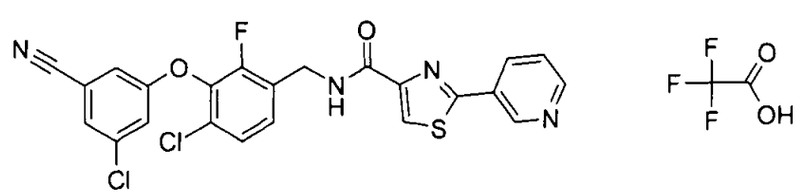
En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (16.33 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.021 gramos, 44 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 8.53 (t, 1 H), 7.99 - 8.08 (m, 2 H), 7.63 (t, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H), 7.42 - 7.46 (m, 2 H), 7.38 - 7.42 (m, 2 H), 4.70 (d, 2 H), 2.58 (s, 3 H). LCMS m/z 495.9 (M+1).

Ejemplo 97: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metilimidazo-[1,2-a]-piridin-3-carboxamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 2-metilimidazo-[1,2-a]-piridin-3-carboxílico (14.16 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.007 gramos, 14 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 9.37 (d, 1 H), 8.15 - 8.24 (m, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.86 - 7.95 (m, 1 H), 7.63 - 7.67 (m, 1 H), 7.58 (t, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.41 (t, 1 H), 7.37 - 7.39 (m, 1 H), 4.78 (d, 2 H), 2.82 (s, 3 H). LCMS m/z 468.9 (M+1).

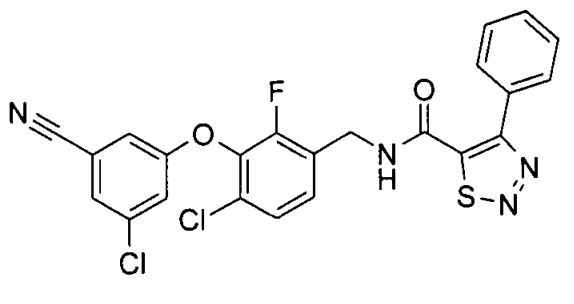
Ejemplo 98: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-carboxamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080

milimoles) y ácido 2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (16.57 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.021 gramos, 42 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 9.40 (br. s., 1 H), 8.75 - 8.86 (m, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.89 (t, 1 H), 7.81 (dd, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.75 (d, 2 H). LCMS m/z 498.9 (M+1).

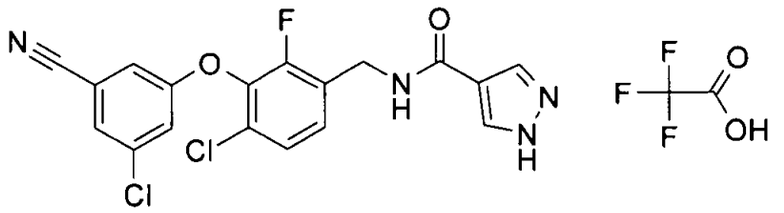
Ejemplo 99: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (16.57 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 35 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 8.51 (br. s., 1 H), 7.80 -

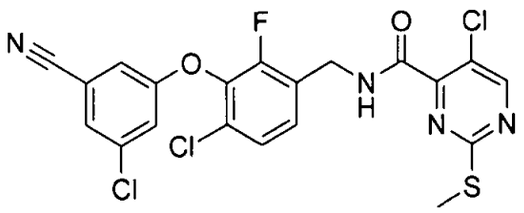
7.90 (m, 2 H), 7.63 (t, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 3 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.33 - 7.38 (m, 2 H), 4.65 (d, 2 H). LCMS m/z 498.9 (M+1).

Ejemplo 100: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) y ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (9.01 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.013 gramos, 31 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 8.09 (br. s., 2 H), 8.00 (br. s., 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 2 H), 7.36 - 7.40 (m, 2 H), 5.63 (br. s., 1 H), 4.60 (d, 2 H). LCMS m/z 404.9 (M+1).

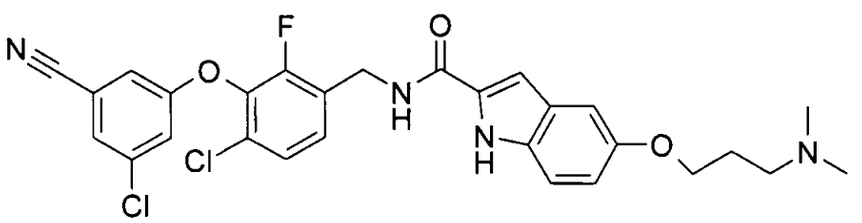
Ejemplo 101: 5-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(tiometil)-4-pirimidin-carboxamida



En un frasco 1 dram, se disolvieron 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25 miligramos, 0.080 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080

milimoles) y ácido 5-cloro-2-(tiometil)-4-pirimidin-carboxílico (16.44 miligramos, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.017 gramos, 38 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 8.73 - 8.81 (m, 2 H), 7.63 (t, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 2 H), 4.69 (d, 2 H), 2.56 (br. s., 3 H). LCMS m/z 496.9 (M+1).

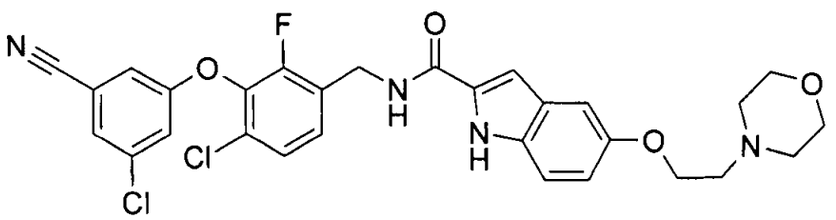
Ejemplo 102: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[3-(dimetil-amino)-propil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida



En un bloque Bohdan de 24 pozos, se disolvieron 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.100 gramos, 0.487 milimoles), 3-(dimetil-amino)-1-propanol (0.126 gramos, 1.22 milimoles) y PS-trifenil-fosfina (406 miligramos, 1.22 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro). Se le agregó azodicarboxilato de di-terbutilo (1.22 M en tetrahidrofurano, 1 mililitro) y el bloque se agitó durante la noche. El bloque del reactor se drenó hacia un segundo bloque Bohdan y se enjuagó con tetrahidrofurano. Se le agregó LiOH 1N (1 mililitro) y el bloque del reactor se agito durante 6 horas a temperatura ambiente. Se le agregó HCl 1N (1 mililitro) y el bloque se drenó hacia una placa de 24 pozos, se enjuagó con tetrahidrofurano y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en N,N-dimetil-formamida y se filtró para remover

sales. A la solución de dimetil-formamidina se le agregó 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (50 miligramos, 0.161 milimoles) seguida por HATU (61.1 miligramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (30 microlitros, 0.222 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La solución resultante se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.008 gramos, 3 por ciento) como un cristal. 1H RMN (400 MHz, CDCl3-d): δ ppm 9.26 (br. s., 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H), 7.25 - 7.27 (m, 1 H), 7.22 - 7.24 (m, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 6.95 - 7.00 (m, 2 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.73 - 6.78 (m, 1 H), 4.69 (d, 2 H), 4.01 (t, 2 H), 3.68 - 3.75 (m, 2 H), 3.00 - 3.08 (m, 2 H), 2.68 (s, 6 H). LCMS m/z 555.2 (M+1).

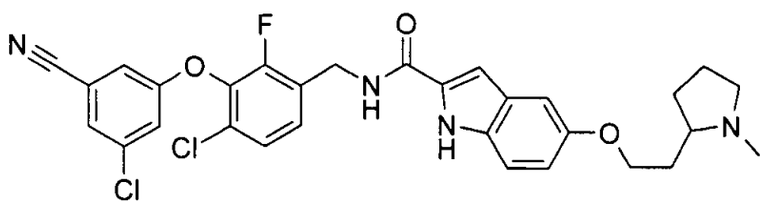
Ejemplo 103: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[2-(4-morfolinil)-etil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida



En un bloque Bohdan de 24 pozos, se disolvieron 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.100 gramos, 0.487 milimoles), 2-(4-morfolinil)-etanol (0.160 gramos, 1.22 milimoles) y PS-trifenil-fosfina (406 miligramos, 1.22 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro). Se le agregó azodicarboxilato de di-terbutilo (1.22 M en tetrahidrofurano, 1 mililitro) y el bloque se agitó durante la noche. El bloque del reactor se drenó hacia un segundo bloque Bohdan y se enjuagó con tetrahidrofurano. Se le agregó LiOH 1N (1 mililitro) y el bloque del reactor se agito durante 6 horas a temperatura

ambiente. Se le agregó HCl 1N (1 mililitro) y el bloque se drenó hacia una placa de 24 pozos, se enjuagó con tetrahidrofurano y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en N,N-dimetil-formamida y se filtró para remover sales. A la solución de dimetil-formamidina se le agregó 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (50 miligramos, 0.161 milimoles) seguida por HATU (61.1 miligramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (30 microlitros, 0.222 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La solución resultante se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.003 gramos, 1 por ciento) como un cristal. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 9.05 - 9.11 (m, 1 H), 7.35 - 7.37 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.27 - 7.31 (m, 2 H), 7.15 - 7.18 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.50 - 6.57 (m, 1 H), 4.73 (d, 2 H), 4.13 - 4.18 (m, 2 H), 3.72 - 3.79 (m, 4 H), 2.82 - 2.90 (m, 2 H), 2.60 - 2.69 (m, 4 H). LCMS m/z 583.1 (M+1).

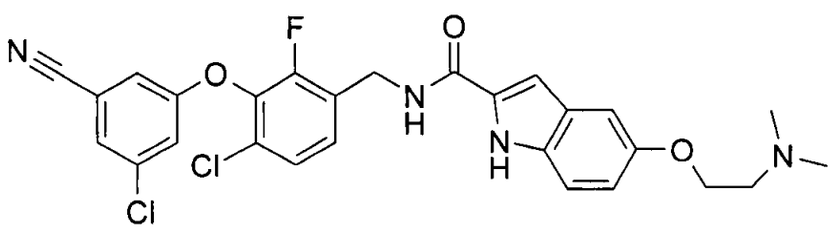
Ejemplo 104: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida



En un bloque Bohdan de 24 pozos, se disolvieron 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.100 gramos, 0.487 milimoles), 2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanol (0.157 gramos, 1.22 milimoles) y PS-trifenil-fosfina (406 miligramos, 1.22 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro). Se le agregó azodicarboxilato de di-terbutilo (1.22 M en tetrahidrofurano, 1 mililitro) y el bloque se

agitó durante la noche. El bloque del reactor se drenó hacia un segundo bloque Bohdan y se enjuagó con tetrahidrofurano. Se le agregó LiOH 1N (1 mililitro) y el bloque del reactor se agito durante 6 horas a temperatura ambiente. Se le agregó HCl 1N (1 mililitro) y el bloque se drenó hacia una placa de 24 pozos, se enjuagó con tetrahidrofurano y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en N,N-dimetil-formamida y se filtró para remover sales. A la solución de dimetil-formamidina se le agregó 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (50 miligramos, 0.161 milimoles) seguida por HATU (61.1 miligramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (30 microlitros, 0.222 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La solución resultante se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.007 gramos, 2 por ciento) como un cristal. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 9.50 (br. s., 1 H), 7.22 - 7.39 (m, 4 H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H), 7.05 - 7.12 (m, 1 H), 6.95 - 7.03 (m, 2 H), 6.84 - 6.91 (m, 2 H), 4.66 - 4.75 (m, 2 H), 4.07 - 4.17 (m, 1 H), 3.91 - 4.00 (m, 1 H), 3.27 - 3.41 (m, 1 H), 2.76 - 2.91 (m, 4 H), 2.39 - 2.51 (m, 1 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 2.16 (br. s., 2 H), 1.91 - 2.08 (m, 3 H). LCMS m/z 581.1 (M+1).

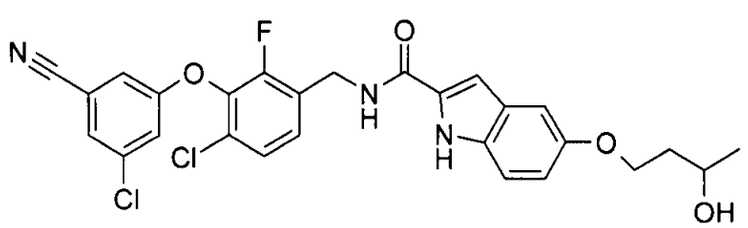
Ejemplo 105: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[2-(dimetil-amino)-etil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida



En un bloque Bohdan de 24 pozos, se disolvieron 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.100 gramos, 0.487 milimoles), 2-

(dimetil-amino)-etanol (0.109 gramos, 1.22 milimoles) y PS-trifenil-fosfina (406 miligramos, 1.22 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro). Se le agregó azodicarboxilato de di-terbutilo (1.22 M en tetrahidrofurano, 1 mililitro) y el bloque se agitó durante la noche. El bloque del reactor se drenó hacia un segundo bloque Bohdan y se enjuagó con tetrahidrofurano. Se le agregó LiOH 1N (1 mililitro) y el bloque del reactor se agito durante 6 horas a temperatura ambiente. Se le agregó HCl 1N (1 mililitro) y el bloque se drenó hacia una placa de 24 pozos, se enjuagó con tetrahidrofurano y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en N,N-dimetil-formamida y se filtró para remover sales. A la solución de dimetil-formamidina se le agregó 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (50 miligramos, 0.161 milimoles) seguida por HATU (61.1 miligramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (30 microlitros, 0.222 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La solución resultante se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.008 gramos, 3 por ciento) como un cristal. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 9.28 (s, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 3 H), 7.29 (d, 1 H), 7.14 - 7.17 (m, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 2 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.80 - 6.83 (m, 1 H), 6.73 (t, 1 H), 4.72 (d, 2 H), 4.19 (t, 2 H), 3.04 (t, 2 H), 2.59 (s, 6 H). LCMS m/z 541.1 (M+1).

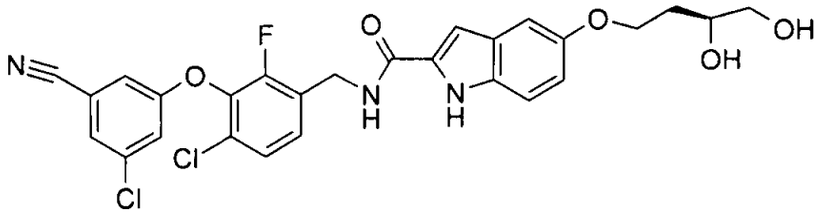
Ejemplo 106: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(3-hidroxibutil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida



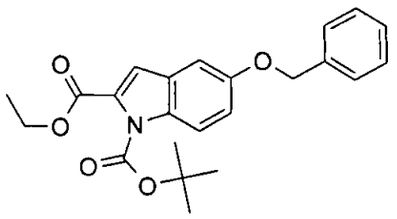
En un bloque Bohdan de 24 pozos, se disolvieron 5-hidroxi-

1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.100 gramos, 0.487 milimoles), 1,3-butanodiol (0.110 gramos, 1.22 milimoles) y PS-trifenil-fosfina (406 miligramos, 1.22 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro). Se le agregó azodicarboxilato de di-terbutilo (1.22 M en tetrahidrofurano, 1 mililitro) y el bloque se agitó durante la noche. El bloque del reactor se drenó hacia un segundo bloque Bohdan y se enjuagó con tetrahidrofurano. Se le agregó LiOH 1N (1 mililitro) y el bloque del reactor se agito durante 6 horas a temperatura ambiente. Se le agregó HCl 1N (1 mililitro) y el bloque se drenó hacia una placa de 24 pozos, se enjuagó con tetrahidrofurano y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en N,N-dimetil-formamida y se filtró para remover sales. A la solución de dimetil-formamidina se le agregó 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (50 miligramos, 0.161 milimoles) seguida por HATU (61.1 miligramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (30 microlitros, 0.222 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La solución resultante se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.016 gramos, 6 por ciento) como un cristal. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 9.42 (br. s., 1 H), 7.26 - 7.38 (m, 4 H), 7.16 (t, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.00 - 7.03 (m, 1 H), 6.92 - 6.98 (m, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.69 (t, 1 H), 4.72 (d, 2 H), 4.07 - 4.24 (m, 3 H), 1.89 - 2.02 (m, 2 H), 1.29 (d, 3 H). LCMS m/z 540.3 (M-1).

Ejemplo 107: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[(3S)-3,4-dihidroxibutil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida

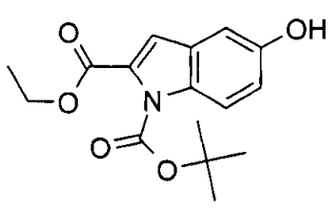


Paso A: 2-etil-5-[(fenil-metil)-oxi]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



A una solución de 5-[(fenil-metil)-oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (24.91 gramos, 84 milimoles) en tetrahidrofurano se le agregó PS-DMAP (9.37 gramos, 16.87 milimoles) y BOC2O (23.50 mililitros, 101 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no quedó 5-[(fenil-metil)-oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (24.91 gramos, 84 milimoles). La resina se filtró y el solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (EtOAc del 0 al 20 por ciento/Hexanos) para proporcionar el compuesto del título (33.9 gramos, >99 por ciento): como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.86 (d, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.38 (t, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.11 - 7.19 (m, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 4.29 (q, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 1.29 (t, 3 H). LCMS m/z 294.6 (M-100).

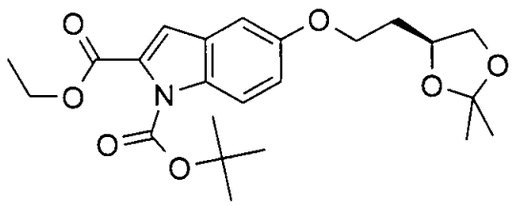
Paso B: 2-etilo-5-hidroxi-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



A una solución de 2-etilo-5-[(fenil-metil)-oxi]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (33.92 gramos, 86 milimoles)

se le agregó formato de amonio (54.1 gramos, 858 milimoles) y Pd/C (1.00 gramos, 0.470 milimoles). La mezcla se agitó hasta que la TLC mostró que se había consumido el material de partida. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó. El residuo se dividió con dicloro-metano y agua, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 y se evaporó sobre gel de sílice. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (EtOAc del 0 al 40 por ciento/Hexanos) para proporcionar el compuesto del título (25.03 gramos, 96 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.36 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 1.52 (s, 9 H), 1.27 (t, 3 H). LCMS m/z 304.8 (M-1).

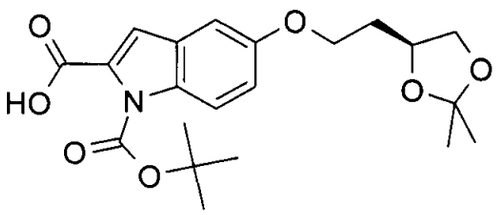
Paso C: 2-etilo-5-({2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-etil}-oxi)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



A una solución de 2-etilo-5-hidroxi-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.50 gramos, 1.638 milimoles) en dicloro-metano se le agregó 2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-etanol (0.287 gramos, 1.965 milimoles), PS-trifenil-fosfina (0.546 gramos, 1.64 milimoles) y azodicarboxilato de di-terbutilo (0.377 gramos, 1.64 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 45° C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó sobre gel de sílice. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (EtOAc del 0 al 50 por ciento/Hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.167 gramos, 24 por ciento) como un aceite. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.94 (d, 1 H), 6.96 - 7.08 (m, 3 H), 4.34 (q, 2 H), 4.29 (t, 1 H), 4.06 - 4.17 (m, 3 H),

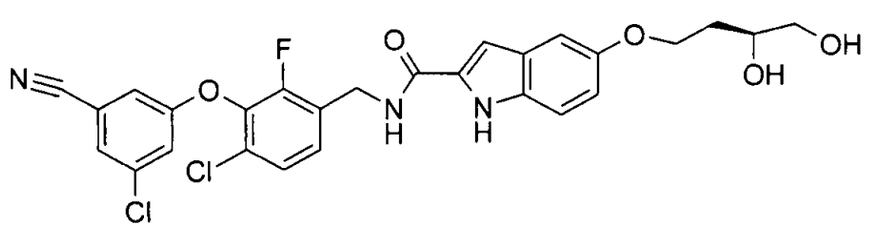
3.64 (t, 1 H), 1.97 - 2.10 (m, 2 H), 1.59 (s, 9 H), 1.40 (s, 3 H), 1.32 - 1.39 (m, 6 H)

Paso D: Ácido 5-({2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-etil}-oxi)-1-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-1H-indol-2-carboxílico



A una solución de 2-etilo-5-({2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-etil}-oxi)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (167 miligramos, 0.385 milimoles) en metanol (2 mililitros) se le agregó LiOH 1N (0.58 mililitros). Apareció un precipitado y se le agregó tetrahidrofurano (2 mililitros). La solución se agitó hasta que la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se apagó con HCl 1N (0.58 mililitros) y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con NaOH 1N. La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta que se formó un precipitado y entonces se dividió con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y el solvente se evaporó. El material crudo se utilizó directamente sin mayor purificación.

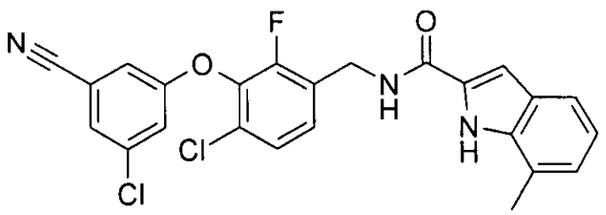
Paso E: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[(3S)-3,4-dihidroxibutil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida



A una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (25.0 miligramos, 0.080 milimoles), ácido 5-({2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-etil}-oxi)-1H-indol-2-

carboxílico (24.53 miligramos, 0.080 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.014 mililitros, 0.080 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se le agregó HATU (30.6 miligramos, 0.080 milimoles). Después de 2 horas la mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y el solvente se evaporó. El residuo se diluyó hasta 2 mililitros con metanol. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.019 gramos, 42 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 10.67 (br. s., 1 H), 8.31 (t, 1 H), 7.60 (t, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.40 - 7.42 (m, 1 H), 7.38 - 7.40 (m, 1 H), 7.34 - 7.38 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 4.67 (d, 2 H), 4.04 - 4.17 (m, 2 H), 3.82 - 3.91 (m, 1 H), 3.51 - 3.58 (m, 1 H), 3.43 - 3.50 (m, 1 H), 1.92 - 2.01 (m, 1 H), 1.73 - 1.84 (m, 1 H). LCMS m/z 558.0 (M+1).

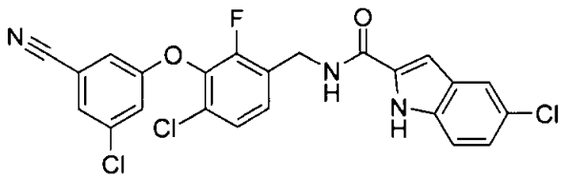
Ejemplo 108: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-7-metil-1H-indol-2-carboxamida



Se le agregó HATU (0.072 gramos, 0.19 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.040 gramos, 0.13 milimoles), ácido 7-metil-1H-indol-2-carboxílico (0.033 gramos, 0.19 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.033 mililitros, 0.19 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en

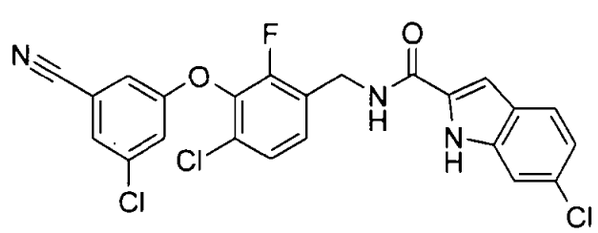
columna (hexano/EtOAc) para dar un sólido pegajoso, el cual se trituró con metanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0.035 gramos, 57 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.38 (s, 1 H), 8.99 (t, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.26 - 7.63 (m, 5 H), 7.15 (d, 1 H), 6.68 - 7.06 (m, 2 H), 4.57 (d, 2 H), 2.21 - 2.69 (s, 3 H). MS: m/z 468 (M+1).

Ejemplo 109: 5-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



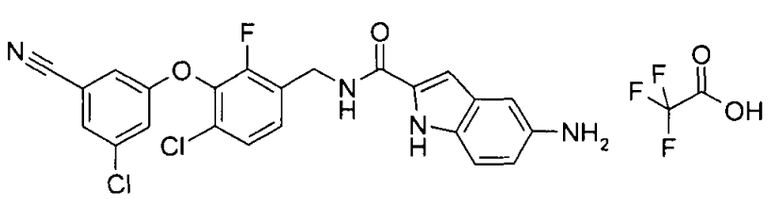
Se le agregó HATU (91 miligramos, 0.24 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (50 miligramos, 0.16 milimoles), ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (50 miligramos, 0.24 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.042 mililitros, 0.24 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1.5 mililitros). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Un sólido precipitado, el cual se filtró, se trituró con metanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0.045 gramos, 57 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.82 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 3 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 4.56 (d, 2 H). MS: m/z 488 (M+1).

Ejemplo 110: 6-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida

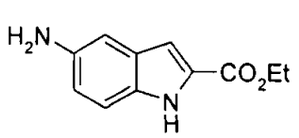


Se le agregó HATU (91 miligramos, 0.24 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.16 milimoles), ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico (0.050 gramos, 0.24 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.042 mililitros, 0.24 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1.5 mililitros). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0.033 gramos, 42 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.76 (s, 1 H), 9.09 (t, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 3 H), 7.36 - 7.44 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 4.56 (d, 2 H). MS: m/z 488 (M+1).

Ejemplo 111: Trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



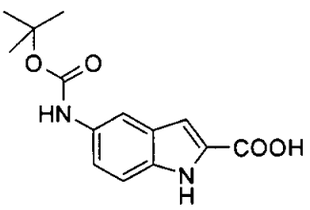
Paso A: 5-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo



A una suspensión de 5-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.100 gramos, 0.43 milimoles) en 5 mililitros de etanol absoluto se le agregó paladio sobre carbón al 5 por ciento (0.045 gramos, 0.021 milimoles). La mezcla se evacuó y se inundó con nitrógeno, entonces se llenó con hidrógeno a 50 psi (3.5 kilogramos/centímetro cuadrado). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó

para dar el compuesto del título (0.053 gramos, 60 por ciento) como un sólido color café claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.33 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.58 - 6.69 (m, 2 H), 4.70 (br. s., 2 H), 4.25 (q, 2 H), 1.27 (t, 3 H). MS: m/z 205 (M+1).

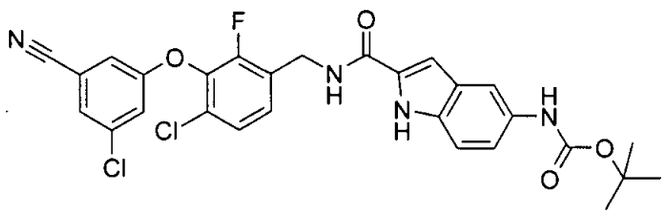
Paso B: Ácido 5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico



Se le agregó di-t-butil-dicarbonato (0.133 gramos, 0.61 milimoles) a una solución de 5-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.050 gramos, 0.245 milimoles) y trietil-amina (0.1 mililitros, 0.73 milimoles) en dicloro-metano (3 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se evaporó para dar 5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.149 g) como un sólido color café claro. El producto crudo se disolvió en tetrahidrofurano:metanol:agua/3:1:1 (1.5 mililitros), y se le agregó hidróxido de litio (0.059 gramos, 2.45 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, y se acidificó con HCl acuoso 1N. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0.035 gramos, 52 por ciento durante los dos pasos) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.46 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 6.87 - 6.92 (m, 1H), 1.46 (s, 9 H). MS: m/z 275 (M-1).

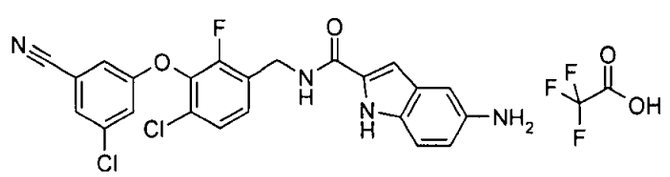
Paso C: (2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-

fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo



Se le agregó HATU (0.064 gramos, 0.168 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.035 gramos, 0.112 milimoles), ácido 5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico (0.032 gramos, 0.116 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.030 mililitros, 0.168 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregaron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el compuesto del título (0.038 gramos, 60 por ciento) como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 9.67 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.17 - 7.37 (m, 4 H), 7.14 (t, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.94 - 7.02 (m, 2 H), 6.80 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 4.69 (d, 2 H), 1.52 (m, 9 H). MS: m/z 569 (M).

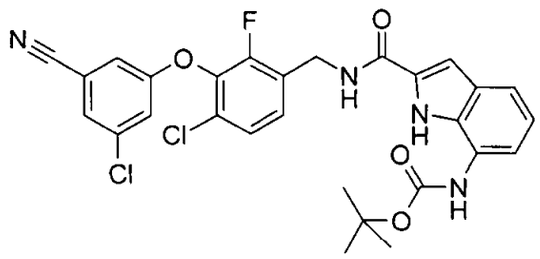
Paso D: Trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



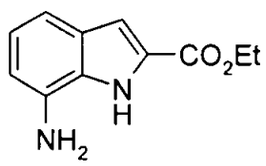
Se le agregó ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles) a una suspensión de (2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.038 gramos, 0.066 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros). La solución resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.017 gramos, 44 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.85 (s, 1 H), 9.57 (br. s., 2 H), 9.07 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.41 - 7.57 (m, 5H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.99 - 7.13 (m, 1 H), 4.53 (s, 2 H). MS: m/z 469 (M+1).

Ejemplo 112: (2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-7-il)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo



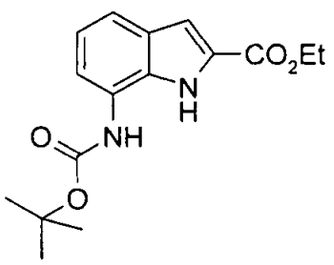
Paso A: 7-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Se le agregó óxido de platino(IV) (0.024 gramos, 0.107 milimoles) a una suspensión de 7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.10 gramos, 0.30 milimoles) en etanol (20 mililitros) en a Frasco Fisher-Porter. La mezcla se evacuó y se inundó con nitrógeno tres veces, se inundó con hidrógeno (60 psi) y evacuó tres veces, entonces se llenó con hidrógeno (60 psi). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0.324 gramos, 74 por ciento) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 9.60 (s, 1 H), 7.22 (d, 1 H),

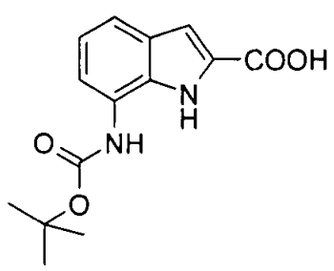
7.19 (d, 1 H), 6.94 - 7.03 (m, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 4.43 (q, 2 H), 1.44 (t, 3 H). MS: m/z 205 (M+1).

Paso B: 7-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Se le agregó di-t-butil-dicarbonato (0.389 gramos, 1.78 milimoles) a una solución de 7-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.303 gramos, 1.48 milimoles) y trietil-amina (0.41 mililitros, 2.97 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0.271 gramos, 60 por ciento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 10.30 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 6.98 - 7.09 (m, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 4.42 (q, 2 H), 1.53 - 1.58 (m, 9 H), 1.42 (t, 3 H). MS: m/z 305 (M+1).

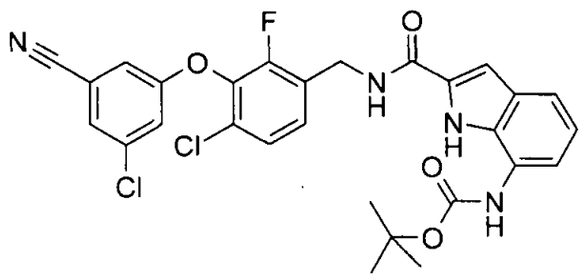
Paso C: Ácido 7-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico



Se le agregó hidróxido de litio (0.196 gramos, 8.18 milimoles) a una solución de 7-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-

amino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.249 gramos, 0.818 milimoles) en THF:MeOH:agua/3:1:1 (5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl acuoso 6N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentra para dar el compuesto del título (0.206 gramos, 90 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 11.36 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 7.28 - 7.53 (m, 2 H), 7.14 - 7.28 (m, 2 H), 6.97 - 7.13 (m, 1 H), 1.41 - 1.80 (m, 9 H). MS m/z 277 (M+1).

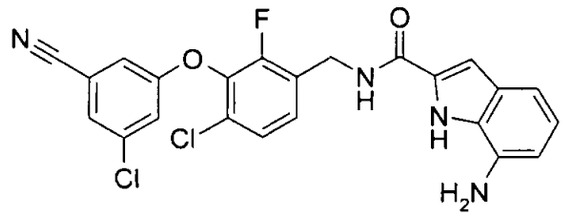
Paso D: (2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-7-il)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo



Se le agregó HATU (0.055 gramos, 0.145 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.030 gramos, 0.096 milimoles), ácido 7-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico (0.026 gramos, 0.096 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.145 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche entonces se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0.027 gramos, 44 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.59 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 9.07 (t, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 1 H),

7.44 - 7.57 (m, 3 H), 7.39 (t, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.96 (t, 1 H), 4.57 (d, 2 H), 1.5 (s, 9 H). MS: m/z 569 (M).

Ejemplo 113: 7-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



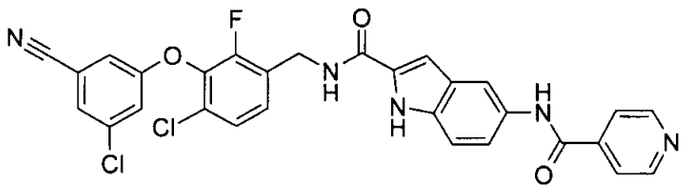
Al ácido trifluoro-acético (0.028 mililitros, 0.369 milimoles) se le agregó a una solución de 1,1-dimetil-etilo (2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-7-il)-carbamato (0.021 gramos, 0.037 milimoles) en diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.009 gramos, 45 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.46 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.43 - 7.58 (m, 3 H), 7.32 - 7.43 (m, 1 H), 7.09 - 7.22 (m, 2 H), 6.82 - 6.97 (m, 1 H), 6.62 - 6.75 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.20 (br s, 2H). MS: m/z 469 (M+1).

Preparación General de derivados de amida de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida:

Al cloruro bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (0.065 gramos, 0.257 milimoles) se le agregó a una solución de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.050 gramos, 0.086 milimoles), ácido carboxílico (0.086 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.075 mililitros, 0.429 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30

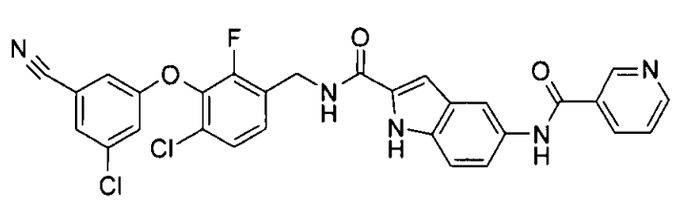
minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía en columna (hexano:EtOAc), mediante trituración con metanol o por HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento).

Ejemplo 114: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(4-piridinil-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida



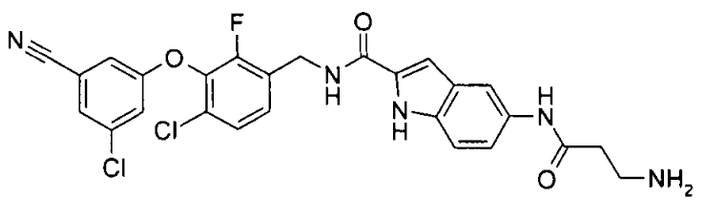
El compuesto del título (0.020 gramos, 34 por ciento de rendimiento) se preparó a partir de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.060 gramos, 0.103 milimoles), ácido 4-piridin-carboxílico (0.013 gramos, 0.103 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.090 mililitros, 0.514 milimoles) y cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (0.079 gramos, 0.309 milimoles) de una manera similar a como se describe en el Procedimiento General. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.64 (s, 1 H), 10.39 (s, 1 H), 8.90 - 9.22 (m, 1 H), 8.76 (d, 8.09 (s, 1 H), 7.86 (d, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 3 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.16 (d, 1 H), 4.56 (d, 2 H). MS: m/z 574 (M+1).

Ejemplo 115: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(3-piridinil-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida



El compuesto del título (0.011 gramos, 19 por ciento) se preparó de 5 a amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida trifluoro-acetato (0.050 gramos, 0.086 milimoles), 3-piridin-carboxílico ácido (0.011 gramos, 0.086 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.075 mililitros, 0.43 milimoles) y cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (0.065 gramos, 0.257 milimoles) de una manera similar a como se describe en el Procedimiento General. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.66 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 9.16 (s, 2 H), 8.80 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.72 - 7.97 (m, 1 H), 7.32 - 7.97 (m, 7 H), 7.19 (s, 1 H), 4.58 (d, 2 H). MS: m/z 574 (M+1).

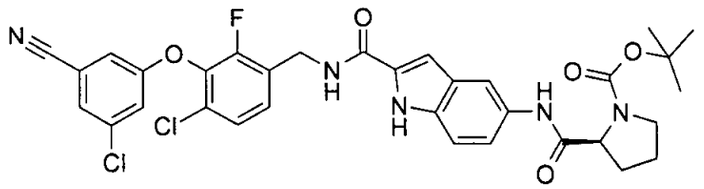
Ejemplo 116: 5-(β-alanil-amino)-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



El trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.100 gramos, 0.213 milimoles) se trató con N-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-β-alanina (0.040 gramos, 0.213 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.19 mililitros, 1.07 milimoles) y cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (0.163 gramos, 0.639 milimoles) de una manera similar a como en el Procedimiento General descrito en la presente para proporcionar {3-[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-amino]-3-oxopropil}carbamato de 1,1-dimetil-etilo crudo como un sólido amarillo. Este material crudo (0.027 gramos, 0.042 milimoles) se suspendió en dicloro-metano (1 mililitro) y se trató con ácido trifluoro-acético (0.25 mililitros, 3.24 milimoles) a temperatura ambiente durante 1 hora. El

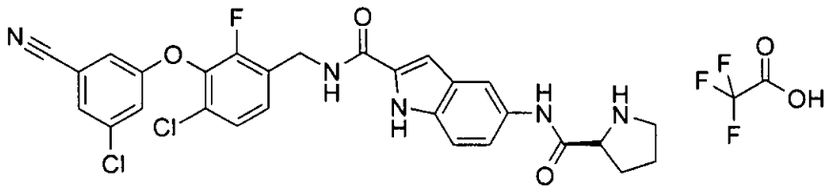
solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.017 gramos, 62 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.59 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.63 - 7.79 (m, 2 H), 7.44 - 7.57 (m, 2 H), 7.31 - 7.44 (m, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 2.94 - 3.19 (m, 2 H), 2.62 - 2.77 (m, 2 H). MS: m/z 540 (M+1).

Ejemplo 117: (2S)-2-{[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-amino]-carbonil}-1-pirrolidin-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo



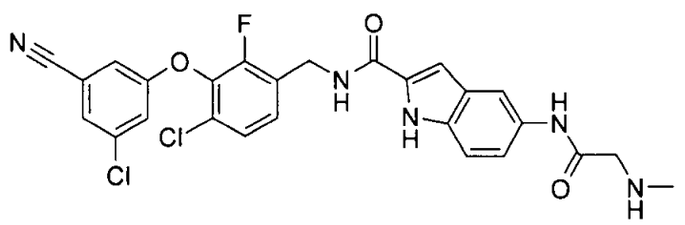
El trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.060 gramos, 0.103 milimoles) se trató con 1-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-L-prolina (0.022 gramos, 0.103 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.090 mililitros, 0.514 milimoles) y cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (0.079 gramos, 0.309 milimoles) como en el Procedimiento General descrito en la presente. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0.035 gramos, 51 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.51 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 7.88 - 7.98 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.44 (s, 3 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.15 (m, 1 H), 3.24 - 3.45 (m, 2 H), 2.14 (m, 1 H), 1.62 - 1.92 (m, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.23 (s, 6 H). MS: m/z 666 (M+1).

Ejemplo 118: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(L-prolil-amino)-1H-indol-2-carboxamida



El ácido trifluoro-acético (0.25 mililitros, 3.24 milimoles) se agregó a una suspensión de 1,1-dimetil-etil-(2S)-2-{[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-amino]-carbonil}-1-pirrolidin-carboxilato (0.013 gramos, 0.020 milimoles) en dicloro-metano (1 mililitro). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.013 gramos, 98 por ciento) un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.67 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.46 - 7.55 (m, 2 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.15 (d,1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.30 (m, 1 H), 3.28 (m, 2 H), 1.75 - 2.14 (m, 4 H). MS: m/z 566 (M).

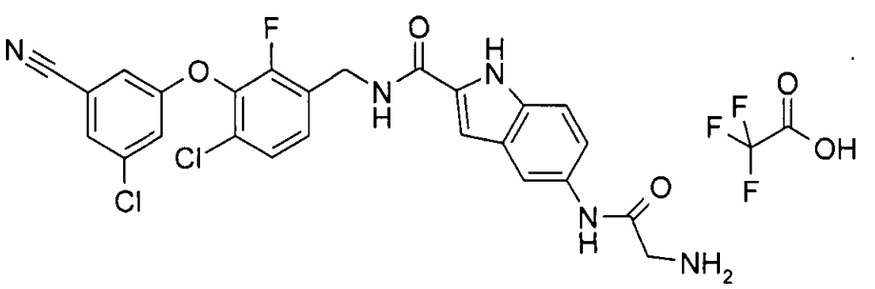
Ejemplo 119: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(N-metilglicil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida



El {2-[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}1H-indol-5-il)-amino]-2-oxoetil}metil-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.030 gramos, 45 por ciento) se preparó a partir de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-

cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.060 gramos, 0.0103 milimoles), N-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-N-metilglicina (0.019 gramos, 0.103 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.090 mililitros, 0.514 milimoles) y cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (0.079 gramos, 0.309 milimoles) mediante el Procedimiento General descrito en la presente. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo). Una solución de {2-[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}1H-indol-5-il)-amino]-2-oxoetil}metil-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.027 gramos, 0.042 milimoles) en dicloro-metano (1 mililitro) se trató con ácido trifluoro-acético (0.25 mililitros, 3.24 milimoles) a temperatura ambiente. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.027 gramos, 98 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.61 (s, 1 H), 10.31 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.75 (s, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H). MS: m/z 539 (M+1).

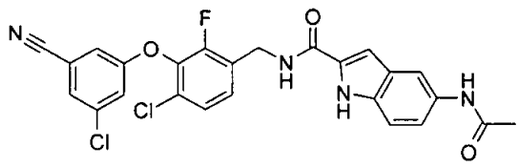
Ejemplo 120: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(glicil-amino)-1H-indol-2-carboxamida



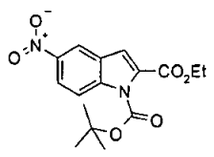
El trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.060 gramos, 0.0103 milimoles) se trató con N-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}glicina (0.018 gramos, 0.103 milimoles), di-

isopropil-etil-amina (0.090 mililitros, 0.514 milimoles) y cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (0.079 gramos, 0.309 milimoles) de una manera similar a como se describe en la presente para proporcionar {2-[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetil-etilo crudo (0.031 g) como un sólido grisáceo. Este material se trató con ácido trifluoro-acético (0.30 mililitros, 3.89 milimoles) en dicloro-metano (1 mililitro) durante 1 hora. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.011 gramos, 40 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400Hz, DMSO-d6): δ ppm 11.60 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.04 (m, 3 H), 7.91 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.40 - 7.54 (m, 2 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 7.17 - 7.27 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.72 (s, 2 H). MS: m/z 526 (M+1).

Ejemplo 121: 5-(acetil-amino)-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



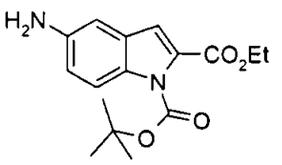
Paso A: 2-etilo-5-nitro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



El di-t-butil-dicarbonato (1.86 gramos, 8.55 milimoles) y N,N-dimetil-amino-piridina (0.52 gramos, 4.27 milimoles) se agregaron a una suspensión de etilo 5-nitro-1H-indol-2-carboxilato (1.00 gramos, 4.27 milimoles) en dicloro-metano (30 mililitros) y tetrahidrofurano (8 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se le agregó HCl 0.2 M en cloruro de sodio saturado acuoso (80 mililitros). La mezcla entonces se

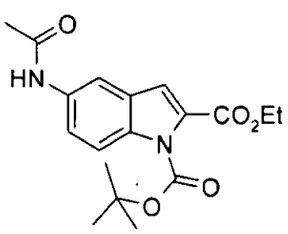
extrajo con dicloro-metano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (1.05 gramos, 74 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 8.51 (d, 1 H), 8.23 - 8.29 (m, 1 H), 8.10 - 8.20 (m, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 4.38 (q, 2 H), 1.62 (s, 9 H), 1.39 (t, 3 H). MS: m/z 335 (M+H).

Paso B: 2-etilo-5-amino-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



El óxido de platino(IV) (0.0034 gramos, 0.015 milimoles) se agregó a una suspensión de 2-etilo-5-nitro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.1 gramos, 0.299 milimoles) en etanol (4 mililitros) en a Frasco Fisher-Porter. La mezcla se evacuó y se inundó con nitrógeno tres veces, se inundó con hidrógeno (60 psi) y se evacuó tres veces, entonces se llenó con hidrógeno (60 psi). Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (91 miligramos) como un sólido cristalino amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.85 (d, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.76 - 6.85 (m, 2 H), 4.35 (q, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 1.60 (s, 9 H), 1.37 (t, 3 H). MS: m/z 305 (M+H).

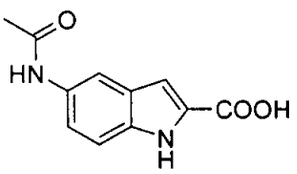
Paso C: 2-etilo-5-(acetil-amino)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



El cloruro de acetilo (0.019 mililitros, 0.269 milimoles) se

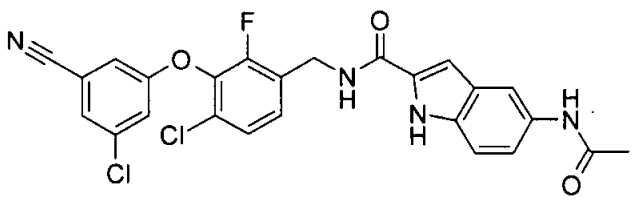
agregó a una solución de 2-etilo-5-amino-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.082 gramos, 0.269 milimoles) y trietil-amina (0.075 mililitros, 0.539 milimoles) en dicloro-metano (1.5 mililitros). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0.041 g) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.87 - 7.97 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.34 (q, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.58 (s, 9 H), 1.35 (t, 3 H). MS: m/z 347 (M+1).

Paso D: Ácido 5-(acetil-amino)-1H-indol-2-carboxílico



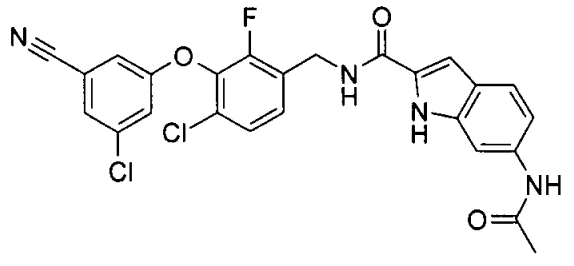
El hidróxido de litio (0.028 gramos, 1.184 milimoles) se agregó a una solución de 2-etilo-5-(acetil-amino)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.041 gramos, 0.118 milimoles) en THF:MeOH:agua/3:1:1. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl acuoso 6N y se extrajo con dicloro-metano. Un sólido formado en la capa acuosa que se recolectó mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.011 gramos, 43 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.85 (s, 1 H), 11.63 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.22 - 7.38 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 2.01 (s, 3 H). MS: m/z 219 (M+1).

Paso E: 5-(acetil-amino)-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida

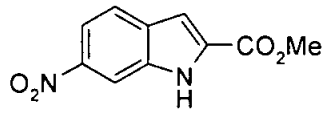


Se agregó HATU (0.023 gramos, 0.062 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.013 gramos, 0.041 milimoles), ácido 5-(acetil-amino)-1H-indol-2-carboxílico (0.009 gramos, 0.041 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.011 mililitros, 0.062 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (0.5 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró con metanol para dar el compuesto del título (0.009 gramos, 43 por ciento) como un sólido blanco . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.50 (s, 1 H), 9.74 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.40-7.49 (m, 3 H), 7.32 - 7.40 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 1.98 (s, 3 H). MS: m/z 511 (M+1).

Ejemplo 122: 6-(acetil-amino)-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



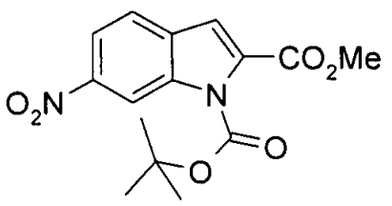
Paso A: metilo 6-nitro-1H-indol-2-carboxilato



Se agregó ácido sulfúrico (1 mililitro, 18.76 milimoles) a una suspensión de ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico (0.5 gramos,

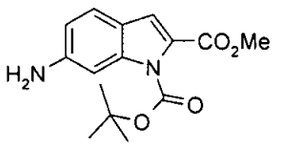
2.425 milimoles) en metanol (5 mililitros). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo/agua, se neutralizó con bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar el compuesto del título (0.433 gramos, 81 por ciento) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 9.31 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 3.70 - 4.24 (m, 3 H). MS: m/z 221 (M+1).

Paso B: 2-metilo-6-nitro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



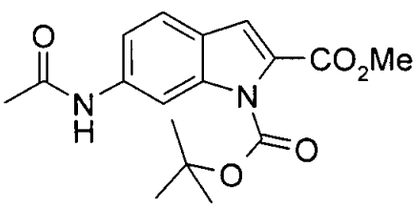
Se agregaron di-t-butil-dicarbonato (0.425 gramos, 1.948 milimoles) y N,N-dimetil-amino-piridina (0.238 gramos, 1.948 milimoles) a una suspensión de 6-nitro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0.429 gramos, 1.948 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0.455 gramos, 73 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 8.87 - 9.13 (m, 1 H), 8.08 - 8.18 (m, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 1.70 (s, 9 H). MS: m/z 321 (M+1).

Paso C: 2-metilo-6-amino-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



Se agregó óxido de platino(IV) (0.016 gramos, 0.069 milimoles) a una suspensión de 2-metilo-6-nitro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.443 gramos, 1.383 milimoles) en etanol (20 mililitros). La mezcla se evacuó y se inundó con nitrógeno tres veces, se inundó con hidrógeno (50 Psi [3.5 kilogramos/centímetro cuadrado]) y evacuó tres veces, entonces se llenó con hidrógeno (50 Psi [3.5 kilogramos/centímetro cuadrado]). Después de 1 hora, se le agregó acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de Celite. El solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0.373 gramos, 93 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3-d): δ ppm 7.41 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.65 (dd, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 1.55 (s, 9 H). MS: m/z 291 (M+1).

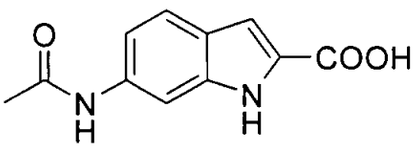
Paso D: 2-metilo-6-(acetil-amino)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



Se agregó cloruro de acetilo (0.027 mililitros, 0.379 milimoles) a una solución de 2-metilo-6-amino-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.100 gramos, 0.344 milimoles) y trietil-amina (0.096 mililitros, 0.689 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros). Después de 30 minutos la mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0.089 gramos, 94 por ciento)

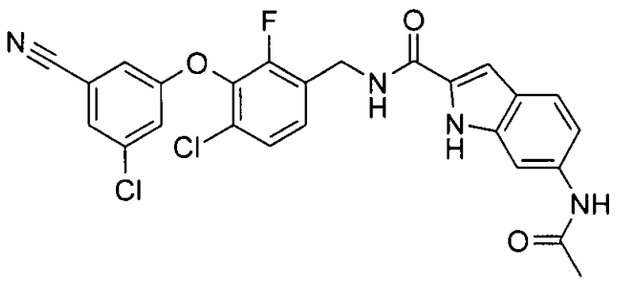
como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 8.33 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.60 (s, 9 H). MS: m/z 332 (M)

Paso E: Ácido 6-(acetil-amino)-1H-indol-2-carboxílico



Se agregó hidróxido de litio (0.063 gramos, 2.65 milimoles) a una solución de 2-metilo-6-(acetil-amino)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.088 gramos, 0.265 milimoles) en THF:metanol:agua/3:1:1 (3.5 mililitros). La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título (0.033 gramos, 54 por ciento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.72 (s, 1 H), 11.57 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.96 - 7.00 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H). MS: m/z 219 (M+1).

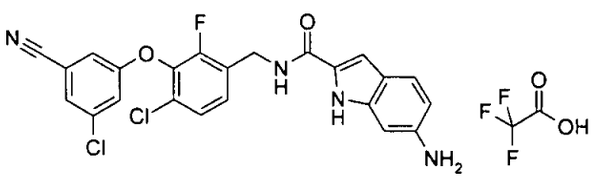
Paso F: 6-(acetil-amino)-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



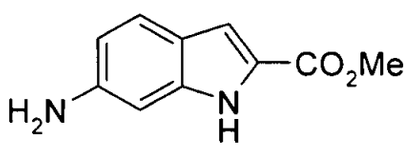
Se agregó HATU (0.086 gramos, 0.227 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.047 gramos, 0.151 milimoles), ácido 6-(acetil-amino)-1H-indol-2-carboxílico (0.033 gramos, 0.151 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.040 mililitros, 0.227 milimoles) en N,N-

dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El aceite resultante se trituró con cloruro de metileno:metanol. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0.024 gramos, 31 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.46 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.01 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.40 - 7.53 (m, 4 H), 7.35 (t, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 4.51 (d, 2 H), 2.00 (s, 3 H). MS: m/z 511 (M+1).

Ejemplo 123: Trifluoro-acetato de 6-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



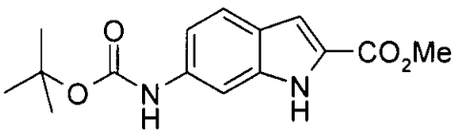
Paso A: 6-amino-1H-indol-2-carboxilato de metilo



Se agregó ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles) a una solución de 2-metilo-6-amino-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.150 gramos, 0.517 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.175 gramos, 81 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.86 (s, 1 H), 8.89 (br. s., 2 H), 7.61 (d, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 3.84 (s, 3 H). MS m/z 191 (M+1)

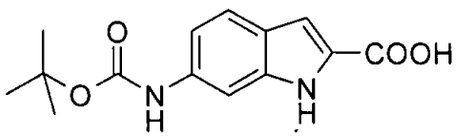
Paso B: 6-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-

2-carboxilato de metilo



Di-t-butil-dicarbonato (0.089 gramos, 0.406 milimoles) y trietil-amina (0.170 mililitros, 1.219 milimoles) se agregaron a una solución de metilo 6-amino-1H-indol-2-carboxilato (0.170 gramos, 0.406 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora entonces se diluyó con dicloro-metano y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó, para dar el compuesto del título (0.134 gramos, >99 por ciento) como un sólido rosa claro. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 8.75 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 1.55 (s, 9 H). MS: m/z 289 (M-1).

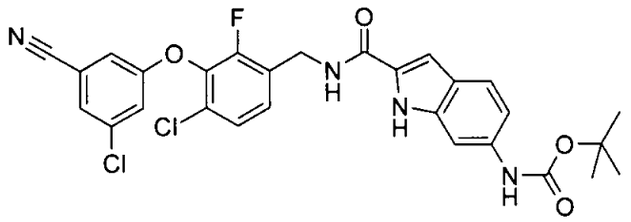
Paso C: Ácido 6-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico



Se agregó hidróxido de litio (0.095 gramos, 3.96 milimoles) a una solución de 6-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0.115 gramos, 0.396 milimoles) en a 3:1:1 mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (2 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en agua y se acidificó con HCl acuoso 1N. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.115 gramos, >99 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.18 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H),

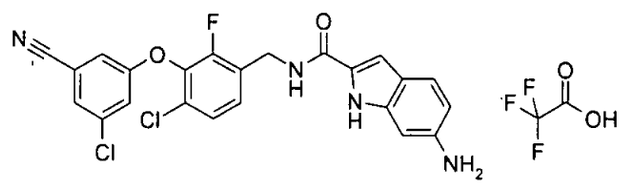
7.70 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 1.46 (s, 9 H). MS: m/z 275 (M-1).

Paso D: (2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-6-il)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo



El HATU (0.104 gramos, 0.272 milimoles) se agregó a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.056 gramos, 0.182 milimoles), ácido 6-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico (0.050 gramos, 0.182 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.048 mililitros, 0.272 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1.5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0.056 gramos, 48 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 9.74 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.74 - 6.86 (m, 3 H), 6.63 (s, 1 H), 4.66 (d, 2 H), 1.50 (s, 9 H). MS: m/z 569 (M+1).

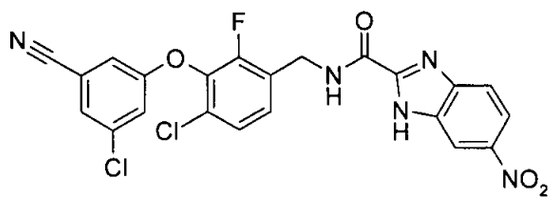
Paso E: 6-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida trifluoro-acetato



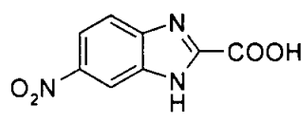
El ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles) se

agregó a una solución de (2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-6-il)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.046 gramos, 0.081 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (dicloro-metano/metanol) para dar el compuesto del título (0.037 gramos, 74 por ciento) como un sólido gris. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.73 (s, 1 H), 9.35 (br. s., 2 H), 9.04 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 3 H), 7.38 (t, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 4.55 (d, 2 H). MS: m/z 548 (M+1).

Ejemplo 124: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-nitro-1H-bencimidazol-2-carboxamida



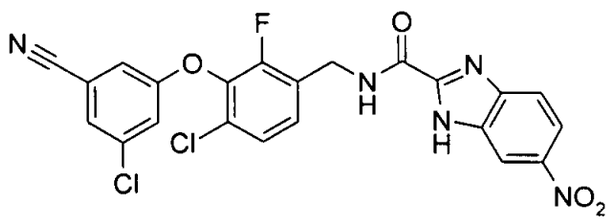
Paso A: Ácido 5-nitro-1H-bencimidazol-2-carboxílico



El 2,2,2-tricloro-acetimidato de metilo (0.73 gramos, 4.09 milimoles) y ácido trifluoro-acético (0.63 mililitros, 8.17 milimoles) se agregaron a una suspensión de 4-nitro-fenilen-diamina (0.50 gramos, 3.27 milimoles) en una mezcla 2:3 de dicloro-metano/dietil-éter (40 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se filtró. El residuo en el filtro se lavó con una mezcla 1:1 de dicloro-metano:éter. Los filtrados se combinaron y agitaron con hidróxido de sodio acuoso 1.5N (40 mililitros). La capa orgánica se removió. Se agregó una mezcla 1:1 de metanol/éter (40 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El

sólido amarillo precipitado se recolectó mediante filtración, se suspendió en agua y la mezcla acidificó con HCl acuoso 6N. El precipitado se recolectó mediante filtración y se secó al vacío durante la noche para dar el compuesto del título (0.331 gramos, 49 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.56 (s, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 7.79 (d, 1 H). MS: m/z 208 (M+H).

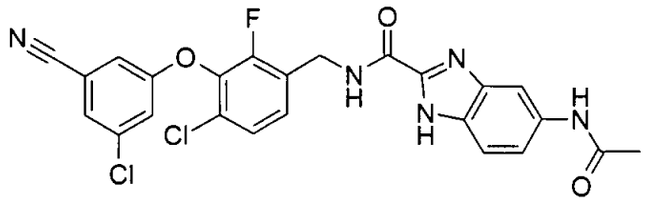
Paso B: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-nitro-1H-bencimidazol-2-carboxamida



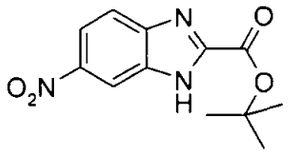
El HATU (0.055 gramos, 0.145 milimoles) se agregó a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.030 gramos, 0.096 milimoles), ácido 5-nitro-1H-bencimidazol-2-carboxílico (0.020 gramos, 0.096 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.145 milimoles) en N,N-dimetil-formamida. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó para dar 0.028 gramos de un aceite amarillo. La reacción se repitió para dar 0.038 gramos del mismo material. Los productos crudos se combinaron, se trituraron con metanol, y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (0.012 gramos, 25 por ciento combinado) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.76 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 7.69 - 7.88 (m, 2 H), 7.44 - 7.55 (m, 3 H), 7.34 - 7.44 (m, 1 H), 4.58 (d, 2 H). MS: m/z 499.9 (M+H).

Ejemplo 125: 5-(acetil-amino)-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-bencimidazol-2-

carboxamida

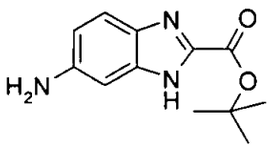


Paso A: 5-nitro-1H-bencimidazol-2-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo



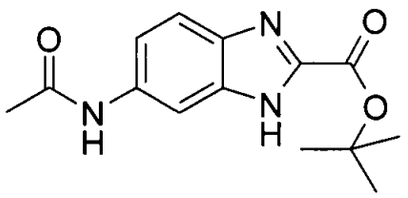
El di-t-butil-dicarbonato (2.107 gramos, 9.66 milimoles) y N,N-dimetil-amino-piridina (1.180 gramos, 9.66 milimoles) se agregaron a una suspensión de ácido 5-nitro-1H-bencimidazol-2-carboxílico (1.00 gramos, 4.83 milimoles) lo cual se preparó de acuerdo con los procedimientos de la literatura (Hetero-ciclos 2006, 67, 769) en dicloro-metano (20 mililitros). Se observó la evolución del gas vigoroso. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y el residuo pasó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0.149 g) como un sólido blanco. Se aisló 1 gramo de material adicional, como una mezcla del terbutil-éster y N,N-dimetil-amino-piridina deseada. Este material se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso 1N. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentra para dar el compuesto del título adicional (0.359 gramos, combinado al 39 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 8.72 (s, 1 H), 8.30 (dd, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 1.68 (s, 9 H). MS: m/z 262 (M-1).

Paso B: 5-amino-1H-bencimidazol-2-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo



El óxido de platino(IV) (0.020 gramos, 0.090 milimoles) se agregó a una suspensión de 5-nitro-1H-bencimidazol-2-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo (0.472 gramos, 1.793 milimoles) en etanol (20 mililitros) en un frasco de presión. La mezcla se evacuó y se inundó con nitrógeno, entonces se evacuó e inundó con hidrógeno (50 Psi [3.5 kilogramos/centímetro cuadrado]). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título (0.359 gramos, 69 por ciento) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 10.03 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 6.49 - 6.90 (m, 2 H), 3.77 (br. s., 2 H), 1.64 (s, 9 H). MS: m/z 234 (M+1).

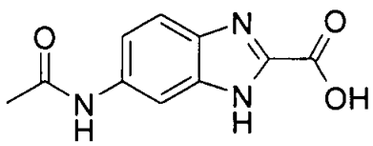
Paso C: 5-(acetil-amino)-1H-bencimidazol-2-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo



Una suspensión de 5-amino-1H-bencimidazol-2-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo (0.147 gramos, 0.630 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros) se enfrió en un baño de hielo. Se agregaron piridina (0.076 mililitros, 0.945 milimoles) y anhídrido acético (0.059 mililitros, 0.630 milimoles). La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se recolectó, se lavó con dicloro-metano y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0.160 gramos, 92 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 13.06 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.55 (s, 9 H). MS: m/z 276 (M+1).

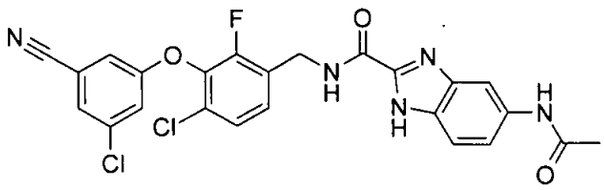
Paso D: Ácido 5-(acetil-amino)-1H-bencimidazol-2-

carboxílico



El ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles) se agregó a una suspensión de 5-(acetil-amino)-1H-bencimidazol-2-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo (0.155 gramos, 0.563 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.166 gramos, 88 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10.17 (s, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 2.1 (s, 3 H). MS: m/z 218 (M-1).

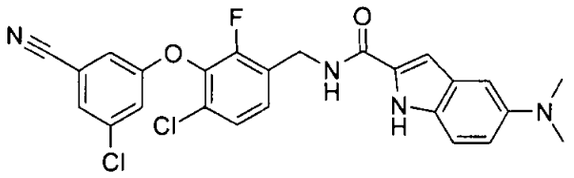
Paso E: 5-(acetil-amino)-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



El HATU (0.092 gramos, 0.241 milimoles) se agregó a una solución de ácido 5-(acetil-amino)-1H-bencimidazol-2-carboxílico (0.035 gramos, 0.161 milimoles), 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.031 gramos, 0.241 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.007 gramos, 8.5 por ciento)

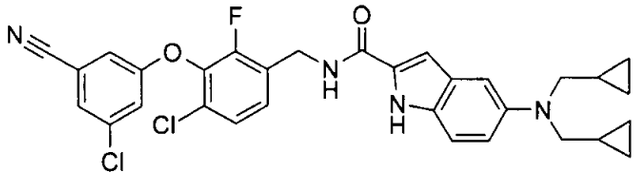
como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10.03 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 7.74 - 7.90 (m, 1 H), 7.43 – 7.67 (m, 4 H), 7.35 - 7.44 (m, 1 H), 7.26 – 7.34 (m, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 2.05 (s, 3 H). MS: m/z 512 (M+1).

Ejemplo 126: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(dimetil-amino)-1H-indol-2-carboxamida



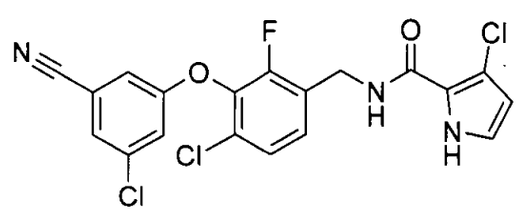
La trietil-amina (0.036 mililitros, 0.257 milimoles) se agregó a una suspensión de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (100 miligramos, 0.171 milimoles) en dicloroetano (4 mililitros). A esta suspensión se le agregó formaldehído (solución acuosa al 37 por ciento) (0.019 mililitros, 0.257 milimoles), ácido acético (0.049 mililitros, 0.857 milimoles) y triacetoxi-borohidruro de sodio (145 miligramos, 0.686 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta un pH de ~8 a 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para dar el compuesto del título (0.035 gramos, 41 por ciento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.23 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.41 - 7.58 (m, 3 H), 7.30 - 7.40 (m, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.81 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 2.81 (s, 6 H). MS: m/z 497 (M+1).

Ejemplo 127: 5-[bis(ciclopropil-metil)-amino]-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida

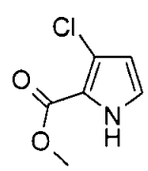


La trietil-amina (0.049 mililitros, 0.355 milimoles) se agregó a una suspensión de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.207 gramos, 0.355 milimoles) en dicloroetano (5 mililitros). A la solución resultante se le agregó ciclopropan-carbaldehído (0.027 mililitros, 0.355 milimoles) y triacetoxi-borohidruro de sodio (0.188 gramos, 0.887 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (dicloro-metano/metanol) para dar el compuesto del título (0.075 gramos, 37 por ciento) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.23 (d, 1 H), 8.89 (t, 1 H), 7.80 (d,1 H), 7.43 - 7.55 (m, 3 H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 6.86 - 7.00 (m, 3 H), 4.54 (d, 2 H), 3.16 (d, 4 H), 0.75 - 1.05 (m, 2 H), 0.21 - 0.57 (m, 4 H), -0.05 - 0.26 (m, 4 H). MS: m/z 577 (M+1).

Ejemplo 128: 3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida

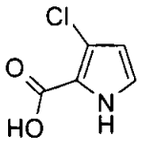


Paso A: 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



El 5-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol (1.00 gramos, 12.0 milimoles) se disolvió in tetracloruro de carbono. A la solución se le agregó NCS (12.85 gramos, 96 milimoles) como un sólido y la mezcla de reacción se calentó a 85°C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C y el precipitado se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol y se le agregó metóxido de sodio (3.90 gramos, 72.2 milimoles). La suspensión resultante se calentó a reflujo y se agitó durante 3 horas. El metanol se evaporó y el residuo se suspende en Et2O. El sólido se filtró y el éter se evaporó. El residuo se disolvió en dicloro-metano y se le agregó HCl 2M. La solución básica se agitó hasta que no quedó nada del material de partida. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO4 y se evapora hasta un aceite color naranja. El aceite crudo se adsorbió sobre sílice y se pasó sobre 40 gramos de sílice con EtOAc y Hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (0.2958 gramos, 1.854 milimoles, rendimiento al 15.41 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 9.54 (br. s., 1 H), 6.80 (s., 1 H), 6.17 (s., 1 H), 3.83 (s, 3 H). MS: m/z 160.0 (M+1).

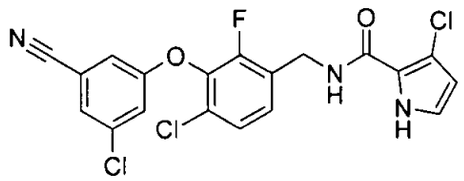
Paso B: Ácido 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico



Se agregó una solución de LiOH 1M (7.415 mililitros, 7.415 milimoles) a 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.2958 gramos, 1.854 milimoles) disuelto en metanol (4 mililitros). A la solución se le agregó tetrahidrofurano (4 mililitros) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 4 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1M y se dividió con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO4 y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0.2331 gramos, 86 por ciento) como un sólido color

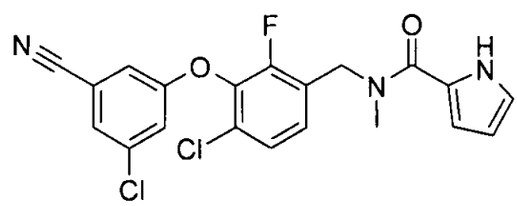
café. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 11.01 (br. s., 1 H), 7.03 (t, 1 H), 6.23 (t, 1 H). MS: m/z 146.2 (M+1).

Paso C: 3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida

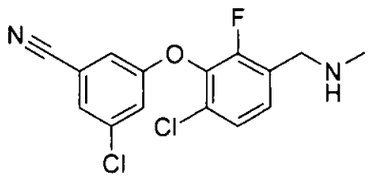


El HATU (0.061 gramos, 0.16 milimoles) se agregó a una solución de dimetil-formamida (2 mililitros), 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.16 milimoles) y ácido 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (0.023 gramos, 0.16 milimoles) en N,N-dimetil-formamida. Se agregó di-isopropil-etil-amina (0.021 gramos, 0.16 milimoles) y la solución se agitó durante 2 horas. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO3 al 15 por ciento y se secó sobre MgSO4 y se evaporó el EtOAc. El residuo se purificó sobre sílice con EtOAc y Hexanos para proporcionar el compuesto del título (0.0187 gramos, 26 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 10.93 (br. s., 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.37 - 7.48 (m, 4 H), 7.02 (t, 1 H), 6.23 (t, 1 H), 4.72 (d, 2 H). MS: m/z 438.1 (M+1).

Ejemplo 129: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

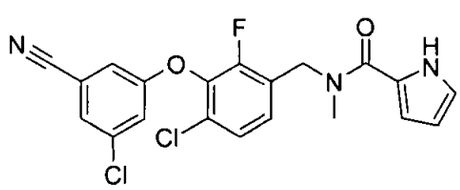


Paso A: 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(metil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo



Una solución de 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (1.04 gramos, 2.77 milimoles) en CH2Cl2 (10 mililitros) se agregó por goteo a una solución de MeNH2 2M (13.9 mililitros, 27.73 milimoles) en tetrahidrofurano. La solución se hizo amarillo claro y el matraz se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron acetato de etilo (200 mililitros) y solución NaHCO3 saturada (150 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (150 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0.81 gramos, 90 por ciento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.30 - 7.33 (m, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 2 H), 7.11 - 7.14 (m, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H).

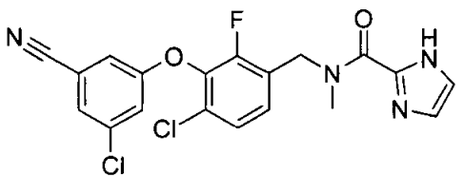
Paso B: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



El HATU (0.16 gramos, 0.43 milimoles) se agregó a una solución de 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(metil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (0.10 gramos, 0.30 milimoles) y ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (0.05 gramos, 0.43 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 16 horas, se agregaron acetato de etilo (100 mililitros) y solución de NaHCO3 saturada (100 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de NaHCO3 saturada (100 mililitros, 2 veces), salmuera (150

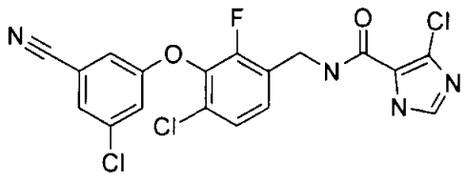
mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título (0.042 gramos, 33 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.77 (d, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 3 H), 7.17 (t, 1 H), 7.01 - 7.05 (m, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.28 (d, 1 H), 4.85 (br. s., 2 H), 3.33 (br. s., 3 H).

Ejemplo 130: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N-metil-1H-imidazol-2-carboxamida

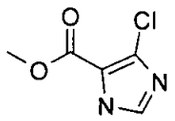


El HATU (0.16 gramos, 0.43 milimoles) se agregó a una solución de 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(metil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (0.10 gramos, 0.30 milimoles) y ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (0.05 gramos, 0.43 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 16 horas, se agregaron acetato de etilo (100 mililitros) y solución de NaHCO3 saturada (100 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de NaHCO3 saturada (100 mililitros, 2 veces), salmuera (150 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título (0.025 gramos, 20 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.82 (s, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 3 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 3.53 (s, 1.5 H), 2.98 (s, 1.5 H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm -75.19 (s, 1 F). LCMS m/z 418 (M-1).

Ejemplo 131: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

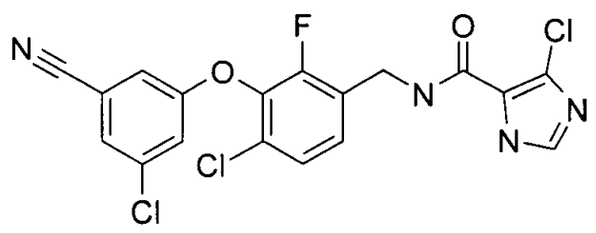


Paso A: 4-cloro-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo



La N-clorosuccinimida (0.318 gramos, 2.4 milimoles) se agregó a una solución agitada de 1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (0.300 gramos, 2.4 milimoles) en CH3CN (16 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas en la oscuridad y entonces se concentró. El residuo blanco se absorbió en EtOAc acuoso saturado, se agregó Na2S (10 mililitros) y la solución se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se aisló, se secó (Na2SO4), se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 20 al 70 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.061 gramos, 16 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.05 (br. s., 1 H), 7.85 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 160.9, 162.9 (M+1).

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

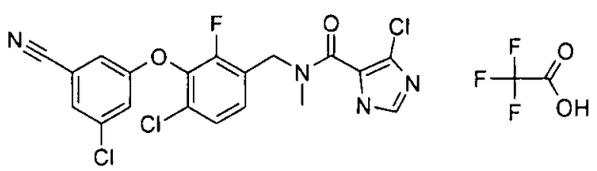


Una solución de 4-cloro-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (0.061 gramos, 0.4 milimoles) se agitó en una solución de metanol (2 mililitros), dioxano (2 mililitros) y NaOH 2N (1.9 mililitros, 3.8 milimoles) a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción, entonces se acidificó mediante la adición de HCl 1M (20

mililitros) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na2SO4), y el solvente se evaporó para proporcionar ácido 4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.0523 gramos, 94 por ciento) como un sólido blanco el cual se utilizó sin mayor purificación.

La 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.054 gramos, 0.17 milimoles), ácido 4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.026 gramos, 0.17 milimoles), HATU (0.086 gramos, 0.23 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.039 mililitros, 0.23 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.008 gramos, 10 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 13.16 (br. s., 1 H), 8.24 (br. s., 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 3 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 439.0, 441.0 (M+1).

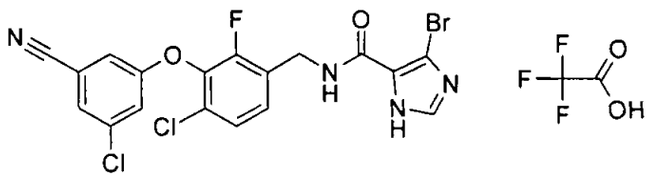
Ejemplo 132: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N-metil-1-imidazol-5-carboxamida



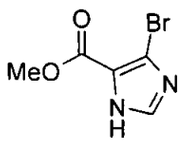
El trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N-metil-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(metil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (0.057 gramos, 0.17 milimoles), ácido 4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.026 gramos,

0.17 milimoles), HATU (0.086 gramos, 0.23 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.039 mililitros, 0.23 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.005 gramos, 11 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.82 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.44 - 7.58 (m, 3 H), 7.30 - 7.40 (m, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 3.00 (br. s., 3 H). ES-LCMS: m/z 453.0, 455.0 (M+1).

Ejemplo 133: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida trifluoro-acetato



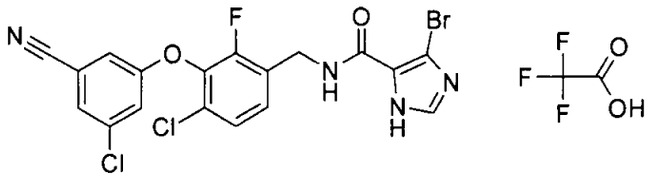
Paso A: 4-bromo-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo



La N-bromo-succinimida (0.900 gramos, 5.0 milimoles) se agregó a una solución agitada de metilo 1H-imidazol-4-carboxilato (0.630 gramos, 5.0 milimoles) en CH3CN (50 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas en la oscuridad y entonces se concentró en la presencia de gel de sílice. El material crudo absorbido se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 20 al 100 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.708 gramos, 70 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.00 (br. s., 1 H), 7.81 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 204.9, 206.9 (M+1).

Paso B: Trifluoro-acetato de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-

carboxamida

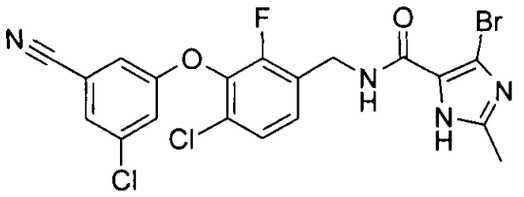


Una solución de 4-bromo-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (0.708 gramos, 3.5 milimoles) se agitó en una solución de metanol (20 mililitros) y NaOH 2N (20 mililitros, 40 milimoles) a 40°C durante 4 horas, entonces se agregó NaOH 2N adicional (20 mililitros, 40 milimoles) y la mezcla de reacción se mantuvo a 40°C durante otra hora. La mezcla de reacción, entonces se acidificó mediante la adición de HCl 1M (100 mililitros) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na2SO4), y el solvente se evaporó para proporcionar ácido 4-bromo-1H-imidazol-5-carboxílico crudo (0.156 gramos, 24 por ciento) como un sólido blanco el cual se utilizó sin mayor purificación.

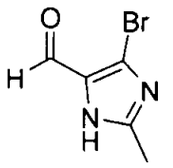
El trifluoro-acetato de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.062 gramos, 0.20 milimoles), ácido 4-bromo-1H-imidazol-5-carboxílico (0.038 gramos, 0.20 milimoles), HATU (0.091 gramos, 0.24 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.042 mililitros, 0.24 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.010 gramos, 8 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.38 (br. s., 1 H), 7.82 (s, 2 H), 7.44 - 7.54 (m, 3 H), 7.38 (t, 1 H), 4.51 (d, 2 H). ES-LCMS: m/z 482.9, 484.9, 486.9 (M+1).

Ejemplo 134: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-

fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

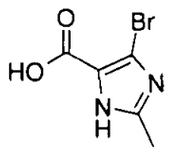


Paso A: 4-bromo-2-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído



La N-bromo-succinimida (0.900 gramos, 5.0 milimoles) se agregó a una solución agitada de 2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído (0.500 gramos, 5.0 milimoles) en CH3CN (50 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días en la oscuridad y entonces se concentró en la presencia de gel de sílice. El material crudo absorbido se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 5 al 70 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.334 gramos, 35 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 13.34 (br. s., 1 H), 9.48 (s, 1 H), 2.31 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 189.2, 191.2 (M+1).

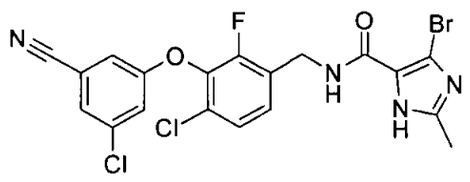
Paso B: Ácido 4-bromo-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico



Una solución de clorito de sodio (1.6 gramos, 17.8 milimoles) y monohidrato de fosfato diácido de sodio (1.5 gramos, 10.6 milimoles) en agua (3.9 mililitros) se agregó a una solución agitada de 4-bromo-2-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.334 gramos, 1.8 milimoles), 2-metil-2-buteno (11 mililitros de a 2M solución en tetrahidrofurano, 22.0 milimoles), y terbutanol (1.3 mililitros) en tetrahidrofurano (5.5 mililitros). La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 4 veces). Los extractos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron, concentraron y el residuo se trituró con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título (0.316 gramos, 87 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.91 (br. s., 1 H), 2.27 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 205.2, 207.3 (M+1).

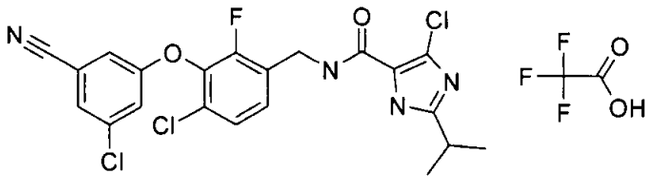
Paso C: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



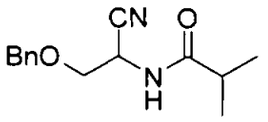
La 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.062 gramos, 0.20 milimoles), ácido 4-bromo-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.041 gramos, 0.20 milimoles), HATU (0.091 gramos, 0.24 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.042 mililitros, 0.24 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.066 gramos, 69 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.20 (br. s., 1 H), 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 3 H), 7.31 - 7.41 (m, 1 H), 4.50 (d, 2 H), 2.27 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 496.9, 498.9, 500.9 (M+1).

Ejemplo 135: trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(1-metil-etil)-

1H-imidazol-5-carboxamida

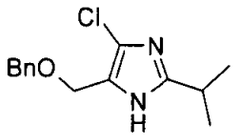


Paso A: N-{1-ciano-2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-2-metil-propanamida



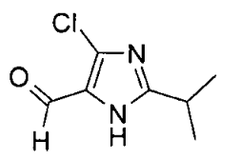
El benciloxi-acetaldehído (1.5 gramos, 10.0 milimoles) se agregó por goteo a una solución agitada de cianuro de sodio (0.61 gramos, 12.4 milimoles) y cloruro de amonio (0.79 gramos, 14.8 milimoles) en 25 por ciento hidróxido de amonio (5 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, entonces se extrajo con CH2Cl2 (20 mililitros). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na2SO4) y se filtró. Se agregaron ácido 2-Metil-propanoico (0.90 gramos, 10.2 milimoles), EDC (2.85 gramos, 14.9 milimoles) y DMAP (0.305 gramos, 2.5 milimoles) al filtrado y la solución se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua (10 mililitros) y la fase orgánica se separó y se lavó con HCl 1N (20 mililitros), se secó (Na2SO4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice en columna (EtOAc del 5 al 50 por ciento : hexanos) para dar el compuesto del título (1.60 gramos, 65 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.31 - 7.44 (m, 5 H), 6.13 (d, 1 H), 5.06 - 5.13 (m, 1 H), 4.64 (ABq, 2 H), 3.69 (ABq, 2 H), 2.32 - 2.45 (sept, 1 H), 1.17 (t, 6 H). ES-LCMS: m/z 247.1 (M+1).

Paso B: 4-cloro-2-(1-metil-etil)-5-{[(fenil-metil)-oxi]-metil}-1H-imidazol



Una solución de N-{1-ciano-2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-2-metil-propanamida (1.60 gramos, 6.5 milimoles), trifenil-fosfina (4.2 gramos, 16.0 milimoles), y tetracloruro de carbono (1.6 mililitros, 16.6 milimoles) en acetonitrilo (65 mililitros) se calentó a 45°C durante 4.5 horas. La reacción se concentró y el residuo se agitó en CH2Cl2 (70 mililitros) y NaOH 0.5N (60 mililitros) durante 10 minutos. La capa orgánica se aisló, se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice en columna (EtOAc del 5 al 50 por ciento : hexanos) para dar el compuesto del título (0.710 gramos, 41 por ciento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10.69 (br. s., 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 5 H), 4.51 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 2.92 (sept, 1 H), 1.24 (d, 6 H).

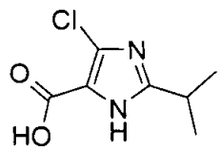
Paso C: 4-cloro-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carbaldehído



Una solución de 4-cloro-2-(1-metil-etil)-5-{[(fenil-metil)-oxi]-metil}-1H-imidazol (0.710 gramos, 2.7 milimoles) y ácido metan-sulfónico (6.8 mililitros, 105 milimoles) en cloroformo (14 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo (~50 gramos) y la solución se neutralizó mediante la adición de NaOH 5N hasta que el pH fue de 10. La solución se extrajo con metil-terbutil-éter (40 mililitros, 2 veces) seguida por n-butanol (20 mililitros, 3 veces). Los extractos de n-butanol combinados se concentraron, se destilaron azeotrópicamente con tolueno, y se secó al vacío, para

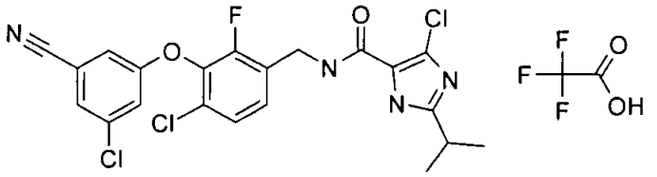
proporcionar crudo [4-cloro-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-il]metanol como un sólido color café. Una solución de este sólido y dióxido de manganeso (1.5 gramos, 17.0 milimoles) en CH2Cl2 (8 mililitros) y 1,4-dioxano (4 mililitros) se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, y se lavó completamente con CH2Cl2. El filtrado se concentró y se secó para proporcionar el compuesto del título (0.165 gramos, 37 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 11.82 (br. s., 1 H), 9.60 (s, 1 H), 3.12 (sept, 1 H), 1.34 (d, 6 H). ES-LCMS: m/z 173.0 (M+1).

Paso D: Ácido 4-cloro-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxílico



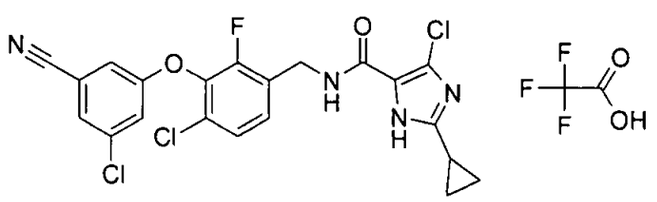
Una solución de clorito de sodio (0.92 gramos, 10.2 milimoles) y monohidrato de fosfato diácido de sodio (0.81 gramos, 5.9 milimoles) en agua (2.2 mililitros) se agregó a una solución agitada de 4-cloro-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.165 gramos, 1.0 milimoles), 2-metil-2-buteno (6.2 mililitros de a 2M solución en tetrahidrofurano, 12.4 milimoles), y terbutanol (0.8 mililitros) en tetrahidrofurano (3.1 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 4 veces). Los extractos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron, se concentraron y el residuo se trituró con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título (0.173 gramos, 92 por ciento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.99 (br. s., 1 H), 12.82 (br. s., 1 H), 2.95 (sept, 1 H), 1.20 (d, 6 H). ES-LCMS: m/z 189.0 (M+1).

Paso E: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxamida

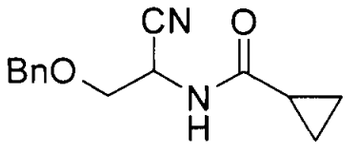


El trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(metil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (0.093 gramos, 0.30 milimoles), ácido 4-cloro-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.057 gramos, 0.30 milimoles), HATU (0.137 gramos, 0.36 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.063 mililitros, 0.36 milimoles) y dimetil-formamida (3 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.084 gramos, 47 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.17 (t, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.43 - 7.53 (m, 3 H), 7.37 (t, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 2.95 (sept, 1 H), 1.21 (d, 6 H). ES-LCMS: m/z 481.0, 483.0 (M+1).

Ejemplo 136: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-carboxamida

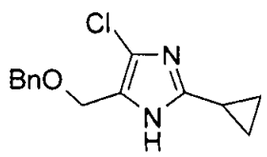


Paso A: N-{1-ciano-2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}ciclopropan-carboxamida



El benciloxi-acetaldehído (1.5 gramos, 10.0 milimoles) se agregó por goteo a una solución agitada de cianuro de sodio (0.61 gramos, 12.4 milimoles) y cloruro de amonio (0.79 gramos, 14.8 milimoles) en 25 por ciento hidróxido de amonio (5 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, entonces se extrajo con CH2Cl2 (20 mililitros). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na2SO4) y se filtró. El filtrado se enfrió a 0°C, y se agregó piridina (1.3 mililitros, 16.1 milimoles) seguida por cloruro de ciclopropan-carbonilo (1.1 gramos, 10.1 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua (10 mililitros) y la fase orgánica se separó y se lavó con HCl 1N (20 mililitros), se secó (Na2SO4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice en columna (EtOAc del 5 al 50 por ciento:hexanos) para dar el compuesto del título (1.84 gramos, 75 por ciento) como un sólido traslúcido. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31 - 7.44 (m, 5 H), 6.33 (d, 1 H), 5.07 - 5.15 (m, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 3.71 (ABq, 2 H), 1.33 - 1.42 (m, 1 H), 0.97 - 1.09 (m, 2 H), 0.79 - 0.90 (m, 2 H). ES-LCMS: m/z 245.1 (M+1).

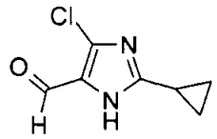
Paso B: 4-cloro-2-ciclopropil-5-{[(fenil-metil)-oxi]-metil}-1H-imidazol



Una solución de N-{1-ciano-2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}ciclopropan-carboxamida (1.84 gramos, 7.5 milimoles), trifenil-fosfina (4.8 gramos, 18.3 milimoles), y tetracloruro de carbono

(1.9 mililitros, 19.7 milimoles) en acetonitrilo (74 mililitros) se calentó a 45°C durante 6 horas. La reacción se concentró y el residuo se agitó en CH2Cl2 (80 mililitros) y NaOH 0.5N (70 mililitros) durante 10 minutos. La capa orgánica se aisló, se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice en columna (EtOAc del 5 al 50 por ciento : hexanos) para dar el compuesto del título (1.02 gramos, 52 por ciento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10.90 (br. s., 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 5 H), 4.50 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 1.74 - 1.84 (m, 1 H), 0.81 - 0.95 (m, 4 H).

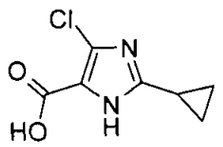
Paso C: 4-cloro-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-carbaldehído



Una solución de 4-cloro-2-ciclopropil-5-{[(fenil-metil)-oxi]-metil}-1H-imidazol (1.02 gramos, 3.9 milimoles) y ácido metan-sulfónico (9.7 mililitros, 149 milimoles) en cloroformo (22 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo (~50 gramos) y la solución se neutralizó mediante la adición de NaOH 5N hasta que el pH fue de 10. La solución se extrajo con metil-terbutil-éter (40 mililitros, 2 veces) y entonces con n-butanol (20 mililitros, 3 veces). Los extractos de n-butanol combinados se concentraron, se destilaron azeotrópicamente con tolueno, y se secaron al vacío, para proporcionar (4-cloro-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)-metanol crudo como un sólido color café. Una solución de este sólido y dióxido de manganeso (2.1 gramos, 24.8 milimoles) en CH2Cl2 (12 mililitros) y 1,4-dioxano (6 mililitros) se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó completamente con

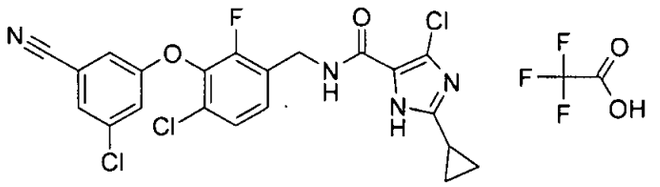
CH_2Cl_2. El filtrado se concentró y se secó para proporcionar el compuesto del título (0.282 gramos, 41 por ciento) como un sólido color café. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.05 (br. s., 1 H), 9.49 (s, 1 H), 1.95 - 2.04 (m, 1 H), 1.09 - 1.17 (m, 2 H), 1.03 - 1.09 (m, 2 H). ES-LCMS: m/z 171.0 (M+1).

Paso D: Ácido 4-cloro-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-carboxílico



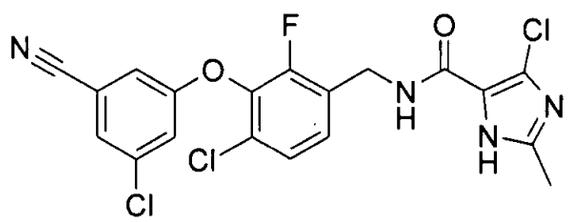
Una solución de clorito de sodio (1.5 gramos, 16.6 milimoles) y monohidrato de fosfato diácido de sodio (1.3 gramos, 9.4 milimoles) en agua (3.7 mililitros) se agregó a una solución agitada de 4-cloro-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.282 gramos, 1.6 milimoles), 2-metil-2-buteno (10 mililitros de a 2M solución en tetrahidrofurano, 20.0 milimoles), y terbutanol (1.2 mililitros) en tetrahidrofurano (5.0 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 4 veces). los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron y el residuo se trituró con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título (0.285 gramos, 95 por ciento) como sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.95 (br. s., 1 H), 1.90 - 2.00 (m, 1 H), 0.89 - 0.98 (m, 2 H), 0.82 - 0.89 (m, 2 H). ES-LCMS: m/z 187.0 (M+1).

Paso E: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-carboxamida

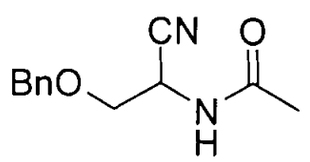


El trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(metil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (0.093 gramos, 0.30 milimoles), ácido 4-cloro-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.056 gramos, 0.30 milimoles), HATU (0.137 gramos, 0.36 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.063 mililitros, 0.36 milimoles) y dimetil-formamida (3 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.050 gramos, 28 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.05 - 8.11 (m, 1 H), 7.81 - 7.83 (m, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 3 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 1.89 - 1.99 (m, 1 H), 0.91 - 0.97 (m, 2 H), 0.82 - 0.88 (m, 2 H). ES-LCMS: m/z 479.0, 481.0 (M+1).

Ejemplo 137: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



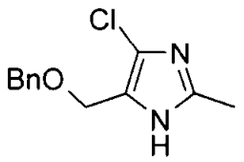
Paso A: N-{1-ciano-2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}acetamida



El benciloxi-acetaldehído (1.5 gramos, 10.0 milimoles) se

agregó por goteo a una solución agitada de cianuro de sodio (0.61 gramos, 12.4 milimoles) y cloruro de amonio (0.79 gramos, 14.8 milimoles) en 25 por ciento hidróxido de amonio (5 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, entonces se extrajo con CH2Cl2 (20 mililitros). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na2SO4) y se filtró. El filtrado se enfrió a 0°C, y se agregó piridina (1.3 mililitros, 16.1 milimoles) seguida por cloruro de acetilo (1.1 mililitros, 15.5 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. Se agregó agua (10 mililitros) y la fase orgánica se separó y se lavó con HCl 1N (20 mililitros), se secó (Na2SO4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice en columna (EtOAc del 5 al 50 por ciento : hexanos) para dar el compuesto del título (1.60 gramos, 65 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.33 - 7.44 (m, 5 H), 6.14 (br. s., 1 H), 5.05 - 5.12 (m, 1 H), 4.65 (ABq, 2 H), 3.69 (ABq, 2 H), 2.04 (s, 3 H).

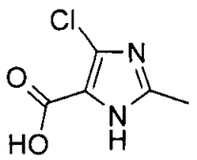
Paso B: 4-cloro-2-metil-5-{[(fenil-metil)-oxi]-metil}-1H-imidazol



Una solución de N-{1-ciano-2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}acetamida (1.64 gramos, 7.5 milimoles), trifenil-fosfina (4.9 gramos, 18.8 milimoles), y tetracloruro de carbono (1.8 mililitros, 18.8 milimoles) en acetonitrilo (75 mililitros) se calentó a 45°C durante 6 horas. La reacción se concentró y el residuo se agitó en CH2Cl2 (80 mililitros) y NaOH 0.5N (70 mililitros) durante 15 minutos. La capa orgánica se aisló, se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice en columna (EtOAc

del 5 al 70 por ciento : hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo, en un rendimiento cuantitativo asumido debido al óxido de trifenil-fosfina inseparable. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.28 - 7.37 (m, 5 H), 4.50 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 2.37 (s, 3 H).

Paso C: Ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

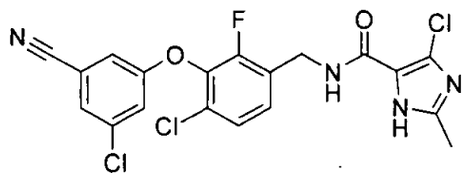


Una solución de 4-cloro-2-metil-5-{[(fenil-metil)-oxi]-metil}-1H-imidazol (1.78 gramos, 7.5 milimoles) y ácido metan-sulfónico (18.5 mililitros, 285 milimoles) en cloroformo (39 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo (~70 gramos) y la solución se neutralizó mediante la adición de NaOH 5N hasta que el pH fue de 10. La solución se extrajo con metil-terbutil-éter (60 mililitros, 2 veces) y entonces con n-butanol (40 mililitros, 3 veces). Los extractos de n-butanol combinados se lavaron con salmuera, se concentraron, y se secaron al vacío, para proporcionar crudo (4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-il)-metanol como un sólido color café. Una solución de este sólido y dióxido de manganeso (2.0 gramos, 23.0 milimoles) en CH2Cl2 (12 mililitros) y 1,4-dioxano (6 mililitros) se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, la cual se lavó completamente con CH2Cl2. El filtrado se concentró y se secó para proporcionar 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído crudo como un sólido amarillo (0.308 gramos, 28 por ciento), el cual se utilizó sin mayor purificación.

Una solución de clorito de sodio (1.4 gramos, 15.3 milimoles) y monohidrato de fosfato diácido de sodio (1.2 gramos, 8.7 milimoles) en agua (3.3 mililitros) se agregó a una solución

agitada de 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.308 gramos, 2.1 milimoles), 2-metil-2-buteno (9.3 mililitros de una solución en tetrahidrofurano 2M, 18.6 milimoles), y terbutanol (1.2 mililitros) en tetrahidrofurano (4.7 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 4 veces). los extractos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron, se concentraron y el residuo se trituró con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título (0.168 gramos, 50 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.98 (br. s., 1 H), 12.88, (br. s., 1 H), 2.26 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 160.9 (M+1).

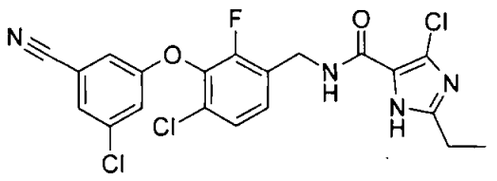
Paso D: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



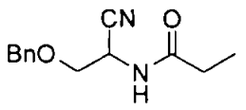
La 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(metil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (0.062 gramos, 0.20 milimoles), ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.032 gramos, 0.20 milimoles), HATU (0.091 gramos, 0.24 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.042 mililitros, 0.24 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.051 gramos, 56 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.77 (br. s., 1 H), 8.08 (br. s., 1 H), 7.80 - 7.84 (m, 1 H),

7.44 - 7.53 (m, 3 H), 7.36 (t, 1 H), 4.49 - 4.56 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 453.0, 454.0 (M+1).

Ejemplo 138: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida

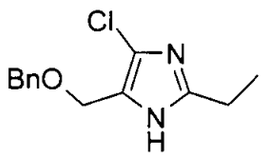


Paso A: N-{1-ciano-2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-propanamida



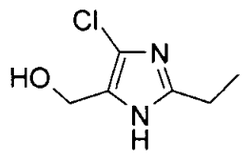
Benciloxi-acetaldehído (3.0 gramos, 20.0 milimoles) se le agregó por goteo a una solución agitada de cianuro de sodio (1.22 gramos, 24.9 milimoles) y cloruro de amonio (1.58 gramos, 29.5 milimoles) en 25 por ciento hidróxido de amonio (9.6 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, entonces se extrajo con CH2Cl2 (40 mililitros). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na2SO4) y se filtró. Se agregaron ácido propiónico (1.5 gramos, 20.0 milimoles), EDC (5.7 gramos, 30.0 milimoles) y DMAP (610 miligramos, 5 milimoles) al filtrado y la solución se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua (20 mililitros) y la fase orgánica se separó y se lavó con HCl 1N (20 mililitros), se secó (Na2SO4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice en columna (EtOAc del 0 al 50 por ciento:hexanos) para dar el compuesto del título (3.62 gramos, 78 por ciento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.32 - 7.43 (m, 5 H), 6.09 (br. s., 1 H), 5.08 - 5.13 (m, 1 H), 4.59 - 4.69 (ABq, 2 H), 3.66 (ABq, 2 H), 2.25 (qd, 2 H), 1.17 (t, 3 H). ES-LCMS: m/z 233.0 (M+H).

Paso B: 4-cloro-2-etil-5-{[(fenil-metil)-oxi]-metil}-1H-imidazol



Una solución de N-{1-ciano-2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-propanamida (3.62 gramos, 15.6 milimoles), trifenil-fosfina (10.2 gramos, 39.0 milimoles), y tetracloruro de carbono (3.8 mililitros, 39.0 milimoles) en acetonitrilo (150 mililitros) se calentó a 45°C durante 4.5 horas. La reacción se concentró y el residuo se agitó en CH2Cl2 (170 mililitros) y NaOH 0.5N (150 mililitros) durante 15 minutos. La capa orgánica se aisló, se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice en columna (EtOAc del 5 al 50 por ciento : hexanos) para dar el compuesto del título (2.51 gramos, 64 por ciento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.29 - 7.38 (m, 5 H), 4.52 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 2.65 (q, 2 H), 1.26 (t, 3 H). ES-LCMS: m/z 250.6, 252.9 (M+H).

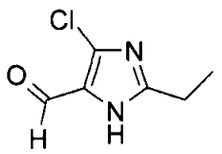
Paso C: (4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-il)-metanol



Una solución de 4-cloro-2-etil-5-{[(fenil-metil)-oxi]-metil}-1H-imidazol (2.51 gramos, 10.0 milimoles) y ácido metan-sulfónico (25 mililitros, 385 milimoles) en cloroformo (56 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo (~100 gramos) y la solución se neutralizó mediante la adición de NaOH 5N hasta que el pH fue de 10. La solución se extrajo con metil-terbutil-éter (100 mililitros, 2 veces) y entonces con n-butanol (100 mililitros, 3 veces). Los extractos de n-butanol

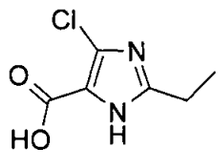
combinados se concentraron, se destilaron azeotrópicamente con tolueno, y se secaron al vacío, para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento cuantitativo como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.10 (br. s., 1 H), 5.10 (br. s., 1 H), 4.32 (s, 2 H), 2.54 (q, 2 H), 1.15 (t, 3 H).

Paso D: 4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-carbaldehído



Una solución de (4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-il)-metanol (1.60 gramos, 10.0 milimoles) y dióxido de manganeso (5.5 gramos, 63.3 milimoles) en CH2Cl2 (30 mililitros) y 1,4-dioxano (15 mililitros) se calentó bajo reflujo durante 6.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, entonces filtró a través de Celite, la cual se lavó completamente con CH2Cl2. El filtrado se concentró y se secó para proporcionar el compuesto del título (0.763 miligramos, 48 por ciento) como un sólido amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.66 (s, 1 H), 2.84 (q, 2 H), 1.38 (t, 3 H).

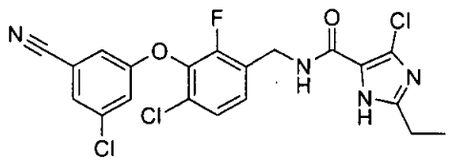
Paso E: Ácido 4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-carboxílico



Una solución de clorito de sodio (4.41 gramos, 48.8 milimoles) y monohidrato de fosfato diácido de sodio (3.9 gramos, 28.3 milimoles) en agua (11 mililitros) se agregó a una solución agitada de 4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.763 gramos, 4.81 milimoles), 2-metil-2-buteno (30 mililitros de a 2M solución en tetrahidrofurano, 60 milimoles), y terbutanol (3.7 mililitros) en tetrahidrofurano (15 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La fase acuosa

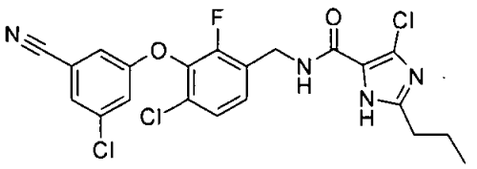
se separó y se extrajo con EtOAc (40 mililitros, 4 veces). los extractos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron, se concentraron y el residuo se trituró con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título (0.715 gramos, 85 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.86 (br. s., 2 H), 2.59 (q, 2 H), 1.17 (t, 3 H). ES-LCMS: m/z 174.9, 176.9 (M+H).

Paso F: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida

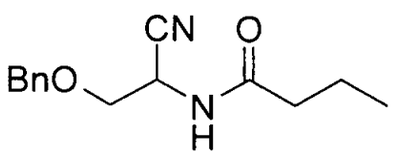


La 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(metil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (0.713 gramos, 2.29 milimoles), ácido 4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.400 gramos, 2.29 milimoles), HATU (1.133 gramos, 2.98 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.520 mililitros, 2.98 milimoles) y dimetil-formamida (12 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (metanol del 0 al 5 por ciento (NH3 2M) en CH2Cl2) para proporcionar el compuesto del título (0.622 gramos, 58 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.74 (s, 1 H), 8.09 (br. s., 1 H), 7.81 - 7.84 (m, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 2 H), 7.45 - 7.47 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 4.54 (d, 2 H), 2.60 (q, 2 H), 1.18 (t, 3 H). ES-LCMS: m/z 467.0, 469.0 (M+H).

Ejemplo 139: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamida

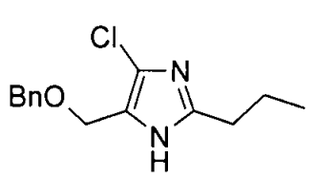


Paso A: N-{1-ciano-2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-butanamida



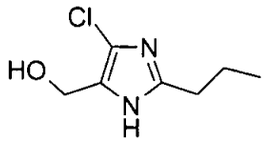
El benciloxi-acetaldehído (1.5 gramos, 10.0 milimoles) se agregó por goteo a una solución agitada de cianuro de sodio (0.61 gramos, 12.4 milimoles) y cloruro de amonio (0.79 gramos, 14.8 milimoles) en 25 por ciento hidróxido de amonio (5 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, entonces extrajo con CH2Cl2 (20 mililitros). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na2SO4) y se filtró. El filtrado se enfrió a 0°C, y se agregó piridina (1.3 mililitros, 16.1 milimoles) seguida por cloruro de butirilo (1.56 mililitros, 15.0 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. Se agregó agua (10 mililitros) y la fase orgánica se separó, se secó (Na2SO4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice en columna (EtOAc del 5 al 35 por ciento:hexanos) para dar el compuesto del título (1.99 gramos, 81 por ciento) como un aceite amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.32 - 7.43 (m, 5 H), 6.09 (d, 1 H), 5.08 - 5.14 (m, 1 H), 4.64 (ABq, 2 H), 3.71 (ABq, 2 H), 2.20 (t, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 0.96 (t, 3 H). ES-LCMS: m/z 247.2 (M+1).

Paso B: 4-cloro-5-{[(fenil-metil)-oxi]-metil}-2-propil-1H-imidazol



Una solución de N-{1-ciano-2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}butanamida (1.60 gramos, 6.5 milimoles), trifenil-fosfina (4.3 gramos, 16.3 milimoles), y tetracloruro de carbono (1.6 mililitros, 16.3 milimoles) en acetonitrilo (65 mililitros) se calentó a 42°C durante 12 horas. La reacción se concentró entonces y el residuo se agitó en CH2Cl2 (70 mililitros) y NaOH 0.5N (60 mililitros) durante 15 minutos. La capa orgánica se aisló, se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice en columna (EtOAc del 5 al 40 por ciento:hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro, en un rendimiento cuantitativo asumido debido al óxido de trifenil-fosfina inseparable. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.30 - 7.40 (m, 5 H), 4.52 (s, 4 H), 2.58 - 2.68 (m, 2 H), 1.68 - 1.82 (m, 2 H), 0.97 (t, 3 H).

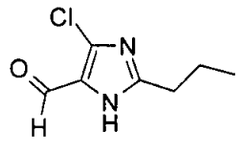
Paso C: (4-cloro-2-propil-1H-imidazol-5-il)-metanol



Una solución de 4-cloro-5-{[(fenil-metil)-oxi]-metil}-2-propil-1H-imidazol (1.72 gramos, 6.5 milimoles) y ácido metan-sulfónico (16 mililitros, 247 milimoles) en cloroformo (36 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo (~70 gramos) y la solución se neutralizó mediante la adición de NaOH 5N hasta que el pH fue de 10. La solución se extrajo con metil-terbutil-éter (60 mililitros, 2 veces) y entonces con n-butanol (40 mililitros, 3 veces). Los extractos de n-butanol combinados se concentraron, se lavó con salmuera, y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título (0.927 gramos, 82 por ciento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.09 (br. s., 1 H), 5.10 (br. s., 1 H), 4.31 (s, 2

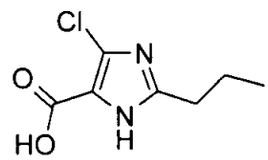
H), 2.45 - 2.51 (m, 2 H), 1.60 (sex, 2 H), 0.87 (t, 3 H).

Paso D: 4-cloro-2-propil-1H-imidazol-5-carbaldehído



Una solución de (4-cloro-2-propil-1H-imidazol-5-il)-metanol (0.927 gramos, 5.3 milimoles) y dióxido de manganeso (2 gramos, 23.0 milimoles) en CH2Cl2 (12 mililitros) y 1,4-dioxano (6 mililitros) se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, entonces se filtró a través de Celite, lavando completamente con CH2Cl2. El filtrado se concentró y se secó para proporcionar el compuesto del título (0.541 gramos, 59 por ciento) como un sólido amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 11.61 (br. s., 1 H), 9.63 (s, 1 H), 2.80 (t, 2 H), 1.83 (sex, 2 H), 0.99 (t, 3 H). ES-LCMS: m/z 173.0 (M+1).

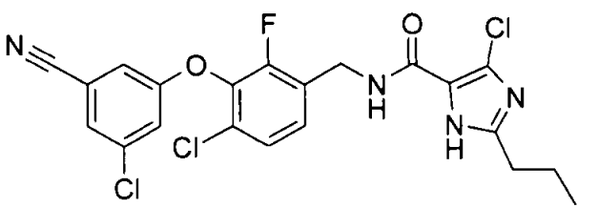
Paso E: Ácido 4-cloro-2-propil-1H-imidazol-5-carboxílico



Una solución de clorito de sodio (2.9 gramos, 32.1 milimoles) y monohidrato de fosfato diácido de sodio (2.5 gramos, 18.1 milimoles) en agua (7.2 mililitros) se le agregó a una solución agitada de 4-cloro-2-propil-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.541 gramos, 3.1 milimoles), 2-metil-2-buteno (19.3 mililitros de a 2M solución en tetrahidrofurano, 38.6 milimoles), y terbutanol (2.3 mililitros) en tetrahidrofurano (10 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (40 mililitros, 4 veces). Los extractos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron, se concentraron y el residuo se trituró con dietil-éter para

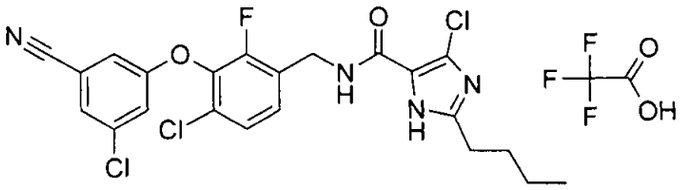
proporcionar el compuesto del título (0.587 gramos, cuantitativo) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.99 (br. s., 1 H), 12.88, (br. s., 1 H), 2.55 (t, 2 H), 1.63 (sex, 2 H), 0.86 (t, 3 H). ES-LCMS: m/z 189.0 (M+H).

Paso F: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamida

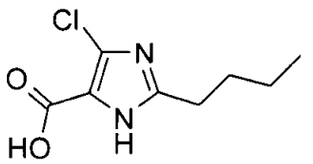


La 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(metil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (0.062 gramos, 0.20 milimoles), ácido 4-cloro-2-propil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.038 gramos, 0.20 milimoles), HATU (0.091 gramos, 0.24 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.042 mililitros, 0.24 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.062 gramos, 64 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.73 (br. s., 1 H), 8.12 (br. s., 1 H), 7.81 - 7.84 (m, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 3 H), 7.37 (t, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 2.55 (t, 2 H), 1.64 (sex, 2 H), 0.87 (t, 3 H). ES-LCMS: m/z 481.0, 483.0 (M+1).

Ejemplo 140: Trifluoro-acetato de 2-butil-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

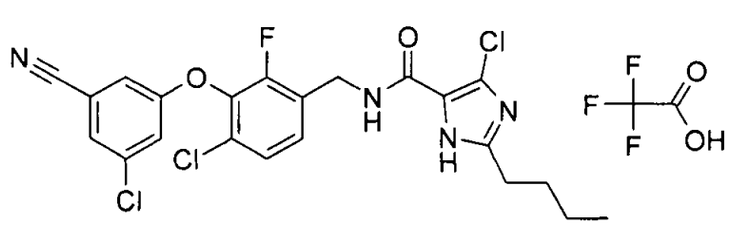


Paso A: Ácido 2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico



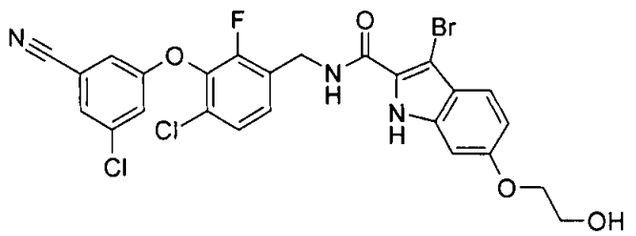
Una solución de clorito de sodio (2.0 gramos, 21.6 milimoles) y monohidrato de fosfato diácido de sodio (1.8 gramos, 12.9 milimoles) en agua (4.8 mililitros) se le agregó a una solución agitada de 4-cloro-2-butil-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.400 gramos, 2.1 milimoles), 2-metil-2-buteno (13.4 mililitros de a 2M solución en tetrahidrofurano, 26.8 milimoles), y terbutanol (1.6 mililitros) en tetrahidrofurano (6.7 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (40 mililitros, 4 veces). Los extractos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron, se concentraron y el residuo se trituró con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título (0.411 gramos, 95 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.99 (br. s., 1 H), 12.88, (br. s., 1 H), 2.58 (t, 2 H), 1.59 (quint, 2 H), 1.20 - 1.31 (sex, 2 H), 0.87 (t, 3 H). ES-LCMS: m/z 203.1 (M+H).

Paso B: Trifluoro-acetato de 2-butil-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

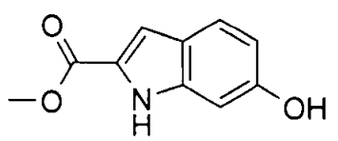


El trifluoro-acetato de 2-butil-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida se preparó de una manera similar a como se describe en la presente, a partir de 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(metil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (0.062 gramos, 0.20 milimoles), ácido 2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.041 gramos, 0.20 milimoles), HATU (0.091 gramos, 0.24 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.042 mililitros, 0.24 milimoles) y dimetil-formamida (2 mililitros). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.080 gramos, 65 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.13 (br. s., 1 H), 7.80 - 7.84 (m, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 3 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 2.58 (t, 2 H), 1.60 (quint, 2 H), 1.27 (sex, 2 H), 0.87 (t, 3 H). ES-LCMS: m/z 495.2, 497.3 (M+1).

Ejemplo 141: 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida



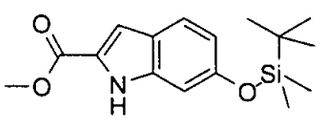
Paso A: 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo



A una solución de trimetil-silildiazometano 2M en hexanos se le agregó a una solución de ácido 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico (0.500 gramos, 2.82 milimoles) en metanol hasta que la solución permaneció en un color amarillo. La solución se agitó a

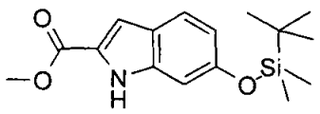
temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida como fue evidente mediante TLC. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc entonces la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.464 gramos, rendimiento del 86 por ciento). 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 10.55 (br. s., 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 3.85 (s, 3 H). MS m/z = 191.9 (M+1).

Paso B: 6-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo



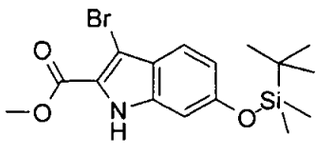
Se agregaron TBDMS-Cl (0.544 gramos, 3.61 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.840 mililitros, 4.81 milimoles) a una solución de metilo 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato (0.460 gramos, 2.40 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros) y tetrahidrofurano (5 mililitros). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua, la capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO3 saturado, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.426 gramos, 58 por ciento). 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 10.64 (br. s., 1 H), 7.54 (d, 1 H), 6.98 - 7.04 (m, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 1.00 (s, 9 H), 0.22 (s, 6 H).

Paso B (Procedimiento alternativo): 6-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo



Se agregaron TBDMS-Cl (6.83 gramos, 45.3 milimoles) y DBU (3.41 mililitros, 22.6 milimoles) a una solución de metilo 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato (4.33 gramos, 22.65 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (4.93 gramos, 71 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 8.82 (br. s., 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 1.01 (s, 9 H), 0.23 (s, 6 H). Ms m/z 306 (M+1).

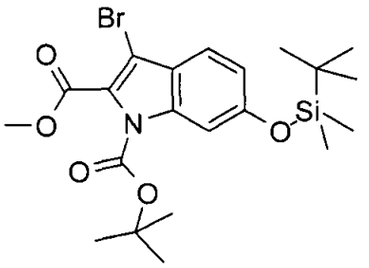
Paso C: 3-bromo-6-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo



Se agregó NBS (0.670 gramos, 3.77 milimoles) a una solución de metilo 6-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato (1.15 gramos, 3.77 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (6 mililitros) y se agitó durante la noche. La reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.246 gramos, 17 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 9.31 (br. s., 1 H), 7.48 (d, 1 H), 6.76 - 6.84 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 0.99

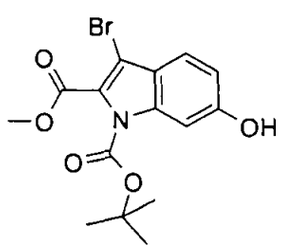
(s, 9 H), 0.21 (s, 6 H).

Paso D: 2-metilo-3-bromo-6-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



Se agregaron DIPEA (0.224 mililitros, 1.28 milimoles), (Boc)2O (0.157 gramos, 0.768 milimoles) y PS-DMAP (0.043 gramos, 0.064 milimoles) a una solución de metilo 3-bromo-6-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato (0.246 gramos, 0.640 milimoles) en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a 60°C hasta que se consumió el material de partida como fue evidente mediante TLC. La resina se filtró y el solvente se evapora para proporcionar un aceite. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.293 gramos, 94 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.57 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 3.95 (d, 3 H), 1.60 (s, 9 H), 0.99 (s, 9 H), 0.22 (d, 6 H).

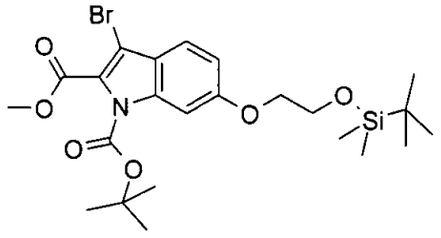
Paso E: 2-metilo 3-bromo-6-hidroxi-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



Se agregó fluoruro de cesio (0.455 gramos, 2.99 milimoles) a una solución de 2-metilo 3-bromo-6-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.290

gramos, 0.599 milimoles) en 5 mililitros de N,N-dimetil-formamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida como fue evidente mediante TLC. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, se concentró y se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.256 gramos, 70 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 8.89 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.42 (d, 1,H), 6.98 (dd, 1,H), 3.94 (s, 3 H), 1.61 (s, 9 H). MS m/z 368 (M-1).

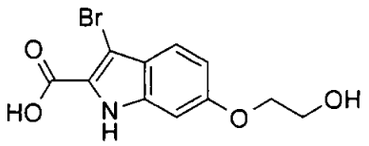
Paso F: 2-metilo-3-bromo-6-[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-etil)-oxi]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



Se agregó carbonato de cesio (0.275 gramos, 0.844 milimoles) a una solución de 2-metilo 3-bromo-6-hidroxi-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.156 gramos, 0.422 milimoles) y (2-bromoetil)-(1,1-dimetil-etil)-dimetil-silano (0.151 gramos, 0.633 milimoles) en N,N-dimetil-formamida. Después de agitar durante 2 horas, la TLC mostró la conversión transparente al producto, y la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.145 gramos, 65 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.63 (s, 1 H), 7.42 (d,

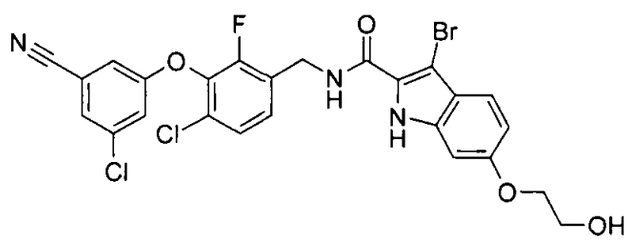
1 H), 6.96 (d, 1 H), 4.10 (t, 2 H), 3.99 (t, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 1.59 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H).

Paso G: Ácido 3-bromo-6-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxílico



Se agregó LiOH (1 N, 4 mililitros, 4 milimoles) a una solución de 1-(1,1-dimetil-etilo) 3-bromo-6-[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-etil)-oxi]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 2-metilo (0.145 gramos, 0.274 milimoles) en tetrahidrofurano (4 mililitros) y metanol (4 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron y el residuo se dividió entre EtOAc y HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y se evaporó, para dar un sólido. El sólido se trituró con dicloro-metano y se filtró para proporcionar el compuesto del título (0.081 gramos, 98 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 13.06 (br. s., 1 H), 11.82 (s, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 4.84 (t, 1 H), 3.95 (t, 2 H), 3.70 (q, 2 H). MS m/z 300 (M+1).

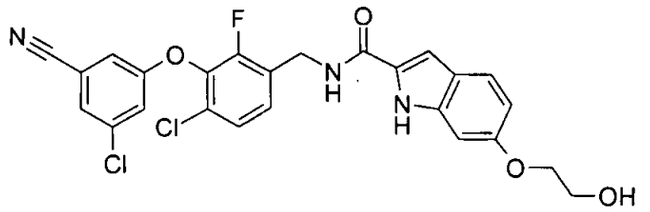
Paso H: 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida



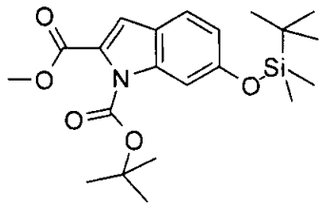
El HATU (0.061 gramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.028 mililitros, 0.161 milimoles) se agregaron a una solución de ácido 3-bromo-6-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxílico (0.048 gramos, 0.161 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-

6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). Esta solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre agua y EtOAc, seguida por el lavado de la capa orgánica con una solución de Na2CO3 al 15 por ciento. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO4. El EtOAc se evaporó para proporcionar un residuo, el cual se trituró en acetona para proporcionar el compuesto del título (0.059 gramos, 59 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.78 (s, 1 H), 8.37 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 2 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 4.86 (t, 1 H), 4.59 (d, 2 H), 3.97 (t, 2 H), 3.72 (q, 2 H). MS m/z 592 (M+1).

Ejemplo 142: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida



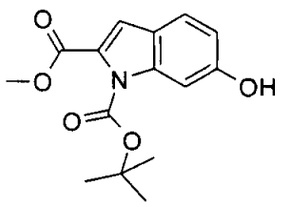
Paso A: 2-metilo-6-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



Se agregaron PS-DMAP (0.387 gramos, 0.697 milimoles) y Boc2O (0.342 gramos, 1.67 milimoles) a una solución de 6-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0.426 gramos, 1.39 milimoles) en tetrahidrofurano y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La resina de PS-DMAP se filtró y la solución resultante se concentró. La purificación se llevó a cabo

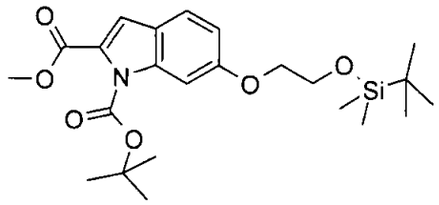
mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.343 gramos, 60 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.57 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 1.60 (s, 9 H), 0.99 (s, 9 H), 0.22 (s, 6 H). MS m/z 428 (M+23).

Paso B: 2-metilo-6-hidroxi-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



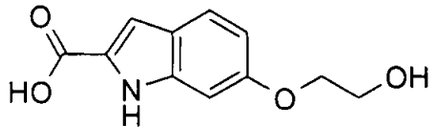
El fluoruro de cesio (2.76 gramos, 18.1 milimoles) se agregó a una solución de 2-metilo-6-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (3.68 gramos, 9.07 milimoles) en 20 mililitros dimetil-formamida y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida como fue evidente mediante TLC. La reacción se vertió en EtOAc y agua y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró sobre sílice. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2.458 gramos, 93 por ciento) u24780-129-1 como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.59 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 5.92 (br. s., 1 H), 3.91 (s, 3 H), 1.59 (s, 9 H). MS m/z 290 (M-1).

Paso C: 2-metilo-6-[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-etil)-oxi]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)



El DBU (0.052 mililitros, 0.34 milimoles) se agregó a una solución de 1-(1,1-dimetil-etilo) 6-hidroxi-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 2-metilo (100 gramos, 0.343 milimoles) y [(2-bromoetil)-oxi](1,1-dimetil-etil)-dimetil-silano (0.082 gramos, 0.34 milimoles) en N,N-dimetil-formamida. La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 90°C. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua, la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y se concentró sobre sílice. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.129 gramos, 84 por ciento) como un aceite. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.61 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 4.10 (t, 2 H), 3.99 (t, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 1.60 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H). MS m/z 350 (M+23).

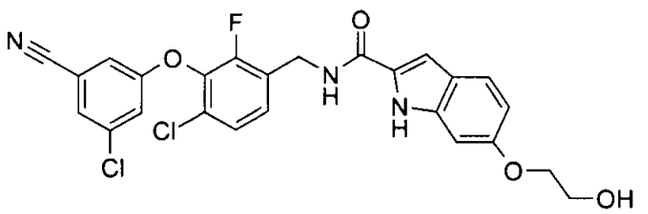
Paso D: Ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxílico



El LiOH (1 N, 4 mililitros) se agregó a una solución de 2-metilo-6-[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-etil)-oxi]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) de metanol (0.129 gramos, 0.288 milimoles). La reacción se hizo nublada y se agregó tetrahidrofurano para disolver el precipitado. La reacción se calentó a 70°C hasta que se consumió el material de partida como fue evidente mediante TLC. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua y la capa acuosa se separó y se acidificó con HCl

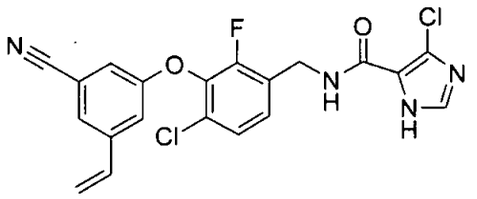
concentrado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0.041 gramos, 64 por ciento). 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6): δ ppm 10.62 (br. s., 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.68 - 6.82 (m, 1 H), 4.06 (t, 2 H), 3.88 (t, 2 H). MS m/z 220 (M-1).

Paso E: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida



El HATU (0.070 gramos, 0.186 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.024 mililitros, 0.186 milimoles) se agregaron a una solución de ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxílico (0.041 gramos, 0.186 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.057 gramos, 0.186 milimoles) en N,N-dimetil-formamida. Esta solución se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con una solución de Na2CO3 al 15 por ciento, se secó sobre MgSO4 y se filtró. El EtOAc se evaporó para proporcionar un residuo, el cual proporcionó el compuesto del título después de la trituración en EtOAc (0.041 gramos, 42 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.38 (s, 1 H), 8.88 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.43 - 7.53 (m, 4 H), 7.37 (t, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 3.94 (t, 2 H), 3.71 (q, 2 H). MS m/z 512 (M-1).

Ejemplo 143: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-bromo-5-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo

El 6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenol (8.03 gramos, 50.0 milimoles) y 18-corona-6 (7.7 gramos, 29.1 milimoles) se disolvieron en sulfóxido de dimetilo seco (100 mililitros) y se trató con t-butóxido de potasio al 20 por ciento en tetrahidrofurano (28.1 gramos, 50.0 milimoles) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 3-bromo-5-fluoro-benzonitrilo (10 gramos, 50.0 milimoles) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 20 horas en cuyo tiempo la LC-MS indicó conversión de >90 por ciento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua para proporcionar el producto crudo como un precipitado negro, el cual se filtró, se lavó con agua y se secó con aire. El producto crudo se disolvió en DCM, se secó sobre MgSO4, y se filtró a través de un tapón de 45 gramos de gel de sílice, el cual se eluyó con 500 mililitros dicloro-metano. El filtrado se concentró hasta un aceite ámbar, y se cristalizó mediante la adición de IPA (100 mililitros). El precipitado se enfrió en un baño de hielo y se filtró para proporcionar 3-bromo-5-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo (10.7 gramos, 31.4 milimoles, rendimiento del 62.8 por ciento) como un sólido bronceado en una pureza >90 por ciento como se determinó mediante LCMS. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.91 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.28 - 7.45 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H).

Paso B: 3-bromo-5-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-benzonitrilo

El 3-bromo-5-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo

(6.05 gramos, 17.76 milimoles) y NBS (3.16 gramos, 17.76 milimoles) se combinaron en tetracloruro de carbono (100 mililitros) con una cantidad catalítica de AIBN (0.146 gramos, 0.888 milimoles) y se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluido con Et2O del 0 al 10 por ciento en hexanos) para dar 3-bromo-5-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-benzonitrilo (4.5 gramos, 10.73 milimoles, 60.4 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.92 - 7.95 (m, 1 H), 7.52 - 7.61 (m, 4 H), 4.75 (s, 2 H).

Paso C: 3-{[3-(azido-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo

El 3-bromo-5-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-benzonitrilo (2.25 gramos, 5.36 milimoles) y azida de sodio (0.349 gramos, 5.36 milimoles) se combinaron en sulfóxido de dimetilo (10 mililitros) y se agitó durante la noche a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó 4 veces con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad para dar 3-{[3-(azido-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (2.04 gramos, 5.35 milimoles, 100 por ciento de rendimiento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.93 (t, 1 H), 7.48 - 7.63 (m, 4 H), 4.60 (s, 2 H).

Paso D: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo

El 3-{[3-(azido-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (2.04 gramos, 5.35 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mililitros) se trató sucesivamente con trifenil-fosfina (2.10 gramos, 8.02 milimoles) y agua (0.482 gramos, 26.7 milimoles) a 25°C durante 16 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purifica sobre gel de sílice

(eluyendo sucesivamente con EtOAc (para remover el óxido de trifenilfosfina) seguida por un gradiente del 100 por ciento de EtOAc al CH3OH al 10 por ciento/DCM) para dar 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (1.12 gramos, 3.15 milimoles, 58.9 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.92 (t, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 1.91 (br. s., 2 H). LC-MS (ES+) m/z 354.92, 356.91, 358.88 [M+H].

Paso E: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-etenil-benzonitrilo

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (0.70 gramos, 1.969 milimoles) se combinó con trifluoroborato de vinilo de potasio (0.396 gramos, 2.95 milimoles), [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II), complejo de dicloro-metano (1:1) (0.058 gramos, 0.079 milimoles) y trietil-amina (0.412 mililitros, 2.95 milimoles) en propanol normal (10 mililitros) y se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El material crudo se purificó sobre gel de sílice (eluido con CH3OH del 0 al 10 por ciento /DCM) para dar 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-etenil-benzonitrilo (0.52 gramos, 1.718 milimoles, 87 por ciento de rendimiento) como un sólido color naranja. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.79 (s, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 6.04 (d, 1 H), 5.43 (d, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 2.05 (br. s., 2 H). LC-MS (ES+) m/z 303.32, 305.30 [M+H].

Paso F: 2-bromo-4,5-dicloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

Una solución de 2-bromo-4,5-dicloro-1H-imidazol (2.16 gramos, 10 milimoles) en tetrahidrofurano (25 mililitros) se agregó por goteo a una suspensión de NaH (440 miligramos de una suspensión en aceite mineral al 60 por ciento, 11 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió a 0°C y se agregó por goteo {2-[(cloro-metil)-oxi]-etil}-(trimetil)-silano (1.9 mililitros, 11 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. NaHCO3 saturado se le agregó y la capa acuosa se extrajo con CH2Cl2. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH2Cl2 del 0 al 50 por ciento/hexanos) para dar el compuesto del título (3.26 gramos, 95 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.26 (2 H, s) 3.55 - 3.61 (2 H, m) 0.88 - 0.94 (2 H, m) -0.02 (9 H, s). LCMS: m/z 346 (M+1).

Paso G: Ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El nBuLi (1.27 mililitros de una solución 1.57 M en Hexanos, 2.00 milimoles) se agregó por goteo a una solución de 2-bromo-4,5-dicloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.69 gramos, 2.0 milimoles) en tetrahidrofurano (40 mililitros) a -78°C bajo N2. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se agregó por goteo TMSCl (0.25 mililitros, 2.00 milimoles). El baño frío se removió y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 4 horas a temperatura ambiente, la solución se enfrió a -78°C y se agregó por goteo nBuLi (1.27 mililitros de una solución 1.57 M en Hexanos, 2.00 milimoles). Después de 30 minutos, se agregó dimetil-formamida (1.0 mililitros, 12.91 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó solución de

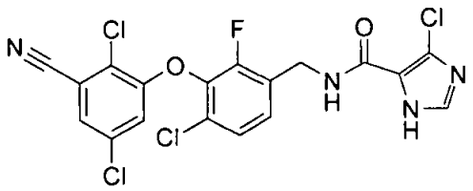
NH4Cl saturada acuosa a la reacción y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 por ciento/hexanos) para proporcionar una mezcla de dos compuestos. Se agregó tetrahidrofurano (5 mililitros) seguida por tBuOH (1.21 mililitros) y 2-metil-buteno (9.8 mililitros de una solución 2M en tetrahidrofurano, 19.5 milimoles). Se agregó una solución de NaClO2 (1.4 gramos, 15.6 milimoles) y NaH2PO4.H2O (1.29 gramos, 9.4 milimoles) en agua (4 mililitros) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na2SO4, se filtró, y se concentró para dar 0.43 gramos (77 por ciento) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.43 (br. s., 1 H), 8.10 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 0.82 (t, 2 H), -0.06 (s, 9 H).

Paso H: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-etenil-benzonitrilo (0.076 gramos, 0.251 milimoles), 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico ácido (0.069 gramos, 0.251 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.088 mililitros, 0.502 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (2 mililitros) y se trató con HATU (0.105 gramos, 0.276 milimoles) a 25°C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en dicloro-metano (2.5 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (2.5 mililitros) a 25°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se dividió entre EtOAc y NaHCO3 saturado acuoso. La fase orgánica se aisló, se

secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El material crudo se purificó sobre una columna C-18 XTerra^{MR} eluida con CH3CN del 5 al 90 por ciento/H2O (regulador NH4OH al 0.2 por ciento). Las fracciones apropiadas se combinaron, se concentraron a sequedad, se persiguieron dos veces con etanol y dos veces con tolueno para remover el agua residual para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.040 gramos, 0.093 milimoles, 36.9 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.2 (br. s., 1 H), 8.31 (br. s., 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.26 - 7.53 (m, 4 H), 6.75 (dd, 1 H), 6.04 (d, 1 H), 5.44 (d, 1 H), 4.53 (d, 2 H). LC-MS (ES-) m/z 429.08, 431.11, 433.00 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 430.97, 432.95, 434.95 [M+H].

Ejemplo 144: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2,5-dicloro-3-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 2-[(3-bromo-2,5-dicloro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno

El 6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenol (3.3 gramos, 20.55 milimoles) y 18-corona-6 (1.086 gramos, 4.11 milimoles) se disolvieron en sulfóxido de dimetilo seco (50 mililitros) y se trató con t-butóxido de potasio al 20 por ciento en tetrahidrofurano (11.50 gramos, 20.55 milimoles) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 1-bromo-2,5-dicloro-3-fluoro-benceno (7.21 gramos, 29.6 milimoles) en una porción y la mezcla de reacción calentó a 110°C durante 3 días en cuyo tiempo LC-MS indicó el consumo completado tempranamente de fenol y la formación de un

nuevo producto mejor. La adición de agua a la mezcla de reacción dio como resultado en un aceite de goma color café, el cual se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera cuatro veces, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad para dar a jarabe color café. Este material se filtró a través de un tapón de 45 gramos gel de sílice, el cual se eluyó con 500 mililitros dicloro-metano. El filtrado se concentró en un aceite ámbar y se cristalizó a partir de EtOH y unas cuantas gotas de agua. Esta mezcla se enfrió en un baño de hielo, se filtró, y el precipitado se lavó con tres porciones de EtOH frío para dar 2-[(3-bromo-2,5-dicloro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno (4.0 gramos, 10.40 milimoles, 50.6 por ciento de rendimiento) como un sólido crema. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.73 (s, 1 H), 7.29 - 7.47 (m, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H).

Paso B: 2,5-dicloro-3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo

El 2-[(3-bromo-2,5-dicloro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno (2.0 gramos, 5.20 milimoles) se combinó con diciano-zinc (0.305 gramos, 2.60 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (0.601 gramos, 0.520 milimoles) y se calentó a 120°C durante 60 minutos en un reactor de microondas bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 120 gramos sílice eluido sucesivamente con hexanos al 100 por ciento, seguido por EtOAc del 0 al 10 por ciento/hexanos para dar 2,5-dicloro-3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo (1.01 gramos, 3.06 milimoles, 58.7 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8.00 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.31 - 7.47 (m, 2 H), 7.24 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 2.29 (d,

J=1.74 Hz, 3 H).

Paso C: 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-2,5-dicloro-benzonitrilo

El 2,5-dicloro-3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo (1.01 gramos, 3.06 milimoles) y NBS (0.544 gramos, 3.06 milimoles) se combinaron en tetracloruro de carbono (30 mililitros) con una cantidad catalítica de AIBN (0.025 gramos, 0.153 milimoles) y se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre 80 gramos gel de sílice eluido con Et2O del 0 al 20 por ciento en hexanos para dar el 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-2,5-dicloro-benzonitrilo (0.647 gramos, 1.580 milimoles, 51.7 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8.03 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.53 - 7.64 (m, 2 H), 7.29 (d, J=1.92 Hz, 1 H), 4.75 (s, 2 H).

Paso D: 3-{[3-(azido-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-2,5-dicloro-benzonitrilo

El 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-2,5-dicloro-benzonitrilo (0.65 gramos, 1.587 milimoles) y azida de sodio (0.114 gramos, 1.746 milimoles) se combinaron en sulfóxido de dimetilo (7 mililitros) y se agitó durante la noche a 25°C. Se agregó agua a la mezcla de reacción para dar un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con agua, y se secó con aire para dar 3-{[3-(azido-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-2,5-dicloro-benzonitrilo (0.565 gramos, 1.521 milimoles, 96 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8.02 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.50 - 7.63 (m, 2 H), 7.31 (d, J=1.74 Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H).

Paso E: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-

2,5-dicloro-benzonitrilo

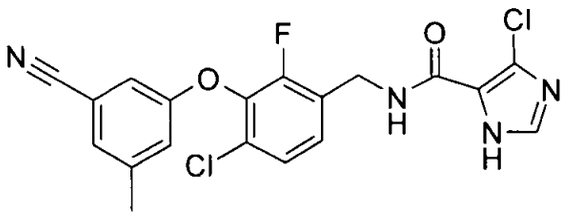
El 3-{[3-(azido-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-2,5-dicloro-benzonitrilo (0.565 gramos, 1.521 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mililitros) y se trató sucesivamente con trifenil-fosfina (0.598 gramos, 2.281 milimoles) y agua (0.137 gramos, 7.60 milimoles) a 25°C durante 3 días con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó sobre 40 gramos gel de sílice eluyendo sucesivamente con EtOAc (para remover el óxido de trifenil-fosfina) seguida por a gradiente EtOAc al 100 por ciento hasta CH3OH al 10 por ciento/DCM para dar el producto deseado, 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-2,5-dicloro-benzonitrilo (0.487 gramos, 1.409 milimoles, 93 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8.00 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 2 H), 7.19 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 1.94 (br. s., 2 H). LC-MS (ES+) m/z 344.89, 346.89, 348.89 [M+H].

Paso F: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2,5-dicloro-3-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-2,5-dicloro-benzonitrilo (0.062 gramos, 0.181 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.05 gramos, 0.181 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.063 mililitros, 0.361 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (2 mililitros) y se trató con HATU (0.076 gramos, 0.199 milimoles) a 25°C durante 6 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en dicloro-metano (2.5 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (2.5 mililitros) a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó

sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El sólido resultante se volvió a cristalizar a partir de EtOH en ebullición, se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2,5-dicloro-3-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.067 gramos, 0.141 milimoles, 78 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.18 (br. s., 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.02 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.53 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 7.40 (t, J=7.69 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=1.65 Hz, 1 H), 4.53 (d, 2 H). LC-MS (ES-) m/z 471.01, 473.00, 474.99 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 472.91, 474.92, 476.90 [M+H].

Ejemplo 145: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-metil-benzonitrilo

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (0.200 gramos, 0.562 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (0.065 gramos, 0.056 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (4 mililitros) y se trató con zinc de dimetilo (1 M en heptano) (1.125 mililitros, 1.125 milimoles) con agitación bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a 65°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se dividió entre EtOAc y NaHCO3 saturado acuoso, la fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en CH3OH y se filtró a gravedad a través de un cartucho StratoSpheres^{MR} PL-Tiol p.f. SPE+. El filtrado se enfrió en un baño de hielo y el precipitado

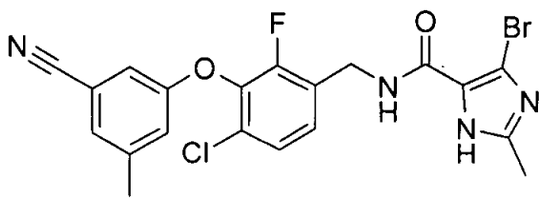
resultante se filtró para dar 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-metil-benzonitrilo (.023 gramos, 0.079 milimoles, 14.07 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. El licor madre se concentró a sequedad y se purificó sobre 40 gramos gel de sílice, se eluyó sucesivamente con EtOAc y CH3OH al 10 por ciento/DCM para dar un segundo lote de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-metil-benzonitrilo (0.072 gramos, 0.248 milimoles, 44.0 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.45 - 7.53 (m, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.99 (br. s., 2 H). LC-MS (ES-) m/z 289.99, 291.15 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 290.98, 293.00 [M+H].

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-metil-benzonitrilo (0.053 gramos, 0.181 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.050 gramos, 0.181 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.063 mililitros, 0.361 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (2 mililitros) y se trataron con HATU (0.076 gramos, 0.199 milimoles) a 25°C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en dicloro-metano (2.5 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (2.5 mililitros) a 25°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El sólido resultante se volvió a cristalizar a partir de IPA en ebullición, se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.043

gramos, 0.103 milimoles, 56.8 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.17 (br. s., 1 H), 8.25 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.36 (t, J=8.03 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.54 (d, J=5.36 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H). LC-MS (ES-) m/z 417.04, 419.01 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 418.79, 420.06 [M+H].

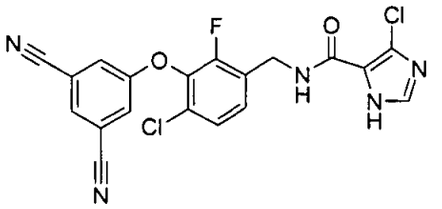
Ejemplo 146: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-metil-benzonitrilo (0.046 gramos, 0.158 milimoles), ácido 4-bromo-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.032 gramos, 0.158 milimoles) y DIEA (0.055 mililitros, 0.316 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (3 mililitros) y se trataron con EDC (0.061 gramos, 0.316 milimoles) a 25°C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 gramos gel de sílice eluido con CH3OH del 0 al 10 por ciento/DCM para dar 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.052 gramos, 0.109 milimoles, 68.8 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 + 1 gota de D2O) δppm 7.38 - 7.49 (m, 2 H), 7.31 (t, J=7.90 Hz, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H). LC-MS (ES-) m/z 475.07, 477.03, 479.03 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 477.11, 479.09, 481.07 [M+H].

Ejemplo 147: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3,5-diciano-fenil)-

oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 5-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-1,3-bencen-dicarbonitrilo

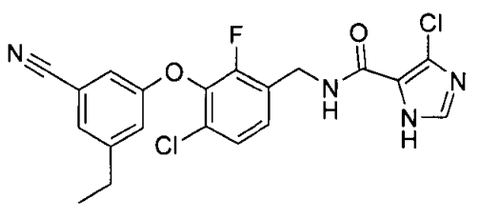
El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (.355 gramos, 0.998 milimoles) se combinó con diciano-zinc (100 gramos, 0.852 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (0.115 gramos, 0.100 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) y se calentó a 120°C durante 25 minutos en un reactor de microondas bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con NaHCO3 saturado acuoso y dos veces con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en CH3OH y se filtró por gravedad a través de un cartucho StratoSpheres^{MR} PL-Tiol p.f. SPE+. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó sobre 40 gramos gel de sílice, se eluyó sucesivamente con EtOAc y CH3OH al 10 por ciento/DCM para dar 5-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-1,3-bencen-dicarbonitrilo (0.200 gramos, 0.663 milimoles, 66.4 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8.22 (s, 1 H), 7.91 (s, 2 H), 7.46 - 7.57 (m, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 1.90 (br. s., 2 H). LC-MS (ES+) m/z 302.27, 304.19 [M+H].

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3,5-diciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El 5-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-1,3-bencen-dicarbonitrilo (0.054 gramos, 0.181 milimoles), ácido 4-cloro-1-

({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (.050 gramos, 0.181 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.063 mililitros, 0.361 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (2 mililitros) y se trataron con HATU (0.076 gramos, 0.199 milimoles) a 25°C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en dicloro-metano (2.5 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (2.5 mililitros) a 25°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El sólido resultante se volvió a cristalizar a partir de IPA en ebullición, se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3,5-diciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.056 gramos, 0.130 milimoles, 72.1 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.19 (br. s., 1 H), 8.20 - 8.36 (m, 2 H), 7.94 (d, J=0.82 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.33 - 7.55 (m, 2 H), 4.54 (d, J=3.43 Hz, 2 H). LC-MS (ES-) m/z 428.03, 430.02 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 430.27, 431.98 [M+H].

Ejemplo 148: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-etil-benzonitrilo

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (.400 gramos, 1.125 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (0.130 gramos, 0.112 milimoles) se combinaron

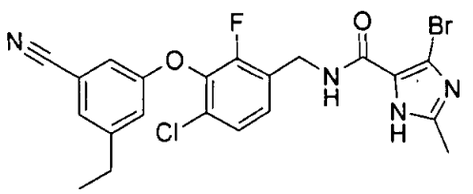
en tetrahidrofurano (7 mililitros) y se trataron con zinc de dietilo (1 M en heptano) (2.250 mililitros, 2.250 milimoles) con agitación bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se dividió entre EtOAc y NaHCO3 saturado acuoso. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 gramos gel de sílice, se eluyó sucesivamente con EtOAc y CH3OH al 10 por ciento/DCM para dar 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-etil-benzonitrilo (0.213 gramos, 0.699 milimoles, 62.1 por ciento de rendimiento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.44 - 7.54 (m, 3 H), 7.12 - 7.20 (m, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 2.64 (q, J=7.60 Hz, 2 H), 1.90 (br. s., 2 H), 1.15 (t, J=7.55 Hz, 3 H). LC-MS (ES-) m/z 303.25, 305.16 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 305.01, 306.98 [M+H].

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-etil-benzonitrilo (0.055 gramos, 0.181 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (.050 gramos, 0.181 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.063 mililitros, 0.361 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (2 mililitros) y se trataron con HATU (0.076 gramos, 0.199 milimoles) a 25°C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en dicloro-metano (2.5 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (2.5 mililitros) a 25°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El sólido resultante se volvió a

cristalizar a partir de IPA en ebullición, se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (.021 gramos, 0.048 milimoles, 26.8 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. El licor madre se concentró a sequedad y se purificó sobre una columna C-18 XTerra™ eluido con CH3CN del 5 al 75 por ciento/H2O (regulador NH4OH al 0.2 por ciento). Las fracciones apropiadas se combinaron, se concentraron a sequedad, se persiguieron dos veces con etanol y dos veces con tolueno para remover el agua residual para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida adicional (.043 gramos, 0.099 milimoles, 54.9 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.19 (br. s., 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.43 - 7.54 (m, 2 H), 7.29 - 7.42 (m, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 4.53 (d, J=5.22 Hz, 2 H), 2.64 (q, J=7.23 Hz, 2 H), 1.15 (t, J=7.48 Hz, 3 H). LC-MS (ES-) m/z 431.16, 433.15 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 433.08, 435.07 [M+H].

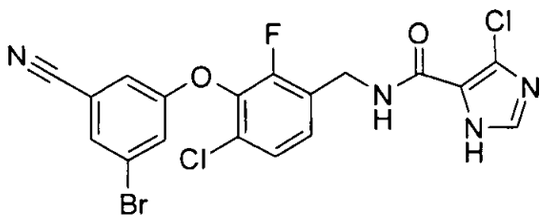
Ejemplo 149: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-etil-benzonitrilo (0.053 gramos, 0.174 milimoles), ácido 4-bromo-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.036 gramos, 0.174 milimoles) y DIEA (0.061 mililitros, 0.348 milimoles) se combinaron y se trataron con EDC (0.067 gramos, 0.348 milimoles) a 25°C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se

aisló, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 gramos de gel de sílice eluido con CH3OH del 0 al 10 por ciento/DCM para dar 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.054 gramos, 0.110 milimoles, 63.1 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 + 1 gota D2O) δppm 7.40 - 7.51 (m, 2 H), 7.32 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=6.73 Hz, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 2.62 (q, J=7.51 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.12 (t, J=7.49 Hz, 3 H). LC-MS (ES-) m/z 488.97, 490.93, 492.87 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 491.10, 493.10, 495.07 [M+H].

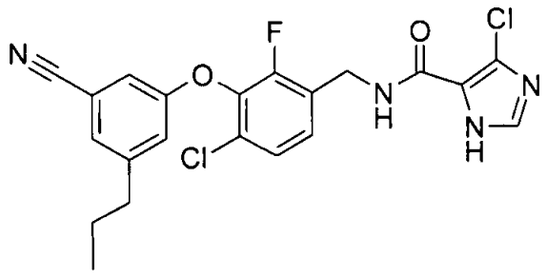
Ejemplo 150: N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (0.193 gramos, 0.542 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.150 gramos, 0.542 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.189 mililitros, 1.084 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (2 mililitros) y se trataron con HATU (0.227 gramos, 0.596 milimoles) a 25°C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en dicloro-metano (2.5 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (2.5 mililitros) a 25°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El sólido resultante se volvió a

cristalizar a partir de EtOH, se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (195 gramos, 0.403 milimoles, 74.3 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.18 (br. s., 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.46 - 7.60 (m, 3 H), 7.37 (t, J=7.69 Hz, 1 H), 4.53 (d, J=2.47 Hz, 2 H). LC-MS (ES-) m/z 481.04, 483.07 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 482.94, 484.92 [M+H].

Ejemplo 151: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-propil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(1-metil-etil)-benzonitrilo y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-propilbenzonitrilo (proporción 1:6)

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (.400 gramos, 1.125 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (0.130 gramos, 0.112 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (7 mililitros) y se trataron con una mezcla aparente de zinc de di-isopropilo y zinc de di-n-propilo (1M en tolueno, Aldrich 568112) (2.250 mililitros, 2.250 milimoles) con agitación bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se dividió entre EtOAc y NaHCO3 saturado acuoso. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 gramos de gel de sílice eluyendo sucesivamente con EtOAc y CH3OH al 10 por ciento/DCM para dar una mezcla de 3-{[3-

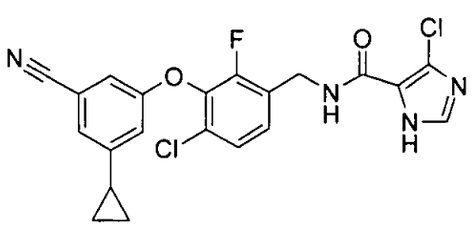
(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(1-metil-etil)-benzonitrilo y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-propilbenzonitrilo (proporción 1:6) (198 gramos, 0.621 milimoles, 55.2 por ciento de rendimiento) como un aceite transparente. Los picos de diagnóstico en la región alifática de la RMN son como se indican más adelante, y se encontró que están en una proporción de ~ 1:6, 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(1-metil-etil)-benzonitrilo para 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-propilbenzonitrilo. 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(1-metil-etil)-benzonitrilo: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 2.95 (spt, J=6.82 Hz, 1 H), 1.19 (d, J=6.87 Hz, 6 H). 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-propilbenzonitrilo: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 2.58 (t, J=7.55 Hz, 2 H), 1.49 - 1.63 (m, 2 H), 0.85 (t, J=7.33 Hz, 3 H). LC-MS (ES-) m/z 317.12, 319.14 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 318.99, 320.99 [M+H].

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-propil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

Una mezcla de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(1-metil-etil)-benzonitrilo y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-propilbenzonitrilo (proporción 1:6, 0.058 gramos, 0.181 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.050 gramos, 0.181 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.063 mililitros, 0.361 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (2 mililitros) y se trató con HATU (0.076 gramos, 0.199 milimoles) a 25°C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en dicloro-metano (2.5 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (2.5 mililitros) a 25°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó

con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El sólido resultante se volvió a cristalizar a partir de IPA en ebullición, se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar una mezcla de isómeros de isopropilo y propilo normal (034 gramos, 0.076 milimoles, 42.1 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. El licor madre se concentró a sequedad y se purificó en una columna C-18 XTerra™ eluida con CH3CN del 5 al 75 por ciento/H2O (regulador NH4OH al 0.2 por ciento). Las fracciones seleccionadas se combinaron, se concentraron a sequedad, se persiguieron dos veces con etanol y dos veces con tolueno para remover el agua residual para dar una mezcla de isómeros de isopropilo y propilo normal. Las otras fracciones seleccionadas se combinaron de la misma manera, y se concentraron para dar el isómero de propilo normal > 90 por ciento, 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-propil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.015 gramos, 0.034 milimoles, 18.56 por ciento de rendimiento) como un cristal transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.20 (br. s., 1 H), 8.29 (br. s., 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.09 - 7.55 (m, 5 H), 4.52 (d, J=4.67 Hz, 2 H), 2.58 (t, J=7.42 Hz, 2 H), 1.49 - 1.63 (m, 2 H), 0.85 (t, J=7.21 Hz, 3 H). LC-MS (ES-) m/z 445.13, 447.19 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 447.08, 449.12 [M+H].

Ejemplo 152: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-

imidazol-5-carboxamida

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-etenil-benzonitrilo (0.109 gramos, 0.361 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.100 gramos, 0.361 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.126 mililitros, 0.723 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (3 mililitros) y se trató con HATU (0.151 gramos, 0.397 milimoles) a 25°C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 gramos de gel de sílice eluido con 2EtOAc del 0 al 60 por ciento/hexanos para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.16 gramos, 0.285 milimoles, 79 por ciento de rendimiento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8.79 (t, J=5.63 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.37 - 7.54 (m, 3 H), 7.25 (s, 1 H), 6.75 (dd, J=17.67, 11.08 Hz, 1 H), 6.05 (d, J=17.67 Hz, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 5.44 (d, J=10.99 Hz, 1 H), 4.50 (d, J=5.59 Hz, 2 H), 3.40 (t, J=8.10 Hz, 2 H), 0.76 (t, J=8.06 Hz, 2 H), -0.07 (s, 9 H). LC-MS (ES-) m/z 559.13, 561.19 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 561.14, 563.12 [M+H].

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una mezcla de KOH al 30 por ciento acuoso (30 mililitros) y dietil-éter (30 mililitros) se le agregó N-metil-N-nitrosourea (0.264 gramos, 2.56 milimoles) en una porción con agitación y se enfrió a 0°C y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 20 minutos. La fase orgánica se aisló, se secó sobre Gránulos de KOH y se agregó por goteo a una solución

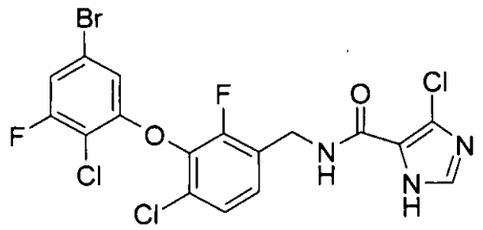
de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (144 gramos, 0.256 milimoles) y acetato de paladio(II) (5.8 miligramos, 0.026 milimoles) en dietil-éter (30.0 mililitros) con agitación y se enfrió a 0°C. Se agregó dicloro-metano (20 mililitros) a la mezcla de reacción para lograr la solución completa y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora en cuyo tiempo la LC-MS indicó la conversión completa del producto deseado. Se agregaron agua y una pequeña cantidad de ácido acético a la mezcla de reacción y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se aisló, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 gramos de gel de sílice eluido con EtOAc del 20 al 60 por ciento/hexanos para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.132 gramos, 230 milimoles, 90 por ciento de rendimiento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8.79 (t, J=5.68 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.36 - 7.54 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.50 (d, J=5.68 Hz, 2 H), 3.40 (t, J=8.10 Hz, 2 H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H), 0.95 - 1.05 (m, 2 H), 0.71 - 0.82 (m, 4 H), -0.07 (s, 9 H). LC-MS (ES-) m/z 575.13, 575.05 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 575.11, 577.12 [M+H].

Paso C: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

La 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.132 gramos, 230 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (3 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (3 mililitros) a 25°C durante 3 días. La mezcla de reacción se

concentró a sequedad y se dividió entre dicloro-metano y NaHCO3 saturado acuoso. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 gramos de gel de sílice eluido con CH3OH del 0 al 10 por ciento/DCM para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.705 gramos, 0.158 milimoles, 68.8 por ciento de rendimiento) como una espuma blanca. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.19 (br. s., 1 H), 8.26 (br. s., 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.31 - 7.55 (m, 2 H), 7.27 (br. s., 1 H), 7.09 (s, 2 H), 4.53 (d, J=1.39 Hz, 2 H), 1.91 - 2.07 (m, 1 H), 0.99 (m, 2 H), 0.77 (m, 2 H). LC-MS (ES-) m/z 443.18, 445.11 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 445.07, 447.08 [M+H].

Ejemplo 153: N-({3-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 2-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno

El 6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenol (9.96 gramos, 62.0 milimoles) y 18-corona-6 (4.5 gramos, 17.03 milimoles) se disolvieron en sulfóxido de dimetilo seco (100 mililitros) y se trataron con t-butóxido de potasio al 20 por ciento en tetrahidrofurano (34.8 gramos, 62.0 milimoles) en tetrahidrofurano durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 5-bromo-2-cloro-1,3-difluoro-benceno (14.11 gramos, 62.0 milimoles) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite^{MR}, se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua para proporcionar el producto crudo como un precipitado negro, el cual se filtró, se

lavó con agua y se secó con aire. El producto crudo se disolvió en DCM, se secó sobre MgSO4, y se filtró a través de un tapón de 45 gramos gel de sílice el cual se eluyó con 500 mililitros de dicloro-metano. El filtrado se concentró hasta un aceite ámbar y se cristalizó mediante la adición de EtOH (150 mililitros). El precipitado se enfrió en un baño de hielo y se filtró para proporcionar 2-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno (8.7 gramos, 23.64 milimoles, 38.1 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. El licor madre se concentró a sequedad y se cristalizó a partir de IPA (70 mililitros) para dar un segundo lote del producto deseado (4.55 gramos, 12.36 milimoles, 19.93 por ciento de rendimiento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.61 (dd, J=8.56, 1.97 Hz, 1 H), 7.30 - 7.47 (m, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 2.29 (d, J=1.56 Hz, 3 H).

Paso B: 2-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-4-(bromo-metil)-1-cloro-3-fluoro-benceno

2-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno (13.25 gramos, 36.0 milimoles) y NBS (6.41 gramos, 36.0 milimoles) se combinaron en tetracloruro de carbono (150 mililitros) con una cantidad catalítica de AIBN (0.296 gramos, 1.800 milimoles) y se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre 330 gramos gel de sílice eluido con Et2O del 0 al 20 por ciento en hexanos para dar el producto deseado, 2-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-4-(bromo-metil)-1-cloro-3-fluoro-benceno (10.04 gramos, 22.47 milimoles, 62.4 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.53 - 7.67 (m, 3 H), 6.78 (s, 1 H), 4.75 (s, 2 H).

Paso C: 1-(azido-metil)-3-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-

fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-benceno

El 2-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-4-(bromo-metil)-1-cloro-3-fluoro-benceno (10.04 gramos, 22.47 milimoles) y azida de sodio (1.461 gramos, 22.47 milimoles) se combinaron en sulfóxido de dimetilo (50 mililitros) y se agitaron 3 días a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó 4 veces con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad para dar 1-(azido-metil)-3-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-benceno (8.3 gramos, 20.29 milimoles, 90 por ciento de rendimiento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.49 - 7.66 (m, 3 H), 6.80 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H).

Paso D: ({3-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina

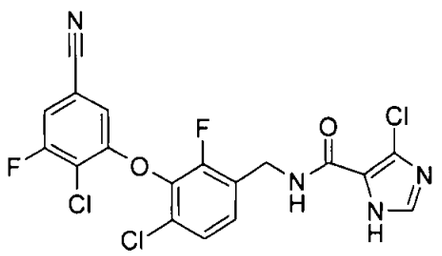
El 1-(azido-metil)-3-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-benceno (8.3 gramos, 20.29 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mililitros) se trató sucesivamente con trifenil-fosfina (7.98 gramos, 30.4 milimoles) y agua (1.828 gramos, 101 milimoles) a 25°C durante 2 días con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó sobre 330 gramos gel de sílice, se eluyó sucesivamente con EtOAc (para quitar el óxido de trifenil-fosfina) seguida por CH3OH del 0 al 10 por ciento/DCM para dar ({3-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina (5.73 gramos, 14.96 milimoles, 73.7 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.48 - 7.63 (m, 3 H), 6.71 (s, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 1.90 (s, 2 H). LC-MS (ES-) m/z 380.00, 381.97, 384.06 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 381.84, 383.83, 385.87 [M+H].

Paso E: N-({3-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida

La ({3-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina (0.069 gramos, 0.181 milimoles), ácido 4-cloro-

1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.050 gramos, 0.181 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.063 mililitros, 0.361 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (2 mililitros) y se trataron con HATU (0.076 gramos, 0.199 milimoles) a 25°C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en dicloro-metano (2.5 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (2.5 mililitros) a 25°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El sólido resultante se volvió a cristalizar a partir de EtOH, se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar N-({3-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (0.048 gramos, 0.094 milimoles, 51.9 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.17 (br. s., 1 H), 8.27 (br. s., 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.63 (dd, J=8.52, 1.79 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.52 Hz, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 4.54 (d, 2 H). LC-MS (ES-) m/z 507.94, 509.95, 511.94 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 509.88, 511.87, 513.88 [M+H].

Ejemplo 154: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2-cloro-5-ciano-3-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-4-cloro-5-fluoro-benzonitrilo

La ({3-[(5-bromo-2-cloro-3-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-

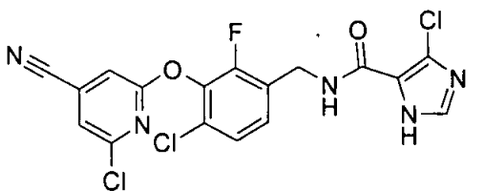
fenil}-metil)-amina (3.00 gramos, 7.83 milimoles) se combinó con diciano-zinc (0.460 gramos, 3.92 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (0.453 gramos, 0.392 milimoles) en propanol normal (15 mililitros) y se calentó a 120°C durante 25 minutos en un reactor de microondas bajo una atmósfera inerte. Se agregó dimetil-formamida (8 mililitros) y la mezcla de reacción se calentó de nuevo a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas en cuyo tiempo la LC-MS indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró para remover el n-propanol, se diluyó con EtOAc, se lavó cuatro veces con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 80 gramos gel de sílice, se eluyó sucesivamente con EtOAc seguida por CH3OH del 0 al 10 por ciento/DCM para dar 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-4-cloro-5-fluoro-benzonitrilo (1.16 gramos, 3.52 milimoles, 45.0 por ciento de rendimiento) como un aceite amarillo pálido, el cual se volvió a cristalizar al reposar. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.92 (dd, J=8.65, 1.51 Hz, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 1.93 (br. s., 2 H). LC-MS (ES-) m/z 326.96, 329.05 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 329.00, 330.96 [M+H].

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2-cloro-5-ciano-3-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-4-cloro-5-fluoro-benzonitrilo (0.059 gramos, 0.181 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (.05 gramos, 0.181 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.063 mililitros, 0.361 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (2 mililitros) y se trataron con HATU (0.076 gramos, 0.199 milimoles) a 25°C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El

residuo se disolvió en dicloro-metano (2.5 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (2.5 mililitros) a 25°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El sólido resultante se volvió a cristalizar a partir de EtOH, se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2-cloro-5-ciano-3-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (.041 gramos, 0.090 milimoles, 49.6 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. El licor madre se concentró hasta un pequeño volumen, se diluyó con IPA, se agitó durante 30 minutos, y se filtró para dar un segundo lote de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2-cloro-5-ciano-3-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (.011 gramos, 0.024 milimoles, 13.31 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.17 (br. s., 1 H), 8.25 (t, J=5.56 Hz, 1 H), 7.88 - 7.99 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.37 - 7.57 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 4.55 (d, J=5.49 Hz, 2 H). LC-MS (ES-) m/z 455.10, 457.03 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 456.99, 459.87 [M+H].

Ejemplo 155: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(6-cloro-4-ciano-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 2-cloro-6-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-4-piridin-carbonitrilo

El 6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenol (4.73 gramos, 29.5 milimoles) y 18-corona-6 (1.558 gramos, 5.90 milimoles) se combinaron y se trataron con t-butóxido de potasio al 20 por ciento en tetrahidrofurano (16.54 gramos, 29.5 milimoles) en

tetrahidrofurano a 25°C y se agitó 15 minutos. Se agregó 2,6-dicloro-4-piridin-carbonitrilo (5.1 gramos, 29.5 milimoles) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Un precipitado blanco final se filtró a partir de la mezcla de reacción y se lavó con una pequeña cantidad de DMSO. Este material se dividió entre EtOAc y NaHCO3 saturado acuoso, las fases se separaron, y la fase acuosa extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO4, se filtraron, y se concentraron a sequedad para dar 2-cloro-6-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-4-piridin-carbonitrilo (3.88 gramos, 13.06 milimoles, 44.3 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. El sulfóxido de dimetilo filtrado se trató con agua y NaHCO3 saturado acuoso para dar a precipitado morado que se filtró, se lavó con agua y se secó con aire. Este material se disolvió en DCM, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad para dar un sólido morado. El residuo se trituró con EtOH, se enfrió en un baño de hielo, se filtró, y se secó con aire para dar un segundo lote del producto deseado (3.65 gramos, 12.28 milimoles, 41.7 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.96 (d, J=0.82 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=0.73 Hz, 1 H), 7.28 - 7.43 (m, 2 H), 2.28 (d, J=1.74 Hz, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 296.95, 298.88 [M+H].

Paso B: 2-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-4-piridin-carbonitrilo

El 2-cloro-6-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-4-piridin-carbonitrilo (3.65 gramos, 12.28 milimoles) y NBS (2.187 gramos, 12.28 milimoles) se combinaron en tetracloruro de carbono (100 mililitros) con una cantidad catalítica de AIBN (0.101 gramos, 0.614 milimoles) y se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante

cromatografía sobre 120 gramos de gel de sílice eluido con Et2O del 0 por ciento al 10 por ciento en hexanos para dar el producto deseado, 2-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-4-piridin-carbonitrilo (2.64 gramos, 7.02 milimoles, 57.2 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm (8.01 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.50 - 7.62 (m, 2 H), 4.75 (s, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 374.98, 377.01, 379.03 [M+H].

Paso C: 2-{[3-(azido-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-4-piridin-carbonitrilo

El 2-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-4-piridin-carbonitrilo (2.00 gramos, 5.32 milimoles) y azida de sodio (0.346 gramos, 5.32 milimoles) se combinaron en sulfóxido de dimetilo (10 mililitros) y se agitó 16 horas a 25°C en cuyo tiempo la TLC indicó la conversión completa (Et2O al 10 por ciento/hexanos). agua (150 mililitros) y NaHCO3 saturado acuoso (30 mililitros) se agregaron y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó con aire para dar 2-{[3-(azido-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-4-piridin-carbonitrilo (1.76 gramos, 5.21 milimoles, 98 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8.01 (d, J=0.73 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=0.73 Hz, 1 H), 7.48 - 7.60 (m, 2 H), 4.60 (s, 2 H).

Paso D: 2-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-4-piridin-carbonitrilo

El 2-{[3-(azido-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-4-piridin-carbonitrilo (.402 gramos, 1.189 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mililitros) se trató sucesivamente con trifenil-fosfina (0.468 gramos, 1.783 milimoles) y agua (0.107 mililitros, 5.94 milimoles) a 25°C durante 16 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó sobre 40 gramos de gel de sílice, se eluyó sucesivamente con EtOAc (para

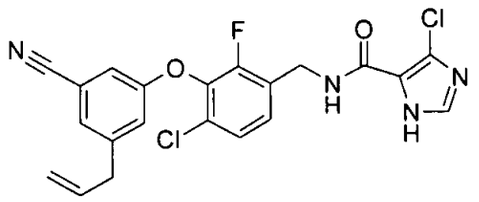
quitar el óxido de trifenilfosfina) seguida por CH3OH del 0 al 10 por ciento/DCM para dar 2-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-4-piridin-carbonitrilo (.161 gramos, 0.516 milimoles, 43.4 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.96 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 1.94 (br. s., 2 H). LC-MS (ES+) m/z 312.29, 314.28 [M+H].

Paso E: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(6-cloro-4-ciano-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El 2-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-4-piridin-carbonitrilo (0.056 gramos, 0.181 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (.05 gramos, 0.181 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.063 mililitros, 0.361 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (2 mililitros) y se trataron con HATU (0.076 gramos, 0.199 milimoles) a 25°C durante 6 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en dicloro-metano (2.5 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (2.5 mililitros) a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El sólido resultante se trituró con IPA en ebullición, se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(6-cloro-4-ciano-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (.069 gramos, 0.157 milimoles, 87 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.18 (br. s., 1 H), 8.28 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 4.46 - 4.61 (m, 2 H). LC-MS (ES-) m/z 438.02, 440.05, 442.05 [M-1]. LC-MS (ES+)

m/z 439.93, 441.90, 443.94 [M+H]

Ejemplo 156: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(2-propen-1-il)-benzonitrilo

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (0.300 gramos, 0.844 milimoles), alil-tributil-estaño (0.414 mililitros, 1.350 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (0.097 gramos, 0.084 milimoles) se combinaron en N,N-dimetil-formamida (7 mililitros), se purgaron con nitrógeno, y se calentaron a 160°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se diluyó con EtOAc, y se lavó cuatro veces con NaHCO3 acuoso diluido. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 gramos de gel de sílice, se eluyó sucesivamente con EtOAc seguida por CH3OH del 0 al 10 por ciento/DCM para dar 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(2-propen-1-il)-benzonitrilo (.145 gramos, 0.458 milimoles, 54.3 por ciento de rendimiento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.45 - 7.53 (m, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 5.87 - 6.00 (m, 1 H), 5.04 - 5.14 (m, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.41 (d, J=6.59 Hz, 2 H), 2.18 - 2.46 (br. s., 2 H). LC-MS (ES-) m/z 315.20, 317.08 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 317.31, 319.31 [M+H].

Paso B: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

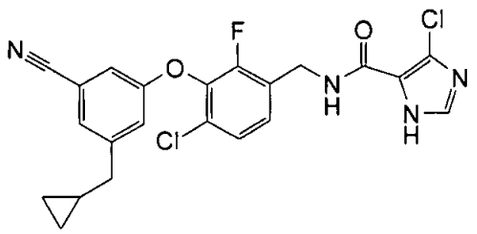
El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(2-propen-1-il)-benzonitrilo (0.113 gramos, 0.358 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.099 gramos, 0.358 milimoles), y DIEA (0.125 mililitros, 0.715 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (4 mililitros) y se agitaron a 25°C durante la noche. De manera adicional, se agregaron ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.049 gramos, 0.179 milimoles), EDC (0.069 gramos, 0.358 milimoles) y tetrahidrofurano (4.00 mililitros) a la mezcla de reacción y se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se dividió entre dicloro-metano y NaHCO3 saturado acuoso. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 gramos de gel de sílice eluido con 2EtOAc del 0 al 70 por ciento/hexanos para dar 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.088 gramos, 0.153 milimoles, 42.7 por ciento de rendimiento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8.78 (t, J=5.81 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.36 - 7.52 (m, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 5.86 - 6.01 (m, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 5.10 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 4.50 (d, J=5.77 Hz, 2 H), 3.40 (m, 4 H), 0.77 (t, J=8.10 Hz, 2 H), -0.07 (s, 9 H). LC-MS (ES-) m/z 573.22, 575.17 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 575.15, 577.16 [M+H].

Paso C: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

La 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.034 gramos, 0.059 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (2.5 mililitros) se trató con ácido trifluoro-acético (2.5 mililitros) a 25°C durante 3 días con

agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC dirigida a la masa en columna C-18 de preparación SunFire, eluyendo con CH3CN del 30 al 85 por ciento/H2O (regulador de ácido fórmico al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se combinaron, se concentraron a sequedad, se persiguieron dos veces con etanol y dos veces con tolueno para remover el agua residual para dar 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (0.022 gramos, 0.049 milimoles, 84 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.19 (br. s., 1 H), 8.28 (br. s., 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.50 (d, J=8.52 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.35 (t, J=7.62 Hz, 1 H), 7.25 (br. s., 1 H), 7.15 (br. s., 1 H), 5.85 - 6.03 (m, 1 H), 5.09 (d, J=6.46 Hz, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 4.53 (d, J=4.39 Hz, 2 H), 3.41 (d, J=6.46 Hz, 2 H). LC-MS (ES-) m/z 443.10, 445.17 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 445.05, 447.08 [M+H].

Ejemplo 157: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(ciclopropil-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(ciclopropil-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una mezcla de KOH acuoso al 30 por ciento (11 mililitros) y dietil-éter (11 mililitros) se le agregó N-metil-N-nitrosourea (0.097 gramos, 0.938 milimoles) en una porción con agitación y se enfrió a 0°C y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 20 minutos. La fase orgánica se aisló, se

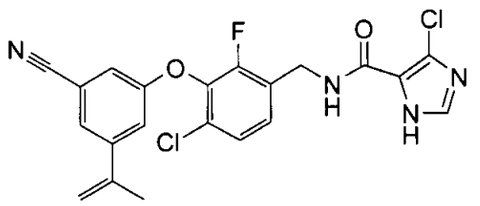
secó sobre gránulos de KOH y se agregó por goteo a una solución de 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.054 gramos, 0.094 milimoles) y acetato de paladio(II) (2.106 miligramos, 9.38 micromoles) en dietil-éter (11.00 mililitros) con agitación y se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche en cuyo tiempo La LC-MS indicó la conversión completa al producto deseado. Se agregaron agua y una pequeña cantidad de ácido acético a la mezcla de reacción y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se aisló, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 gramos de gel de sílice eluido con 2EtOAc del 0 al 60 por ciento/hexanos para dar 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(ciclopropil-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.027 gramos, 0.046 milimoles, 48.8 por ciento de rendimiento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8.79 (t, J=5.49 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 7.40 (t, J=7.87 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.50 (d, J=5.49 Hz, 2 H), 3.40 (t, J=8.06 Hz, 2 H), 2.54 (d, 2 H), 0.90 - 1.02 (m, 1 H), 0.77 (t, J=8.01 Hz, 2 H), 0.46 (d, J=7.14 Hz, 2 H), 0.19 (d, J=4.40 Hz, 2 H), -0.07 (s, 9 H). LC-MS (ES-) m/z 587.16, 589.16 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 589.16, 591.16 [M+H].

Paso B: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(ciclopropil-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

La 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(ciclopropil-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.027 gramos, 0.046 milimoles) se

disolvió en dicloro-metano (3 mililitros) se trató con ácido trifluoro-acético (3 mililitros) a 25°C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purifica mediante HPLC dirigida a la masa en columna C-18 de preparación SunFire, eluyendo con CH3CN del 30 al 85 por ciento/H2O (regulador de ácido fórmico al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se combinaron, se concentraron a sequedad, se persiguieron dos veces con etanol y dos veces con tolueno para remover el agua residual para dar 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(ciclopropil-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (0.016 gramos, 0.035 milimoles, 76 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δppm 11.31 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.20 - 7.36 (m, 4 H), 7.14 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.72 (d, J=5.91 Hz, 2 H), 2.56 (d, J=6.96 Hz, 2 H), 0.84 - 1.03 (m, 1 H), 0.53 - 0.63 (m, 2 H), 0.14 - 0.27 (m, 2 H). LC-MS (ES-) m/z 457.14, 459.12 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 459.09, 461.07 [M+H].

Ejemplo 158: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-metil-etenil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: Isopropenil-trifluoroborato de potasio

A una solución de trimetil-borato (16.72 mililitros, 150 milimoles) en tetrahidrofurano (62 mililitros) se le agregó bromuro de isopropil-magnesio (solución de tetrahidrofurano 0.5M, 100 mililitros, 50.0 milimoles) por goteo a 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 25°C, se enfrió en un baño de hielo, y se trató con acuoso HCl (1N, 125 mililitros, 125 milimoles). La mezcla se extrajo con éter tres veces y los extractos combinados

se secaron sobre MgSO4, se filtraron, y se concentraron hasta un semi-sólido color café. Este material se trituró con éter y un sólido blanco se filtró y se desechó. El filtrado se concentró a sequedad para dar el ácido borónico crudo (3.9 gramos, 45 milimoles) como un sólido bronceado el cual, rápidamente se oscureció hasta color café. Este material se disolvió en dietil-éter (62.0 mililitros) y se trató con difluoruro de ácido de potasio (13.67 gramos, 175 milimoles) seguida por la adición lenta, por goteo, de agua (5.40 mililitros, 300 milimoles) durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se persiguió dos veces con tolueno para remover el agua residual. El residuo se trituró con acetona y los inorgánicos se filtraron. El filtrado se concentró a ~50 mililitros y se agregó éter para precipitar el producto. El precipitado se filtró para dar isopropenil-trifluoroborato de potasio (3.88 gramos, 26.2 milimoles, 52.4 por ciento de rendimiento) como sólido blanco finamente dividido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 4.61 - 4.80 (m, 2 H), 1.53 (s, 3 H).

Paso B: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(1-metil-etenil)-benzonitrilo

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (.41 gramos, 1.153 milimoles) se combinó con isopropenil-trifluoroborato de potasio (0.189 gramos, 1.268 milimoles), complejo de dicloro-metano de 1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferrocen-dicloro-paladio(II) (0.034 gramos, 0.046 milimoles) y trietil-amina (0.241 mililitros, 1.730 milimoles) en propanol normal (10 mililitros) y se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 90 minutos. Adicionalmente, se agregó isopropenil-trifluoroborato de potasio (0.086 gramos, 0.577 milimoles) a la mezcla de reacción, la cual se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad. El

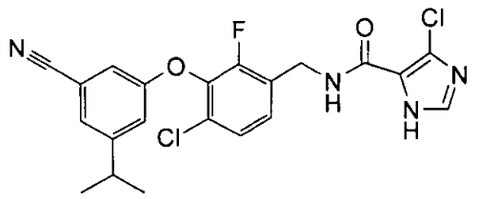
residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El material crudo se purificó sobre 40 gramos de gel de sílice eluyendo con CH3OH del 0 al 10 por ciento/DCM para dar 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(1-metil-etenil)-benzonitrilo (0.140 gramos, 0.442 milimoles, 38.3 por ciento de rendimiento) como un aceite color café. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7.74 (s, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.99 (br. s., 2 H). LC-MS (ES+) m/z 317.19, 319.17 [M+H].

Paso C: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-metil-etenil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(1-metil-etenil)-benzonitrilo (0.068 gramos, 0.215 milimoles), ácido 4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.040 gramos, 0.273 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.075 mililitros, 0.429 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (6 mililitros) y se trataron con EDC (0.082 gramos, 0.429 milimoles) a 50°C durante tres días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se dividió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se aisló, se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre 40 gramos de gel de sílice eluido con EtOAc del 40 al 100 por ciento/hexanos para dar el producto impuro. Este material se purificó mediante HPLC dirigida a la masa en columna C-18 de preparación SunFire, eluyendo con CH3CN del 30 al 85 por ciento/H2O (regulador de ácido fórmico al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se combinaron, se concentraron a sequedad, se persiguieron dos veces con etanol y dos veces con tolueno para remover el agua residual para dar 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-metil-etenil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (0.013 gramos, 0.029

milimoles, 13.60 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.20 (br. s., 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 7.73 - 7.78 (m, 2 H), 7.50 (d, J=8.52 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.36 (t, J=7.76 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 4.52 (d, J=5.36 Hz, 2 H), 2.10 (s, 3 H). LC-MS (ES-) m/z 443.08, 445.16 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 445.07, 447.07 [M+H].

Ejemplo 159: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-metil-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(1-metil-etil)-benzonitrilo

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(1-metil-etenil)-benzonitrilo (0.067 gramos, 0.212 milimoles) se disolvió en etanol (10 mililitros) se trató con óxido de platino(IV) (0.050 gramos, 0.220 milimoles) bajo hidrógeno (1 atm) a 25°C durante 4 horas. LC-MS indicó la conversión de ~90 por ciento, pero se presentaron impurezas múltiples. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar crudo 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(1-metil-etil)-benzonitrilo como un aceite ámbar el cual se utilizó sin mayor purificación.

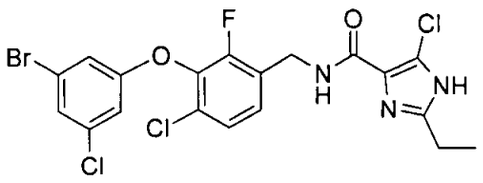
LC-MS (ES+) m/z 319.24 [M+H]

Paso B: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-metil-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(1-metil-etil)-benzonitrilo (0.068 gramos, 0.213 milimoles), ácido 4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.040 gramos, 0.273 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.075 mililitros, 0.427 milimoles) se combinaron en tetrahidrofurano (6 mililitros) y se trataron con

HATU (0.089 gramos, 0.235 milimoles) a 25°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se dividió entre dicloro-metano y agua. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC dirigida a la masa en columna C-18 de preparación SunFire,. eluyendo con CH3CN del 30 al 85 por ciento/H2O (regulador de ácido fórmico al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se combinaron, se concentraron a sequedad, se persiguieron dos veces con etanol y dos veces con tolueno para remover el agua residual para dar 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-metil-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (0.0205 gramos, 0.046 milimoles, 21.49 por ciento de rendimiento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 13.15 (br. s., 1 H), 8.23 (br. s., 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.43 - 7.55 (m, 2 H), 7.36 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.24 (br. s., 1 H), 7.13 (br. s., 1 H), 4.54 (d, J=4.99 Hz, 2 H), 2.95 (spt, 1 H), 1.18 (d, J=6.96 Hz, 6 H). LC-MS (ES-) m/z 445.09, 447.18 [M-1]. LC-MS (ES+) m/z 447.08, 449.06 [M+H].

Ejemplo 160: N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: {3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-2-fluoro-4-nitro-fenil}-propandioato de bis(1,1-dimetil-etilo)

El hidruro de sodio (la dispersión en aceite al 60 por ciento, 3.95 gramos, 98.6 milimoles) se agregó a tetrahidrofurano anhidro (100 mililitros) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Una solución de malonato de di-terbutilo (9.79 gramos, 45.3 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros) se agregó por goteo y la mezcla de

reacción se agitó 30 minutos. Una solución de 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-3,4-difluoro-1-nitro-benceno (15.0 gramos, 41.1 milimoles) se agregó por goteo en tetrahidrofurano (50 mililitros), y se le agregó por goteo, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La reacción se enfrió a 0°C, una solución de NaHSO4 saturada acuosa (200 mililitros) se agregó y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 8.05 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 1.35 (s, 18 H).

Paso B: Ácido {3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-2-fluoro-4-nitro-fenil}-acético

El {3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-2-fluoro-4-nitro-fenil}-propan-dioato de bis(1,1-dimetil-etilo) crudo se disolvió en CH2Cl2 (100 mililitros) y ácido trifluoro-acético (50 mililitros) y se calentó a 40°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se agregaron agua (200 mililitros) y EtOAc (100 mililitros), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron, para dar el compuesto del título como un aceite. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 12.17 (br s, 1 H), 8.01 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.84 (s, 2H).

Paso C: 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-3-fluoro-4-metil-1-nitro-benceno

El ácido {3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-2-fluoro-4-nitro-

fenil}-acético crudo se disolvió en CH3CN (150 mililitros) y se agregó Cu2O (1.18 gramos, 8.22 milimoles). Se adjuntó un condensador y la mezcla heterogénea se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el solvente se evaporó. El aceite crudo color café se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de EtOAc del 5 por ciento al 70 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (13.0 gramos, 88 por ciento durante los tres pasos) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 7.94-7.91 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

Paso D: {2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-3-fluoro-4-metil-fenil}-amina

El hidrosulfito de sodio (37.7 gramos, 216 milimoles) disuelto en agua (200 mililitros) se agregó por goteo a una solución vigorosamente agitada de 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-3-fluoro-4-metil-1-nitro-benceno (13.0 gramos, 36.1 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mililitros). La reacción se agitó durante 16 horas a 40°C. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 5 por ciento al 100 por ciento/hexanos gradiente) para proporcionar el compuesto del título (5.0 gramos, 42 por ciento) como un sólido bronceado claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 7.39-7.38 (m, 1H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.54-6.52 (m, 1H), 2.08 (s, 3H).

Paso E: 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno

A un frasco secado al horno se le agregó CuCl2 (4.06 gramos, 30.2 milimoles). El matraz se puso bajo un alto vacío, se

inundó con nitrógeno y se agregó acetonitrilo (30 mililitros). Se agregó por goteo nitrito de terbutilo (4.50 mililitros, 37.8 milimoles). La solución agitada se puso en un baño de aceite a 50°C bajo una corriente gentil de nitrógeno, se calentó durante 5 minutos y se agregó por goteo una solución de {2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-3-fluoro-4-metil-fenil}-amina en acetonitrilo (40 mililitros). La reacción se agitó durante 0.5 horas, se enfrió en un baño de hielo y se vertió en hielo, HCl acuoso (1N, 125 mililitros). Se agregó EtOAc (100 mililitros) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 0 por ciento al 25 por ciento/hexanos gradiente) para proporcionar el compuesto del título (3.2 gramos, 60 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 7.48-7.47 m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

Paso F: 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-(bromo-metil)-1-cloro-3-fluoro-benceno

La N-bromo-succinimida (1.95 gramos, 10.94 milimoles) se agregó a una solución de 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno (3.20 gramos, 9.12 milimoles) en CCl4 (300 mililitros) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 90°C durante 5 minutos bajo N2 y se agregó AIBN (0.070 gramos, 0.46 milimoles). Después de 4 horas, se agregó más AIBN (0.070 gramos, 0.46 milimoles) y la solución se calentó a 90°C durante 2 horas adicionales. La solución se enfrió a 0°C, se filtró a través de Celite y se concentró. El aceite amarillo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 0 por ciento al 30 por ciento/hexanos gradiente) para proporcionar el compuesto del

título (3.2 gramos, 60 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 7.58-7.49 (m, 3H), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.06-7.05 (m, 1H), 4.73 (s, 2H). En adición, también se obtuvieron 2.25 gramos (48 por ciento) del material di-bromado, el 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-1-cloro-4-(dibromo-metil)-3-fluoro-benceno, como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 7.72-7.68 (m, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.11 (t, 1H).

Paso G: ({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina

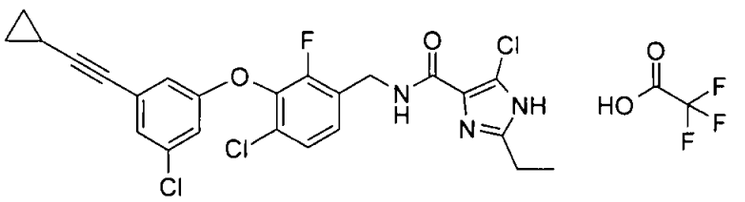
A una solución de 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-(bromo-metil)-1-cloro-3-fluoro-benceno (2.0 gramos, 4.7 milimoles) en CH2Cl2 (10 mililitros) se agregó amoníaco en metanol (7N, 100 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se concentró. El material crudo resultante se trituró a partir de agua para proporcionar el compuesto del título (1.55 gramos, 92 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 7.57-7.49 (m, 3H), 7.12-7.11 (m, 1H), 7.05-7.04 (m, 1H), 5.99 (br s, 2H), 3.95 (s, 2H).

Paso H: N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida

La ({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina (296 miligramos, 0.81 milimoles), HATU (418 miligramos, 1.10 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.26 mililitros, 1.46 milimoles) se disolvieron en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) y se agitaron durante la noche. La reacción se diluyó con agua (20 mililitros) y se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 5 por ciento al 80 por ciento/hexanos gradiente) para proporcionar

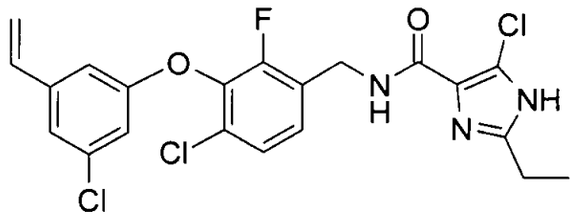
el compuesto del título (320 miligramos, 84 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δppm 7.26-7.13 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.67-4.66 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 3H). MS: m/z 522.0 (M+1).

Ejemplo 161: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-cloro-5-(ciclopropil-etinil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida trifluoro-acetato



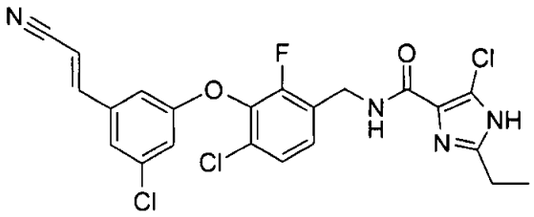
Una solución de N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida (60 miligramos, 0.12 milimoles), Pd(PPh3)2Cl2 (4 miligramos, 0.006 milimoles), CuI (1 miligramos, 0.0036 milimoles) y ciclopropil-acetileno (51 microlitros, 0.60 milimoles) en trietil-amina (1 mililitro) y dimetil-formamida (0.5 mililitros) se calentó a 90°C en un tubo sellado durante 3 horas. La reacción se enfrió y el material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (45 miligramos, 61 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 8.13-8.08 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.72-6.71 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 2.55 (q, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H). MS: m/z 506, 508 (M+1).

Ejemplo 162: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida



Una solución de N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida (240 miligramos, 0.46 milimoles), vinil-trifluoro-borato de potasio (122 miligramos, 0.92 milimoles), PdCl2(dppf)-DCM (15 miligramos, 0.0184 milimoles) y trietil-amina (0.13 mililitros, 0.92 milimoles) en n-PrOH (5 mililitros). La reacción se calentó a 100°C durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó agua (20 mililitros). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 3 veces) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 5 por ciento al 100 por ciento/hexanos gradiente) para proporcionar el compuesto del título (177 miligramos, 82 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 8.14 (br s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.72-6.64 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 2.58 (q, 2H), 1.16 (t, 3H).

Ejemplo 163: 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(E)-2-ciano-etenil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida

Una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etenil-

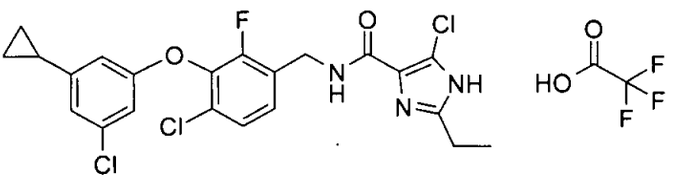
fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida (80 miligramos, 0.17 milimoles), tetraóxido de osmio (2.5 por ciento en tBuOH, 35 microlitros, 0.003 milimoles), peryodato sodio (109 miligramos, 0.51 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro) y agua (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró hasta obtener un aceite verde-negro y se purifica mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el producto como la sal de trifluoro-acetato. La sal se disolvió en EtOAc (20 mililitros) y se lavó con saturado bicarbonato de sodio (10 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título (45 miligramos, 61 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 9.90 (s, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.52 (d, 2H), 2.57 (q, 2H), 1.14 (t, 3H).

Paso B: 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(E)-2-ciano-etenil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida

Una solución de dietil-fosfonoacetonitrilo (15 microlitros, 0.094 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro) se enfrió a 5°C en un baño de hielo y se agregó por goteo t-butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano, 94 microlitros, 0.094 milimoles). La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos y se agregó por goteo una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida (40 miligramos, 0.085 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro). La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos adicionales. La reacción se apagó con agua (1 mililitro) y se concentra hasta obtener un aceite amarillo. El material crudo se purificó mediante

cromatografía en columna (EtOAc del 10 por ciento al 100 por ciento/hexanos gradiente) para proporcionar el compuesto del título (32 miligramos, 76 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 12.69 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 2.55 (q, 2H), 1.13 (t, 3H). MS: m/z 493, 495 (M+1).

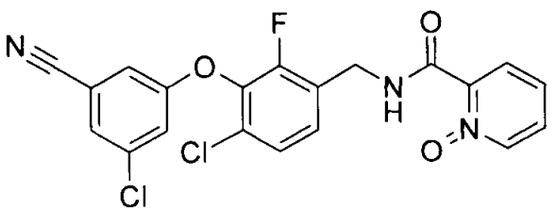
Ejemplo 164: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida



A 0.068 M de una solución de diazometano en dicloro-metano (25 mililitros, 1.71 milimoles) se agregó por goteo, durante 20 minutos, una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.080 gramos, 0.17 milimoles) y Pd(acac)2 (0.005 gramos, 0.02 milimoles) en Et2O (15 mililitros) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 24 horas bajo nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) tres veces para proporcionar el compuesto del título (17 miligramos, 21 por ciento) como un polvo blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 12.72 (br s, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.52 (d, 2H), 2.58 (t, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.16 (t, 3H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.70-0.67 (m, 2H). MS: m/z 481.75, 483.75 (M+1).

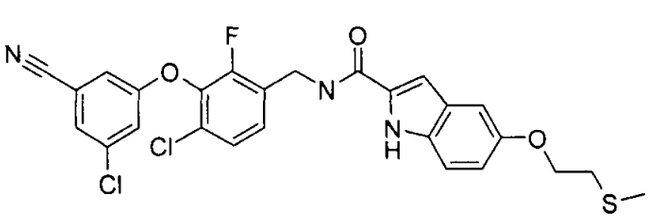
Ejemplo 165: 1-óxido de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-

fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-piridin-carboxamida



A una solución de N-[4-cloro-3-(3-cloro-5-cianofenoxi)-2-fluoro-bencil]-piridin-2-carboxamida (0.064 gramos, 0.154 milimoles) en 4 mililitros de dicloro-metano se le agregó mCPBA (0.026 gramos, 0.154 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con 15 por ciento Na2CO3 y la capa orgánica separó y se evaporó. El sólido se disolvió en N,N-dimetil-formamida y se diluyó con metanol hasta un volumen de 2 mililitros. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.006 gramos, 9 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 11.74 - 11.85 (m, 1 H), 8.44 (dd, 1 H), 8.26 - 8.30 (m, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 7.01 - 7.04 (m, 1 H), 4.74 (d, 2 H). LCMS: m/z 431.9 (M+1).

Ejemplo 166: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[2-(tiometil)-etil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: 2-etilo-5-[(fenil-metil)-oxi]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)

El PS-DMAP (9.37 gramos, 16.8 milimoles) se le agregó una

solución en tetrahidrofurano de 5-[(fenil-metil)-oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (24.9 gramos, 84 milimoles) seguida por la adición de BOC2O (23.5 mililitros, 101 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida como se indicó mediante TLC. La resina se filtró y el solvente se evaporó para proporcionar un aceite. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 20 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (33.92 gramos, cuantitativo) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.86 (d, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.38 (t, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.29 (q, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 1.29 (t, 3 H). LCMS: m/z 294.6 (M-Boc).

Paso B: 2-etilo-5-hidroxi-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)

Se agregaron formato de amonio (54.1 gramos, 858 milimoles) y 10 por ciento Pd/C (1.00 gramos, 0.470 milimoles) a una solución de 2-etilo-5-[(fenil-metil)-oxi]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (33.9 gramos, 86 milimoles) en etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se filtró a través de Celite y el etanol se evaporó para dar un aceite. El residuo se dividió entre dicloro-metano y agua. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó sobre sílice. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 40 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (25.03 gramos, 96 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 1.52 (s, 9 H), 1.27 (t, 3 H). LCMS: m/z 204.5 (M-Boc).

Paso C: 2-etilo-5-{[2-(tiometil)-etil]-oxi}-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)

El 2-(tiometil)-etanol (0.285 mililitros, 3.28 milimoles) se agregó a una solución en dicloro-metano de 2-etilo-5-hidroxi-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.500 gramos, 1.63 milimoles), seguida por la adición de trifenil-fosfina (0.859 gramos, 3.28 milimoles) y TBAD (0.754 gramos, 3.28 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 45°C. La mezcla se vertió en agua y EtOAc y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó sobre gel de sílice. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.512 gramos, 82 por ciento) 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.96 (d, 1 H), 6.95 - 7.05 (m, 3 H), 4.36 (q, 2 H), 4.16 (t, 2 H), 2.88 (t, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.60 (s, 9 H), 1.37 (t, 3 H).

Paso D: 5-{[2-(tiometil)-etil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una solución de 2-etilo-5-{[2-(tiometil)-etil]-oxi}-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.500 gramos, 1.31 milimoles) en tetrahidrofurano se trató con HCl 4M en dioxano y se agitó durante 5 horas. El solvente se evaporó hasta obtener un aceite y el residuo se disolvió en dicloro-metano y se agregó ácido trifluoro-acético y se agitó hasta que no quedó material de partida como fue evidente mediante TLC. La mezcla se evaporó hasta obtener un sólido y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.228 gramos, 61 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.21 - 9.37 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.12 -7.16 (m, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 4.42 (q, 2 H), 4.19 (t, 2 H), 2.91

(t, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H). LCMS: m/z = 279.9 (M+1).

Paso E: Ácido 5-{[2-(tiometil)-etil]-oxi}-1H-indol-2-carboxílico

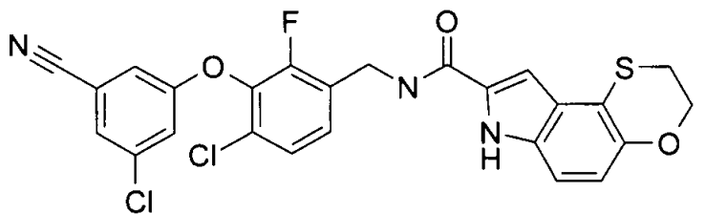
Una solución en metanol de 5-{[2-(tiometil)-etil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.099 gramos, 0.356 milimoles) se trató con LiOH 1N (4 mililitros). La mezcla de reacción hizo nublada y se agregó tetrahidrofurano hasta que la nebulización desapareció. La reacción se calentó a 70°C hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua y la capa básica se separó. La capa básica se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc, las capas se separaron y el EtOAc se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0.037 gramos, 41 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona- d6) δ ppm 10.74 (br. s., 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 4.19 (t, 2 H), 2.88 (t, 2 H), 2.20 (s, 3 H). LCMS: m/z = 251.9 (M-1).

Paso F: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[2-(tiometil)-etil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida

El HATU (0.055 gramos, 0.145 milimoles) se agregó como un sólido a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.045 gramos, 0.145 milimoles), ácido 5-{[2-(tiometil)-etil]-oxi}-1H-indol-2-carboxílico (0.036 gramos, 0.145 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.145 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Después de 2 horas la mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol y la purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.041 gramos, 52 por

ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona- d6) δ ppm 10.64 (br. s., 1 H), 8.28 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.33 - 7.51 (m, 5 H), 7.00 - 7.13 (m, 2 H), 6.89 (dd, 1 H), 4.66 (d, 2 H), 4.15 (t, 2 H), 2.85 (t, 2 H), 2.17 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 544.4 [M+H].

Ejemplo 167: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2,3-dihidro-7H-[1,4]-oxatiino[3,2-e]indol-8-carboxamida



Paso A: 2,3-dihidro-7H-[1,4]-oxatiino[3,2-e]indol-8-carboxilato de etilo

El NCS (0.048 gramos, 0.358 milimoles) se agregó a una solución en dimetil-formamida (2 mililitros) de 5-{[2-(tiometil)-etil]-oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.100 gramos, 0.358 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó sobre sílice. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.067 gramos, 71 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.38 (br. s., 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 4.35 - 4.47 (m, 4 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 1.41 (t, 3 H). LCMS: m/z = 264 (M+1).

Paso B: Ácido 2,3-dihidro-7H-[1,4]-oxatiino[3,2-e]indol-8-carboxílico

Una solución en metanol de 2,3-dihidro-7H-[1,4]-

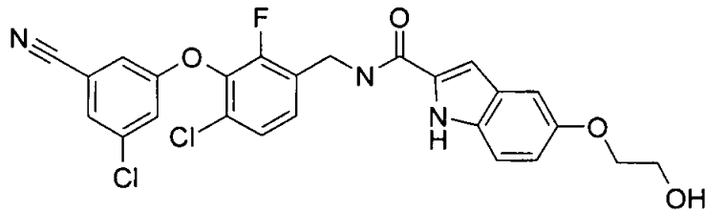
oxatiino[3,2-e]indol-8-carboxilato de etilo (0.067 gramos, 0.25 milimoles) se trató con LiOH 1N (4 mililitros). La mezcla de reacción se hizo nublada y se agregó tetrahidrofurano hasta que la nebulosidad desapareció. La reacción se calentó a 70°C hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua y la capa básica se separó. La capa básica se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc, las capas se separaron y el EtOAc se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0.047 gramos, 80 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona- d6) δ ppm 10.85 (br. s., 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 4.37 - 4.46 (m, 2 H), 3.20 - 3.30 (m, 2 H). LCMS: m/z = 235.9 (M+1).

Paso C: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2,3-dihidro-7H-[1,4]-oxatiino[3,2-e]indol-8-carboxamida

El HATU (0.061 gramos, 0.161 milimoles) se agregó como un sólido a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles), ácido 2,3-dihidro-7H-[1,4]-oxatiino[3,2-e]indol-8-carboxílico (0.038 gramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.028 mililitros, 0.161 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Después de 2 horas la mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol y la purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.032 gramos, 38 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona- d6) δ ppm 10.76 (br. s., 1 H), 8.36 (t, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.42 - 7.52 (m, 2 H), 7.39 - 7.42 (m, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.00 (dd,

1 H), 6.77 (d, 1 H), 4.70 (d, 2 H), 4.38 - 4.43 (m, 2 H), 3.23 - 3.28 (m, 2 H). LCMS: m/z = 528.0 (M+1).

Ejemplo 168: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: 2-etilo-5-[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-etil)-oxi]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)

Se agregaron carbonato de cesio (0.534 gramos, 1.63 milimoles) y [(2-bromoetil)-oxi](1,1-dimetil-etil)-dimetil-silano (0.351 mililitros, 1.63 milimoles) a una solución de 2-etilo-5-hidroxi-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.500 gramos, 1.63 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 6 horas y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró, y el solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc de 0 al 50 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.635 gramos, 84 por ciento) como un aceite. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.95 (d, 1 H), 6.94 - 7.07 (m, 3 H), 4.33 (q, 2 H), 4.02 (t, 2 H), 3.94 (t, 2 H), 1.58 (s, 9 H), 1.35 (t, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H). LC-MS (ES+) m/z 363.1 [M-Boc].

Paso B: Ácido 5-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxílico

Una solución en metanol del 2-etilo 5-[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-etil)-oxi]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.200 gramos, 0.431 milimoles) se trató con LiOH 1N (4 mililitros). Se formó un precipitado y se agregó

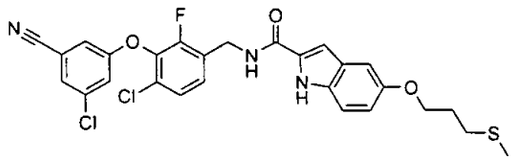
tetrahidrofurano para volver a disolver el material. La reacción se calentó a 70°C hasta que se consumió el material de partida, se dividió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa acuosa básica se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 por ciento/hexanos, se separó con MeOH) para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 16 por ciento) y ácido 5-[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxílico (0.0114 gramos, 7 por ciento) 1H RMN (400 MHz, Acetona- d6) δ ppm 10.73 (br. s., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 4.07 (t, 2 H), 3.88 (t, 2 H).

Paso C: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida

El HATU (0.026 gramos, 0.069 milimoles) se agregó a una solución de dimetil-formamida (1 mililitro), 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.022 gramos, 0.069 milimoles), ácido 5-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxílico (0.015 gramos, 0.069 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.012 mililitros, 0.069 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se vertió en EtOAc y se separaron el agua y las capas. La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol y la purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.013 gramos, 37 por ciento) como un sólido blanco 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.44 (s, 1 H), 8.96 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 3 H), 7.37 (t, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.05 (s, 2 H), 6.83 (dd, 1 H), 4.80 (t, 1 H), 4.54 (d, 2 H), 3.94 (t, 2 H), 3.70 (q, 2 H).

Ejemplo 169: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-

fluoro-fenil}-metil)-5-{[3-(tiometil)propil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida



Paso A : 2-etilo-5-{[3-(tiometil)propil]-oxi}-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)

La trifenil-fosfina (0.859 gramos, 3.28 milimoles), y TBAD (0.754 gramos, 3.28 milimoles) se agregaron a una solución de 2-etilo-5-hidroxi-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) en dicloro-metano (0.50 gramos,1.638 milimoles) y 3-(tiometil)-1-propanol (0.348 gramos, 3.28 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó sobre gel de sílice. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.488 gramos, 76 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.90 - 7.99 (m, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 3 H), 4.35 (q, 2 H), 4.07 (t, 2 H), 2.69 (t, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.05 - 2.10 (m, 2 H), 1.60 (s, 9 H), 1.37 (t, 3 H). LCMS: m/z = 392.0 (M-1).

Paso B: Ácido 5-{[3-(tiometil)propil]-oxi}-1H-indol-2-carboxílico

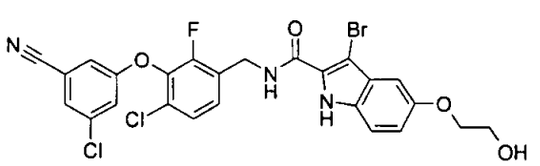
Una solución en metanol del 2-etilo-5-{[3-(tiometil)propil]-oxi}-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.488 gramos, 1.24 milimoles) se trató con LiOH 1N (4 mililitros). La mezcla de reacción se hizo nublada, se agregó tetrahidrofurano al precipitado vuelto a disolver y la mezcla se calentó a 70°C. Cuando no quedó material de partida como fue evidente mediante TLC la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se acidificó con HCl concentrado. La capa

acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0.263 gramos, 80 por ciento). 1H RMN (400 MHz, Acetona- d6) δ ppm 10.73 (br. s., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 4.09 (t, 2 H), 2.68 (t, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.04 (t, 2 H). LCMS: m/z = 264.1 (M-1).

Paso C: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[3-(tiometil)propil]-oxi}-1H-indol-2-carboxamida

El HATU (0.061 gramos, 0.161 milimoles) se agregó como un sólido a una solución en dimetil-formamida (1 mililitro) de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles), ácido 5-{[3-(tiometil)propil]-oxi}-1H-indol-2-carboxílico (0.043 gramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.028 mililitros, 0.161 milimoles). Después de agitar durante 2 horas la mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua y las capas se saturaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol y la purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.045 gramos, 50 por ciento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.45 (s, 1 H), 8.96 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.43 - 7.54 (m, 3 H), 7.37 (t, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.01 - 7.10 (m, 2 H), 6.82 (dd, 1 H), 4.54 (d, 2 H), 4.00 (t, 2 H), 2.61 (t, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 1.89 - 2.01 (m, 2 H). LCMS: m/z 558.1 (M+1).

Ejemplo 170: 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: 5-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una solución de 2-etilo-5-[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-etil)-oxi]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.389 gramos, 0.840 milimoles) en tetrahidrofurano (4 mililitros) se trató con HCl 1N (0.840 mililitros, 0.840 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante varias horas a temperatura ambiente. La TLC mostró el consumo del material de partida y dos manchas de producto. Solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en dicloro-metano (4 mililitros) y se agregó ácido trifluoro-acético (.25 mililitros, 3.24 milimoles). La TLC mostró una sola mancha del producto. Los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (.224 gramos, 96 por ciento) como un sólido gris. 1H RMN (400 MHz, Acetona- d6) δ ppm 10.74 (br. s., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 4.32 (q, 2 H), 4.05 (t, 2 H), 3.88 (t, 2 H), 1.32 (t, 3 H). LCMS: m/z 204.2 (M-45).

Paso B: 5-[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

El DBU (0.203 mililitros, 1.34 milimoles) se agregó a una solución de 5-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.224 gramos, 0.899 milimoles) y TBDMS-Cl (0.203 gramos, 1.34 milimoles) en tetrahidrofurano (6 mililitros). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida como fue evidente mediante TLC. El tetrahidrofurano se evaporó y el residuo se dividió entre dicloro-metano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó sobre sílice. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.255 gramos, 78 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8.82 (br.

s., 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 1 H), 4.39 (q, 2 H), 4.06 (t, 2 H), 3.95 - 4.02 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H).

Paso C: 3-bromo-5-[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

La NBS (0.137 gramos, 0.771 milimoles) se agregó a 5-[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.255 gramos, 0.701 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y el solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.121 gramos, 39 por ciento) como un sólido oleoso. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8.90 (br. s., 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.02 - 7.07 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 4.43 (q, 2 H), 4.11 (t, 2 H), 4.00 (t, 2 H), 1.43 (t, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.11 (d, 6 H). LC-MS (ES+) m/z 442.2 [M+H].

Paso D: Ácido 3-bromo-5-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxílico

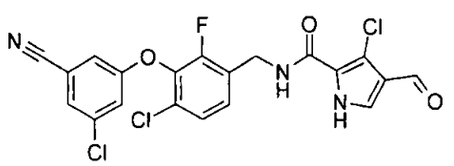
El LiOH (1N en agua, 4 mililitros, 4 milimoles) se agregó a una solución de etilo 3-bromo-5-[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxilato (0.121 gramos, 0.275 milimoles) en tetrahidrofurano (4 mililitros) y metanol (4 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta obtener un residuo y se dividió entre EtOAc y HCl 1 N. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, y se evaporó hasta obtener un sólido crudo para proporcionar el compuesto del título (0.081 gramos, 89 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ

ppm 13.14 - 13.33 (m, 1 H), 11.97 (s, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 3.99 (t, 2 H), 3.71 (q, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 301 [M+H].

Paso E: 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxamida

El HATU (0.061 gramos, 0.161 milimoles) se agregó una solución en dimetil-formamida (2 mililitros) de ácido 3-bromo-5-[(2-hidroxi-etil)-oxi]-1H-indol-2-carboxílico (0.048 gramos, 0.161 milimoles), 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.028 mililitros, 0.161 milimoles). La solución se agitó durante la noche y se dividió entre agua y EtOAc. El orgánico se lavó con solución de Na2CO3 acuosa al 15 por ciento, se secó sobre MgSO4 y se filtró. La evaporación del EtOAc y la trituración en acetona proporcionó el compuesto del título (0.049 gramos, 47 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.91 (s, 1 H), 8.49 (t, 1 H), 7.77 - 7.89 (m, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 7.37 (d, 1 H), 6.96 (ddd, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 4.86 (t, 1 H), 4.62 (d, 2 H), 4.02 (t, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H). LCMS: m/z = 592.2 (M+1).

Ejemplo 171: 3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-formil-1H-pirrol-2-carboxamida



Paso A: 3-cloro-4-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

La DMF (0.579 mililitros, 1.48 milimoles) se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. POCl3 (0.647 mililitros, 6.93 milimoles) se agregó a dimetil-formamida fría y se agitó a 0°C y se formó un sólido. Se agregó dicloro-etano (2 mililitros) al sólido seguido por la adición

de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1.00 gramos, 6.26 milimoles) en dicloroetano (2 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C y se calentó a reflujo hasta que el material de partida ya no fuera evidente mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO3 saturado, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó el EtOAc. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.319 gramos, 27 por ciento), y 3-cloro-5-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.320 gramos, 27 por ciento). 1H RMN (400 MHz, Acetona- d6) δ ppm 11.83 (br. s., 1 H), 9.89 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H). LCMS: m/z = 188.2 (M+1).

Paso B: Ácido 3-cloro-4-formil-1H-pirrol-2-carboxílico

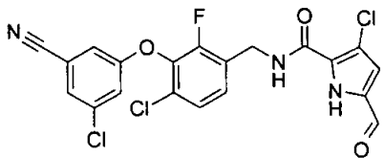
El LiOH (1N en agua, 2 mililitros, 2 milimoles) se agregó a una solución de 3-cloro-4-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.050 gramos, 0.26 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) y metanol (2 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se evaporaron para proporcionar un residuo, el cual se dividió entre EtOAc y HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó hasta obtener un sólido para proporcionar el compuesto del título (0.038 gramos, 83 por ciento) como un producto crudo, el cual se utilizó sin mayor purificación. 1H RMN (400 MHz, Acetona- d6) δ ppm 11.76 (br. s., 1 H), 9.90 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H). LCMS: m/z = 174.2 (M+1).

Paso C: 3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-formil-1H-pirrol-2-carboxamida

El HATU (0.061 gramos, 0.161 milimoles) se agregó a una solución de ácido 3-cloro-4-formil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.028 gramos, 0.161 milimoles), 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-

fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.028 mililitros, 0.161 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc, seguida por el lavado de la capa orgánica con una solución de Na2CO3 al 15 por ciento y se secó sobre MgSO4. El sólido se filtró, y el solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar una película color naranja, la cual se trituró en acetona para proporcionar el compuesto del título (0.014 gramos, 18 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.66 (br. s., 1 H), 9.75 (s, 1 H), 8.27 (t, 1 H), 7.77 - 7.82 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 2 H), 7.44 (t, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 4.54 (d, 2 H). LCMS: m/z = 464.3 (M-1).

Ejemplo 172: 3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-formil-1H-pirrol-2-carboxamida



Paso A: 3-cloro-5-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

La DMF (0.579 mililitros, 1.48 milimoles) se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. POCl3 (0.647 mililitros, 6.93 milimoles), se agregó a la dimetil-formamida fría y se agitó a 0°C y se formó un sólido. Se agregó dicloroetano (2 mililitros) al sólido, seguido por la adición de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1.00 gramos, 6.26 milimoles) en dicloroetano (2 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C y se calentó a reflujo hasta que el material de partida ya no fuera evidente mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO3 saturado, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó el EtOAc. La

purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.320 gramos, 27 por ciento), y 3-cloro-4-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.319 gramos, 27 por ciento). 1H RMN (400 MHz, Acetona- d6) δ ppm 11.95 (br. s., 1 H), 9.72 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H). LCMS: m/z 188.1 (M+1).

Paso B: Ácido 3-cloro-5-formil-1H-pirrol-2-carboxílico

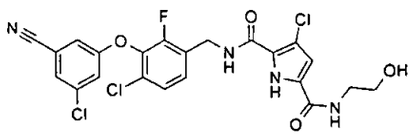
El LiOH (2 mililitros, 2 milimoles) se agregó a una solución de 3-cloro-5-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.050 gramos, 0.26 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) y metanol (2 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se evaporaron y el residuo se dividió entre EtOAc y HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó hasta obtener un sólido para proporcionar el compuesto del título (0.0517 g) como un producto crudo el cual se utilizó sin mayor purificación. 1H RMN (400 MHz, Acetona- d6) δ ppm 11.87 (br. s., 1 H), 9.72 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H). LCMS: m/z 174.2 (M+1).

Paso C: 3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-formil-1H-pirrol-2-carboxamida

El HATU (0.061 gramos, 0.161 milimoles) se agregó a una solución de ácido 3-cloro-5-formil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.028 gramos, 0.161 milimoles), 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.028 mililitros, 0.161 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución de Na2CO3 al 15 por ciento y se secó sobre MgSO4. El sólido se filtró y el solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar una película color naranja, la cual se trituró en acetona para proporcionar el compuesto del título (0.012 gramos, 15 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.88 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 8.53 - 8.71 (m, 1 H), 7.74 - 7.86 (m, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 4.52 (d, 1 H). LCMS: m/z 466.2 (M+1).

Ejemplo 173: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N5-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida



Paso A: 4-cloro-5-[(metiloxi)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxílico ácido

Se disolvió KMnO4 (2.53 gramos, 16.0 milimoles) en acetona y agua y se agregó por goteo durante un periodo de 2 horas a una solución de 3-cloro-5-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1.50 gramos, 8.00 milimoles) en acetona (250 mililitros). Después de agitar durante 4 horas la solución se vertió a una solución de NaHSO3 en HCl 1N. Esta se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO4 y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1.33 gramos, 82 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.15 (br. s., 1 H), 12.75 (br. s., 1 H), 6.78 (d, 1 H), 3.77 (s, 3 H). LCMS: m/z 203.9 (M+1).

Paso B: Metilo 3-cloro-5-(cloro-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxilato

Se agregó cloruro de oxalilo (0.430 mililitros, 4.91 milimoles) a una solución de ácido 4-cloro-5-[(metiloxi)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.500 gramos, 2.45 milimoles) en dicloro-metano (50

mililitros). Se agregó dimetil-formamida (9.51 microlitros, 0.123 milimoles) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se agitó durante la noche. El solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un producto crudo (0.804 g) el cual se utilizó sin mayor purificación. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 11.02 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H).

Paso C: 3-cloro-5-{[(2-hidroxi-etil)-amino]-carbonil}-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

La etanolamina (0.175 mililitros, 2.90 milimoles) se agregó a una solución de 3-cloro-5-(cloro-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.150 gramos, 0.580 milimoles) en tetrahidrofurano y la solución resultante hasta no obtener material de partida como fue evidente mediante TLC. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3EtOAc del 0 al 100 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.082 gramos, 57 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.37 (br. s., 1 H), 8.42 (t, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.75 (t, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.46 (q, 2 H), 3.27 (q, 2 H). LCMS: m/z 245.4 (M-1).

Paso D: Ácido 3-cloro-5-{[(2-hidroxi-etil)-amino]-carbonil}-1H-pirrol-2-carboxílico

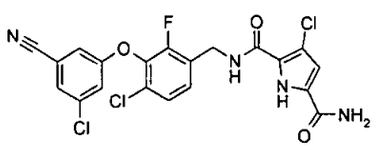
El LiOH (2 mililitros, 2 milimoles) se agregó a una solución de 3-cloro-5-{[(2-hidroxi-etil)-amino]-carbonil}-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.082 gramos, 0.33 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) y metanol (2 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre EtOAc y HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó para proporcionar un sólido muy pequeño. La capa acuosa se evaporó hasta obtener un residuo y las sales extrajeron con metanol. El metanol se evaporó para proporcionar el compuesto

del título (0.042 gramos, 54 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.16 (br. s., 1 H), 8.40 (t, 1 H), 6.61 - 7.10 (m, 1 H), 3.45 (t, 2 H), 3.26 (q, 2 H).

Paso E: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N5-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida

El HATU (0.061 gramos, 0.161 milimoles) se agregó a una solución en dimetil-formamida (2 mililitros) de ácido 3-cloro-5-{[(2-hidroxi-etil)-amino]-carbonil}-1H-pirrol-2-carboxílico (0.037 gramos, 0.161 milimoles), 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.028 mililitros, 0.161 milimoles). Esta solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución de Na2CO3 al 15 por ciento, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó. El residuo se sujetó a cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar un sólido impuro. Una segunda purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.014 gramos, 15 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6) δ ppm 11.00 (br. s., 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.33 - 7.52 (m, 3 H), 6.86 (d, 1 H), 4.71 (d, 1 H), 3.65 (t, 1 H), 3.39 - 3.57 (m, 5 H). LCMS: m/z 525.3 (M+1).

Ejemplo 174: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida



Paso A: 5-(amino-carbonil)-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Se agregó amoníaco (5.8 mililitros, 2.9 milimoles) a una

solución de 3-cloro-5-(cloro-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.15 gramos, 0.58 milimoles) en tetrahidrofurano y la solución resultante se agitó hasta que no se obtuvo material de partida como fue evidente mediante TLC. El solvente se evaporó y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 30 al 100 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.060 gramos, 51 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.29 (br. s., 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H). LCMS: m/z 201.4 (M-1).

Paso B: Ácido 5-(Amino-carbonil)-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico

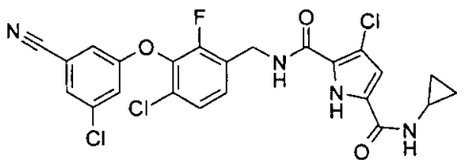
El LiOH (1N en agua, 2 mililitros, 2 milimoles) se agregó a una solución de metilo 5-(amino-carbonil)-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato (0.0602 gramos, 0.297 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) y metanol (2 mililitros) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta obtener un residuo y se dividió con EtOAc y HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y se evaporó hasta obtener un sólido para proporcionar el compuesto del título (0.057 gramos, 77 por ciento) como un sólido bronceado el cual se utilizó sin mayor purificación. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.07 (br. s., 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.43 (br. s., 1 H), 6.57 - 6.89 (m, 1 H).

Paso C: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida

El HATU (0.061 gramos, 0.161 milimoles) se agregó a una solución de ácido 5-(amino-carbonil)-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (0.030 gramos, 0.161 milimoles), 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.028 mililitros, 0.161

milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). Esta solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución de Na2CO3 al 15 por ciento, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.023 gramos, 28 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.08 (br. s., 1 H), 8.48 - 8.74 (m, 1 H), 7.72 - 7.98 (m, 2 H), 7.27 - 7.62 (m, 5 H), 6.83 (d, 1 H), 4.48 (d, 2 H). LCMS: m/z 481.0 (M+1).

Ejemplo 175: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N5-ciclopropil-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida



Paso A: 3-cloro-5-[(ciclopropil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

La ciclopropil-amina (0.166 gramos, 2.90 milimoles) se agregó a una solución de 3-cloro-5-(cloro-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.150 gramos, 0.580 milimoles) en THF, y la solución resultante se agitó hasta que no se obtuvo material de partida como fue evidente mediante TLC. El solvente se evaporó y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 30 al 100 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.099 gramos, 70 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6) δ ppm 10.81 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 6.78 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.79 - 2.92 (m, 1 H), 0.73 (d, 2 H), 0.57 (d, 2 H) LCMS: m/z 243.1 (M+1).

Paso B: Ácido 3-cloro-5-[(ciclopropil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxílico

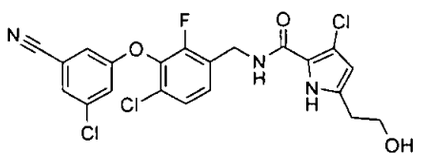
El LiOH (1N en agua, 2 mililitros, 2 milimoles) se agregó a una solución de 3-cloro-5-[(ciclopropil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.0992 gramos, 0.409 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) y metanol (2 mililitros) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta obtener un residuo y se dividió entre EtOAc y HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y se evaporó hasta obtener un sólido para proporcionar el compuesto del título (0.072 gramos, 77 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.08 (s, 1 H), 12.05 (br. s., 1 H), 8.32 (d, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 2.71 - 2.81 (m, 1 H), 0.62 - 0.72 (m, 2 H), 0.42 - 0.53 (m, 2 H). LCMS: m/z 229.2 (M+1).

Paso C: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N5-ciclopropil-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida

El HATU (0.061 gramos, 0.161 milimoles) se agregó a una solución de ácido 3-cloro-5-[(ciclopropil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.037 gramos, 0.161 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.028 mililitros, 0.161 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). Esta solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución de Na2CO3 al 15 por ciento, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó. El residuo se sujetó a cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar un sólido impuro. Una segunda purificación mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) proporcionó el compuesto del título (0.0098

gramos, 11 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.10 - 8.26 (m, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.39 - 7.62 (m, 5 H), 7.33 (d, 1 H), 6.35 (br. s., 1 H), 4.42 (br. s., 2 H), 2.62 - 2.79 (m, 1 H), 0.61 (d, 2 H), 0.45 (br. s., 2 H). LCMS: m/z 521.2 (M+1).

Ejemplo 176: 3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-2-carboxamida



Paso A: 3-cloro-5-etenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Una suspensión de bromuro metil-(trifenil)-fosfonio (3.97 gramos, 11.1 milimoles) en 20 mililitros de tetrahidrofurano se enfrió a -78°C. Se agregó n-Butil-litio (1.6 M en hexanos, 6.93 mililitros, 11.1 milimoles), y la solución amarilla resultante se agitó durante 20 minutos. Se agregó una solución en tetrahidrofurano de 3-cloro-5-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.522 gramos, 2.78 milimoles) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró, y el solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.210 gramos, 40 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6) δ ppm 11.05 (br. s., 1 H), 6.62 (dd, 1 H), 6.42 (d, 1 H), 5.83 (d, 1 H), 5.25 (d, 1 H), 3.79 (s, 3 H). LCMS: m/z = 184.6 (M-1).

Paso B: Ácido 3-cloro-5-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-2-carboxílico

Una solución agitada de 3-cloro-5-etenil-1H-pirrol-2-

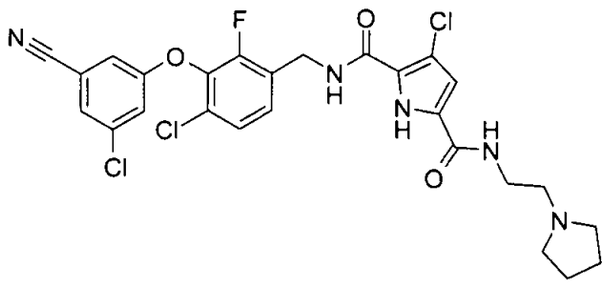
carboxilato de metilo (0.100 gramos, 0.539 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) se trató con 9-BBN (5.39 mililitros, 2.15 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con 1 mililitro de NaOH 1N y 1 mililitro del 30 por ciento/H2O y se agitó. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y una solución de sodio meta-bisulfito. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y se evaporó hasta obtener un residuo. El residuo se absorbió en LiOH 1N (1 mililitro), metanol (1 mililitro) y tetrahidrofurano (1 mililitro) y se calentó hasta que se formó el ácido como se vio en la TLC. La reacción se evaporó, se acidificó y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO4 para proporcionar 3-cloro-5-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.028 gramos, 27 por ciento) como un sólido. LCMS: m/z = 188.0 (M-1).

Paso C: 3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El HATU (0.057 gramos, 0.15 milimoles) se agregó a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.047 gramos, 0.15 milimoles), ácido 3-cloro-5-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-2-carboxílico (0.028 gramos, 0.15 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.026 mililitros, 0.150 milimoles) en dimetil-formamida (2 mililitros). La solución resultante se agitó durante 2 horas, entonces se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y se evaporó hasta obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.0016 gramos, 2 por ciento) como una película. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6) δ ppm 7.60 - 7.68 (m, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 2 H), 7.37 - 7.40 (m, 2 H), 6.03 (d, 1 H), 4.69 (d, 2 H), 3.78 (t, 2 H),

2.82 (t, 2 H). LCMS: m/z = 479.9 (M-1).

Ejemplo 177: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N5-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida



Paso A: 3-cloro-5-({[2-(1-pirrolidinil)-etil]-amino}-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

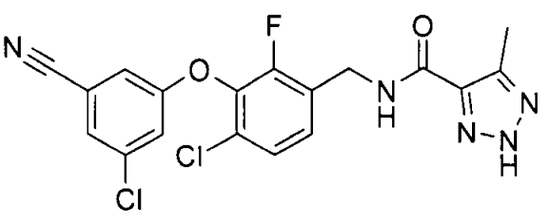
Una solución de 3-cloro-5-(cloro-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.100 gramos, 0.387 milimoles) en 4 mililitros de dicloro-metano se trató con [2-(1-pirrolidinil)-etil]-amina (0.110 gramos, 0.967 milimoles). Después de 1 hora, se agregó NaHCO3 saturado, y la mezcla se agitó. La capa de dicloro-metano se separó, se secó sobre MgSO4 y se evaporó sobre gel de sílice. La purificación se llevó a cabo sobre sílice con metanol del 0 al 10 por ciento en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0.080 gramos, 69 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.38 (t, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.32 (q, 2 H), 2.52 (t, 2 H), 2.45 (br. s., 4 H), 1.65 (br. s., 4 H). LCMS: m/z 298.2 (M-1).

Paso B: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N5-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida

El 3-cloro-5-({[2-(1-pirrolidinil)-etil]-amino}carbonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.080 gramos, 0.268 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano y metanol (2 mililitros de cada uno). Se agregó hidróxido de potasio (2 mililitros, 1N) a la solución y se calentó a 60°C. Después de agitar durante la noche no se observó

reacción. Se agregó LiOH (2 mililitros, 1 N) y la reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta obtener un sólido y se dividió entre EtOAc y HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó hasta obtener un sólido. El sólido se le agregó a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.031 mililitros, 0.241 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). Se agregó HATU (0.092 gramos, 0.241 milimoles) a la mezcla y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con Na2CO3 al 15 por ciento, se secó sobre MgSO4 y se evaporó. Purificación se llevó a cabo mediante HPLC en fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.008 gramos, 9 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6) δ ppm 7.81 - 7.95 (m, 2 H), 7.64 (t, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 4.72 (d, 2 H), 3.51 (q, 2 H), 2.72 - 2.78 (m, 2 H), 2.59 - 2.69 (m, 4 H), 1.71 - 1.80 (m, 4 H). LCMS: m/z 577.9 (M+1).

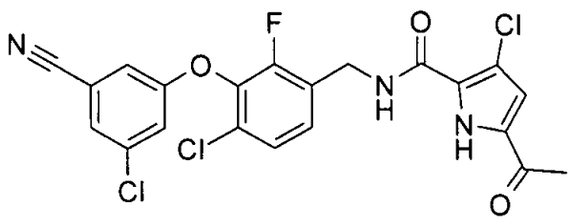
Ejemplo 178: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Se agregó HATU (0.092 gramos, 0.241 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-

benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles), ácido 5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0.022 gramos, 0.177 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.042 mililitros, 0.241 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La solución resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y se evaporó hasta obtener un residuo. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.0191 gramos, 28 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.51 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 4.36 (d, 2 H), 2.15 (s, 3 H). LCMS: m/z 420.0 (M+1).

Ejemplo 179: 5-acetil-3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida



Paso A: 5-acetil-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Una solución de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (.100 gramos, 0.627 milimoles) en DCE (3 mililitros) se agregó a una suspensión de SnCl2 (0.238 gramos, 1.25 milimoles) y 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (.100 gramos, 0.627 milimoles) en DCE (3 mililitros) a 0°C. La reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C, y entonces se calienta a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y EtOAc, y la capa orgánica se separó, entonces se lavó con hidróxido de sodio 1N, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó hasta obtener un residuo. La purificación se llevó a cabo sobre sílice con EtOAc y hexanos para proporcionar el compuesto

del título (0.034 gramos, 26 por ciento) como un sólido, junto con 4-acetil-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.047 gramos, 37 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.90 (br. s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H). LCMS: m/z 200.0 (M-1).

Paso B: Ácido 5-acetil-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico

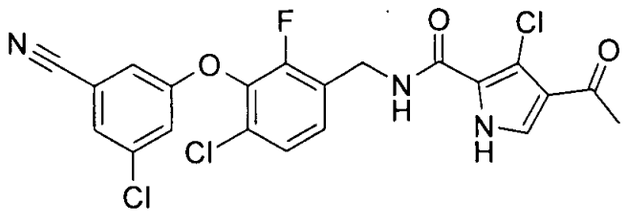
El 5-acetil-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.034 gramos, 0.169 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mililitro), metanol (1 mililitro) y LiOH 1N (1 mililitro). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó. La mezcla de reacción se evaporó y la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.030 gramos, 76 por ciento) como un producto impuro, el cual se utilizó sin mayor purificación. LCMS: m/z 186.0 (M-1).

Paso C: 5-acetil-3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida

Se agregó HATU (0.092 gramos, 0.241 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles), ácido 5-acetil-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (0.030 gramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.042 mililitros, 0.241 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La solución resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y se evaporó hasta obtener un residuo. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.0127 gramos, 16 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 3.29 (s, 3 H) 4.48 (d, J=5.36 Hz, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.36 - 7.56 (m, 4 H) 7.80 (s, 1 H) 8.71 (t,

J=5.22 Hz, 1 H) 12.31 (br. s, 1 H). LCMS: m/z 477.9 (M-1).

Ejemplo 180: 4-acetil-3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida



Paso A: 4-acetil-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Una solución de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.100 gramos, 0.627 milimoles) en DCE (3 mililitros) se agregó a una suspensión de SnCl2 (0.238 gramos, 1.25 milimoles) y 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.100 gramos, 0.627 milimoles) en DCE (3 mililitros) a 0°C. La reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C, entonces se calienta a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con hidróxido de sodio 1N, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se evaporó hasta obtener un residuo. La purificación se llevó a cabo sobre sílice con EtOAc y hexanos para proporcionar el compuesto del título (0.034 gramos, 26 por ciento) como un sólido, junto con 4-acetil-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.047 gramos, 37 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10.19 (br. s, 1 H), 7.34 - 7.84 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H). LCMS: m/z 200.0 (M-1).

Paso B: Ácido 4-acetil-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico

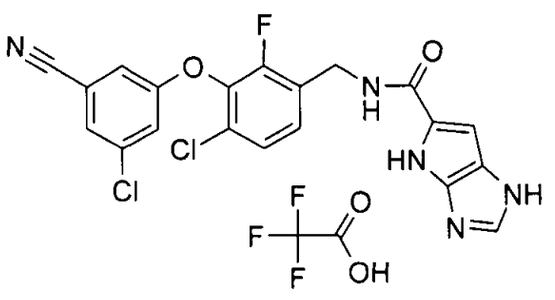
El 5-acetil-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.034 gramos, 0.169 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mililitro), metanol (1 mililitro) y LiOH 1N (1 mililitro). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó. La mezcla de reacción se

evaporó y la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.033 gramos, 67 por ciento) como un producto impuro, el cual se utilizó sin mayor purificación. LCMS: m/z 187.9 (M+1).

Paso C: 4-acetil-3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida

Se agregó HATU (0.092 gramos, 0.241 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles), ácido 4-acetil-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (0.030 gramos, 0.161 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.042 mililitros, 0.241 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La solución resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y se evaporó hasta obtener un residuo. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.0065 gramos, 7 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona-d6) δppm ppm 11.46 (br. s, 1 H), 7.88 (br. s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.36 - 7.50 (m, 4 H), 4.73 (d, 2 H), 2.41 (s, 3 H). LCMS: m/z 480.0 (M+1).

Ejemplo 181: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1,4-dihidro-pirrolo-[2,3-d]-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1,4-dihidro-

pirrolo-[2,3-d]-imidazol-5-carboxilato de etilo

El 1H-imidazol-4-carbaldehído (1.05 gramos, 10.9 milimoles) se agregó en porciones a una suspensión agitada de NaH (0.437 gramos, 10.9 milimoles) en 15 mililitros de N,N-dimetil-formamida. Después de 1 hora, se agregó por goteo una solución de SEM-Cl (1.93 mililitros, 10.9 milimoles) en 3 mililitros de dimetil-formamida durante 10 minutos. La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y se evaporó hasta obtener un aceite amarillo. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4EtOAc del 0 al 100 por ciento/hexanos) para proporcionar el imidazol-carbaldehído protegido por SEM (1.8 gramos, 7.9 milimoles) como una mezcla de regioisómeros. La mezcla se disolvió en 5 mililitros de etanol, y se agregó azidoacetato (7.8 gramos, 15.1 milimoles). Esta solución se agregó a una solución de etóxido de sodio (8.91 mililitros, 23.86 milimoles) a – 20°C. Después de que se completó la adición, la solución se agitó a -10°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter (100 mililitros, 2 veces). Los extractos se combinaron, se secaron sobre MgSO4, se filtraron, y se evaporaron hasta obtener un aceite. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar (1.111 gramos, 41 por ciento de rendimiento) de un aceite amarillo. El aceite se disolvió en xilenos y se calentó a reflujo durante 3 horas. El solvente se evaporó al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos). Las fracciones recolectadas contenían múltiples productos y se combinaron. Se llevó a cabo una segunda purificación mediante

HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.088 gramos, 3 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10.80 (d, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 5.71 (s, 2 H), 4.38 (q, 2 H), 3.41 - 3.84 (m, 2 H), 1.39 (t, 3 H), 0.83 - 1.11 (m, 2 H), -0.03 (s, 9 H).

Paso B: Ácido 1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1,4-dihidro-pirrolo-[2,3-d]-imidazol-5-carboxílico

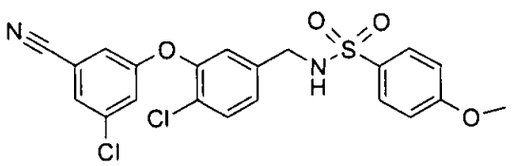
El 1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1,4-dihidro-pirrolo-[2,3-d]-imidazol-5-carboxilato de etilo (0.088 gramos, 0.284 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano y metanol. Se agregó LiOH (1 mililitro, 1 milimol) a la solución, y la reacción se calentó a 60°C. Cuando ya no fue evidente el material de partida mediante TLC, la reacción se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0.123 gramos, 77 por ciento) como un sólido blanco. Éste se utilizó sin mayor purificación. LCMS: m/z = 280.0 (M-1).

Paso B: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1,4-dihidro-pirrolo-[2,3-d]-imidazol-5-carboxamida

Se agregó HATU (0.092 gramos, 0.241 milimoles) a una solución de di-isopropil-etil-amina (0.042 mililitros, 0.241 milimoles), 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.161 milimoles) y ácido 1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1,4-dihidro-pirrolo-[2,3-d]-imidazol-5-carboxílico (0.045 gramos, 0.161 milimoles) disuelto en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La solución resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4 y se evaporó hasta obtener un residuo. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar un residuo, el

cual se disolvió en dicloro-metano y ácido trifluoro-acético. Éste se agitó hasta que la LCMS mostró la remoción completa del grupo SEM. El solvente y el ácido se evaporaron, y el sólido resultante se lavó con dicloro-metano y acetona para proporcionar el compuesto del título (0.0052 gramos, 6 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.65 (s, 1 H), 7.55 (t, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.27 (t, 1 H), 7.20 (dd, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H). 19F RMN (376 MHz, CD3OD) δ ppm -77.52 (s, 3 F), -133.01 (s, 1 F). LCMS: m/z = 442.0 (M-1).

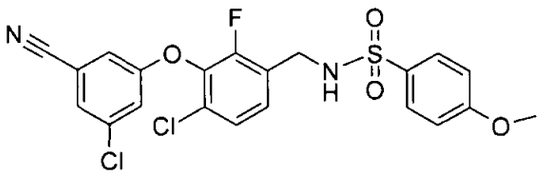
Ejemplo 182: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-4-(metiloxi)-bencen-sulfonamida



Una solución del 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.025 gramos, 0.085 milimoles), cloruro de 4-(metiloxi)-bencen-sulfonilo, (0.025 gramos, 0.13 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.05 mililitros, 0.25 milimoles) en CH2Cl2 (2 mililitros) se agitó durante la noche. El solvente se concentró y la purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua/acetonitrilo/ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron y se agregaron EtOAc (25 mililitros) y NaHCO3 saturado (10 mililitros). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-4-(metiloxi)-bencen-sulfonamida (0.030 gramos, 75 por ciento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.03 (t, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.66 (d, 2 H), 7.51 (d, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 6.99 - 7.10 (m, 3 H), 3.96 (d, 2 H), 3.78 (s, 3 H). MS: m/z

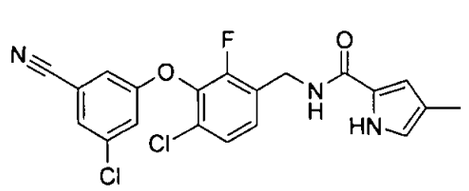
485 (M+23).

Ejemplo 183: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(metiloxi)-bencen-sulfonamida



Una solución del 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.030 gramos, 0.096 milimoles), cloruro de 4-(metiloxi)-bencen-sulfonilo (0.034 gramos, 0.145 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.145 milimoles) en CH2Cl2 (2 mililitros) se agitó durante la noche. El solvente se concentró y la purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua/acetonitrilo/ ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron, y se agregaron EtOAc (25 mililitros) y NaHCO3 saturado (10 mililitros). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(metiloxi)-bencen-sulfonamida (0.020 gramos, 43 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.12 (s, 1 H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (m, 2 H), 7.23 - 7.48 (m, 4 H), 7.05 (m, 2 H), 4.00 (d, 2 H), 3.80 (s, 3 H). MS: m/z 481.1 (M+1).

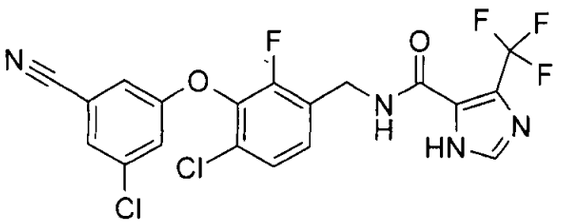
Ejemplo 184: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



A una solución de 4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.022 gramos, 0.144 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5

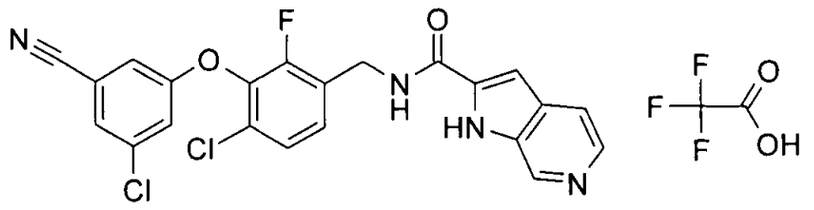
mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.034 gramos, 1.44 milimoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (5 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío, para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.034 gramos, 0.145 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.145 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.030 gramos, 0.096 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAC. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (0.012 gramos, 20 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.12 (br. s, 1 H) 8.42 (t, J=5.40 Hz, 1 H) 7.79 (d, 1 H) 7.49 (d, 1 H) 7.43 - 7.47 (m, 2 H) 7.31 (t, 1 H) 6.61 (d, 2 H) 4.44 (d, 2 H) 1.99 (s, 3 H). MS: m/z 418.2 (M+1).

Ejemplo 185: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-2-carboxamida



A una solución del 4-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0.030 gramos, 0.144 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.034 gramos, 1.44 milimoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (5 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.050 gramos, 0.144 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.144 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.030 gramos, 0.144 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAC. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.009 gramos, 13 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.74 - 8.91 (m, 1 H) 7.86 - 8.02 (m, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.48 (s, 2 H) 7.44 (s, 1 H) 7.30 - 7.42 (m, 1 H) 4.47 (d, 2 H). MS: m/z 473.2 (M+1).

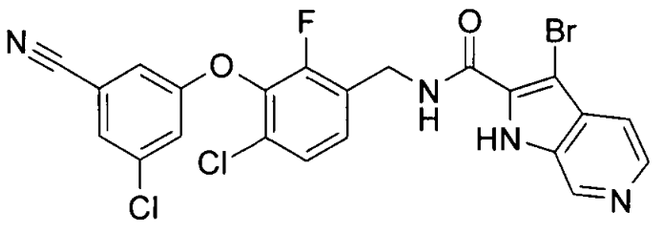
Ejemplo 186: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-2-carboxamida



A una solución del 1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-2-carboxilato de etilo (0.025 gramos, 0.131 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.031 gramos, 1.31 milimoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (5 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.050 gramos, 0.144 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.050 mililitros, 0.26 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.040 gramos, 0.128 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAC. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-2-carboxamida (0.002 gramos, 2.6 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.64 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 8.30 (d, 1 H) 8.21 (d, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.46 - 7.54 (m, 4 H) 7.42 (t, 1 H) 6.51 (br. s, 2 H) 4.61 (br. s, 2 H). MS: m/z 455.3 (M+1).

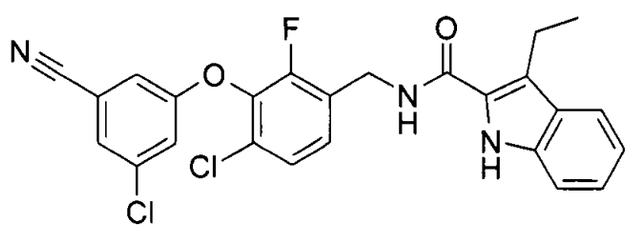
Ejemplo 187: 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-2-

carboxamida



A una solución del ácido 3-bromo-1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-2-carboxílico (0.019 gramos, 0.079 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1.0 mililitros) se le agregaron HATU (0.045 gramos, 0.011 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.021 mililitros, 0.011 milimoles), y 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.037 gramos, 0.011 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAC. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-2-carboxamida (0.008 gramos, 19 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.76 - 8.88 (m, 2 H) 8.17 - 8.27 (m, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.48 (d, 5 H) 4.60 (d, 2 H). MS: m/z 533.2 (M+1).

Ejemplo 188: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-etil-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: 3-etil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una solución de fenil-hidrazina (1.0 gramos, 6.92 milimoles) en etanol absoluto (50 mililitros) se puso en un baño de aceite a 60°C y se conectó un condensador de reflujo. Se agregó por goteo

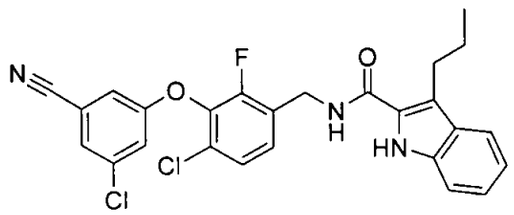
2-oxopentanoato de etilo (1.0 gramos, 6.94 milimoles) (preparado de acuerdo con Singh, J; Kissick, T. P.; Mueller, R. H. Organic Preparations and Procedures International (1989), 21(4), 501-4.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se concentró. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (hexanos:EtOAc) para proporcionar el 3-etil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.625 gramos, 41 por ciento) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.45 (s, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.25 (t, 1 H) 7.05 (t, 1 H) 4.34 (q, 2 H) 3.05 (q, 2 H) 1.35 (t, 3 H) 1.19 (t, 3 H). MS: m/z 218.0 (M+1).

Paso B: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-etil-1H-indol-2-carboxamida

A una solución del 3-etil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.025 gramos, 0.108 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.026 gramos, 1.08 milimoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (5 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.050 gramos, 0.131 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.131 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.033 gramos, 0.131 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron

con EtOAC. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-etil-1H-indol-2-carboxamida (0.021 gramos, 40 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.14 (s, 1 H) 8.46 (t, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 7.44 - 7.50 (m, 2 H) 7.38 (d, 1 H) 7.20 (t, 1 H) 7.05 (t, 1 H) 4.57 (d, 2 H) 3.02 (q, 2 H) 1.15 (t, 3 H). MS: m/z 482.3 (M+1).

Ejemplo 189: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-propil-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: 3-propil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

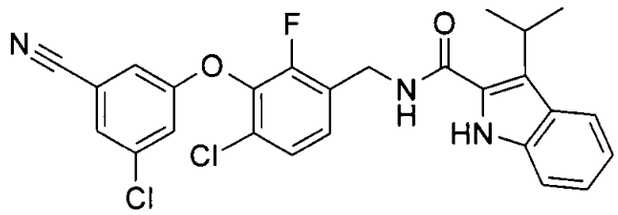
Una solución de fenil-hidrazina (1.0 gramos, 6.92 milimoles) en etanol absoluto (50 mililitros) se puso en un baño de aceite a 60°C y se conectó un condensador de reflujo. Se agregó por goteo el 2-oxohexanoato de etilo (1.0 gramos, 6.33 milimoles) (preparado de acuerdo con Singh, J; Kissick, T. P.; Mueller, R. H. Organic Preparations and Procedures International (1989), 21(4), 501-4.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 18 horas. Se agregaron agua (25 mililitros) y EtOAc (25 mililitros) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 mililitros, 2 veces), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. La trituración del material crudo (9:1 hexanos/EtOAc) proporcionó el 3-propil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.850 gramos, 58 por ciento) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.46 (s, 1 H) 7.65 (d, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.25 (d, 1 H) 7.04 (t, 1 H) 4.33 (q, 2 H) 3.02 (t, 2 H) 1.56 - 1.67 (m, 2 H) 1.35 (t, 3 H)

0.91 (t, 3 H). MS: m/z 232.0 (M+1).

Paso B: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-propil-1H-indol-2-carboxamida

A una solución del 3-propil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.025 gramos, 0.108 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.026 gramos, 1.08 milimoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (5 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.050 gramos, 0.131 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.131 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.033 gramos, 0.131 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAC. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-propil-1H-indol-2-carboxamida (0.021 gramos, 40 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.18 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 7.86 (d, 1 H) 7.63 (d, 1 H) 7.55 (d, 2 H) 7.46 - 7.52 (m, 2 H) 7.41 (d, 1 H) 7.22 (t, 1 H) 7.06 (t, 1 H) 4.60 (d, 2 H) 3.02 (t, 2 H) 1.56 - 1.63 (m, 2 H) 0.87 (t, 3 H). MS: m/z 496.3 (M+1).

Ejemplo 190: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-(1-metil-etil)-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: 3-(1-metil-etil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

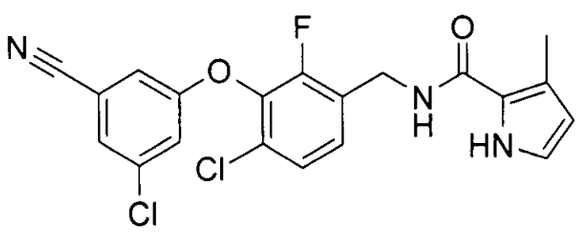
Una solución de fenil-hidrazina (1.0 gramos, 6.92 milimoles) en etanol absoluto (50 mililitros) se puso en un baño de aceite a 60°C y se conectó un condensador de reflujo. Se agregó por goteo 4-metil-2-oxo-pentanoato de etilo (1.0 gramos, 6.33 milimoles) (preparado de acuerdo con Singh, J; Kissick, T. P.; Mueller, R. H. Organic Preparations and Procedures International (1989), 21(4), 501-4). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 18 horas. Se agregaron agua (25 mililitros) y EtOAc (25 mililitros) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 mililitros, 2 veces), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) y RPHPLC. La neutralización y extracción de las fracciones deseadas con EtOAc proporcionó el 3-propil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.250 g) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.39 (s, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 7.22 (t, 1 H) 7.01 (t, 1 H) 4.33 (q, 2 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 1.39 (d, 6 H) 1.35 (t, 3 H). MS: m/z 232.0 (M+1).

Paso B: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-(1-metil-etil)-1H-indol-2-carboxamida

A una solución del 3-(1-metil-etil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.025 gramos, 0.108 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.026 gramos, 1.08 milimoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se

extrajo con EtOAc (5 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.050 gramos, 0.131 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.131 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.033 gramos, 0.131 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAC. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-(1-metil-etil)-1H-indol-2-carboxamida (0.021 gramos, 40 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.11 (s, 1 H) 8.53 (br. s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.41 - 7.49 (m, 2 H) 7.36 (d, 1 H) 7.15 (t, 1 H) 6.97 (t, 1 H) 4.52 (d, 2 H) 3.87 - 3.97 (m, 1 H) 1.33 (d, 6 H). MS: m/z 496.3 (M+1).

Ejemplo 191: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



Paso A: 3-hidroxi-3-metil-1-[(4-metil-fenil)-sulfonil]-prolinato de etilo

A una solución de 3-buten-2-ona (4.75 mililitros, 58.3 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros) se le agregaron N-[(4-metil-fenil)-sulfonil]-glicinate de etilo (15.0 gramos, 58.3 milimoles) y DBU (19.0 mililitros, 128.3 milimoles). La mezcla se

agitó durante la noche. Se agregaron agua (50 mililitros), dietil-éter (100 mililitros) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mililitros), y se agitó. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con dietil-éter (100 mililitros). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido cítrico acuoso al 5 por ciento (50 mililitros), agua (50 mililitros) y NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar una mezcla diaestereomérica del 3-hidroxi-3-metil-1-[(4-metil-fenil)-sulfonil]-prolinato de etilo (0.053 gramos, 60 por ciento) como un aceite. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.63 - 7.77 (m, 2 H) 7.28 (t, 2 H) 4.09 - 4.24 (m, 1 H) 3.97 - 4.03 (m, 1 H) 3.68 - 3.75 (m, 1 H) 3.50 - 3.64 (m, 1 H) 3.31 - 3.43 (m, 1 H) 2.35 - 2.43 (m, 3 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 1.82 (dt, 1 H) 1.71 (dt, 1 H) 1.20 - 1.29 (m, 5 H). MS: m/z 326.0 (M-1).

Paso B: 3-cloro-3-metil-1-[(4-metil-fenil)-sulfonil]-prolinato de etilo

Se agregó por goteo oxicloruro de fósforo (11 mililitros, 118 milimoles) a una solución de 3-hidroxi-3-metil-1-[(4-metil-fenil)-sulfonil]-prolinato de etilo (15.0 gramos, 45.8 milimoles) en piridina (100 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 36 horas, se vertió sobre hielo (200 mililitros) y se extrajo con dietil-éter (100 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl helado al 5 por ciento (100 mililitros), agua (50 mililitros), bicarbonato de sodio saturado (100 mililitros) y NaCl saturado (50 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar una mezcla diaestereomérica de 3-cloro-3-metil-1-[(4-metil-fenil)-sulfonil]-prolinato de etilo (15.0 gramos, 95 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ ppm 7.69 - 7.83 (m, 2 H) 7.31 (d, 2 H) 5.38 - 5.53 (m, 1 H) 4.96 - 5.26 (m, 1 H) 4.51 - 4.92 (m, 1 H) 4.11 - 4.31 (m, 4 H) 4.02 - 4.12 (m, 1 H) 3.60 (td, 1 H)

3.34 (dt, 1 H) 2.62 - 2.80 (m, 1 H) 2.26 - 2.50 (m, 3 H) 1.19 - 1.33 (m, 2 H). MS: m/z 346.1 (M+1).

Paso C: 3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

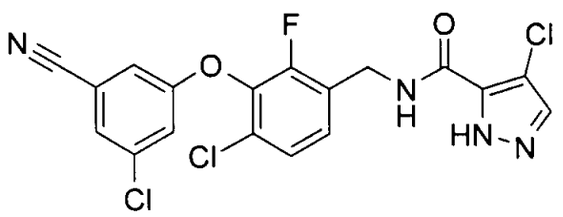
El DBU (15.0 mililitros, 100 milimoles) se agregó por goteo a una solución de 3-cloro-3-metil-1-[(4-metil-fenil)-sulfonil]-prolinato de etilo (15 gramos, 43 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron dietil-éter (100 mililitros) y HCl helado al 5 por ciento (100 mililitros), y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó nuevamente con HCl helado al 5 por ciento (100 mililitros) y agua (50 mililitros), seguida por bicarbonato de sodio saturado (100 mililitros) y NaCl saturado (50 mililitros). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar el 3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (5.6 gramos, 84 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.42 (br. s, 1 H) 6.84 (t, 1 H) 6.00 (t, 1 H) 4.21 (q, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 1.28 (t, 3 H). MS: m/z 153.9 (M+1).

Paso D: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

A una solución del 3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.025 gramos, 0.163 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.040 gramos, 1.63 milimoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (15 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.075 gramos, 0.196 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.035 mililitros, 0.196 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-

fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.163 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAC. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (0.023 gramos, 34 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.04 (br. s, 1 H) 7.80 (d, 2 H) 7.43 - 7.50 (m, 3 H) 7.37 (d, 1 H) 6.76 (br. s, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.47 (d, 2 H) 2.23 (s, 3 H). MS: m/z 418.2 (M+1).

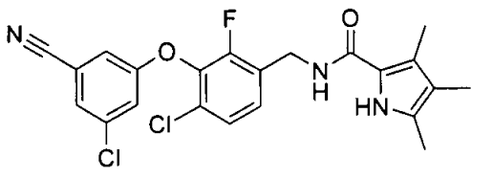
Ejemplo 192: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida



A una solución del ácido 4-cloro-1H-pirazol-5-carboxílico (0.025 gramos, 0.170 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1.0 mililitros) se le agregaron HATU (0.077 gramos, 0.205 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.035 mililitros, 0.205 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.064 gramos, 0.205 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAC. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (0.060 gramos, 80 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN

(400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 13.61 (br. s, 1 H) 8.83 (t, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.46 - 7.54 (m, 3 H) 7.35 (t, 1 H) 4.47 (d, 2 H). MS: m/z 441.0 (M+1).

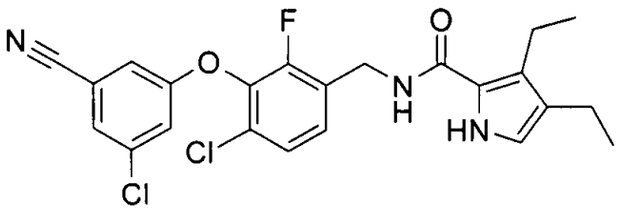
Ejemplo 193: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,4,5-trimetil-1H-pirrol-2-carboxamida



A una solución de 3,4,5-trimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.020 gramos, 0.110 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.025 gramos, 1.10 milimoles) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.050 gramos, 0.132 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.132 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.040 gramos, 0.132 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,4,5-trimetil-1H-pirrol-2-carboxamida (0.0035 gramos, 7 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10.63 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.71 (t, 1 H) 7.43 - 7.53 (m, 3 H) 7.37 (t, 1 H) 4.47 (d, 2

H) 2.15 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.82 (s, 3 H). MS: m/z 446.1 (M+1).

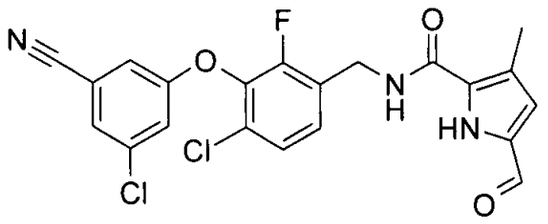
Ejemplo 194: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,4-dietil-1H-pirrol-2-carboxamida



A una solución del 3,4-dietil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.020 gramos, 0.102 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.025 gramos, 1.10 milimoles) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.045 gramos, 0.123 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.020 mililitros, 0.123 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.038 gramos, 0.123 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,4-dietil-1H-pirrol-2-carboxamida (0.010 gramos, 21 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 10.87 (br. s, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 3 H) 7.38 (t, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 4.48 (d, 2 H) 2.68 (q, 2 H) 2.35 (q, 2 H) 1.11 (t, 3 H) 1.01

(t, 3 H). MS: m/z 460.1 (M+1).

Ejemplo 195: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



Paso A: 5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Un matraz con dimetil-formamida (0.556 mililitros, 7.19 milimoles) se enfrió a 0°C bajo nitrógeno, y se agregó por goteo oxicloruro de fósforo (0.655 mililitros, 7.19 milimoles) durante 15 minutos. La solución se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con dicloroetano (3 mililitros). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le agregó por goteo 3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1.0 gramos, 6.53 milimoles) disuelto en dicloroetano (5 mililitros) durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se colocó en un baño de aceite a aproximadamente 90°C y se calentó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos adicionales, entonces se enfrió a 0°C, y se agregó una solución acuosa de acetato de sodio (5 gramos en 6 mililitros). Se agregó cloruro de metileno (20 mililitros), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (10 mililitros, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. La recristalización a partir de etanol proporcionó (0.40 gramos) de un sólido blanco. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar el 5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.60 gramos en total, 51 por ciento) y el 4-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.065

gramos, 5.5 por ciento) como sólidos blancos.

5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.64 (br. s, 1 H) 9.66 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 4.29 (q, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 1.32 (t, 3 H). MS: m/z 182.3 (M+1).

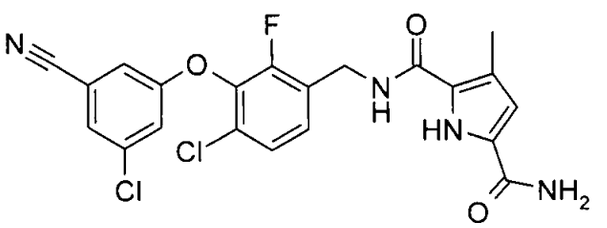
4-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.28 (br. s, 1 H) 9.80 (s, 1 H) 7.68 (d, 1 H) 4.25 (q, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 1.28 (t, 3 H). MS: m/z 182.3 (M+1).

Paso B: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

A una solución del 5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.02 gramos, 0.11 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.025 gramos, 1.04 milimoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.050 gramos, 0.131 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.131 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.040 gramos, 0.128 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-formil-3-metil-

1H-pirrol-2-carboxamida (0.026 gramos, 34 por ciento) como un sólido blanco, una porción de la cual se volvió a cristalizar a partir de metanol. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.17 (br. s, 1 H) 9.55 (s, 1 H) 8.63 (t, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.38 - 7.55 (m, 4 H) 6.85 (s, 1 H) 4.52 (d, 2 H) 2.25 - 2.34 (m, 3 H). MS: m/z 446.0 (M+1).

Ejemplo 196: N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida



Paso A: Ácido 5-[(etiloxi)-carbonil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

A una solución del 5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.25 gramos, 1.38 milimoles) en t-BuOH (50 mililitros) se le agregó 2-metil-buteno como una solución 2M (24 mililitros, 48.3 milimoles). En un matraz separado, el monohidrato de fosfato diácido de sodio (1.3 gramos, 9.42 milimoles) y clorito de sodio (1.1 gramos, 12.2 milimoles) se disolvieron en agua (30 mililitros). La solución acuosa se agregó a la mezcla de reacción alcohólica por goteo, y se agitó durante 3 horas. La solución se acidificó con HCl acuoso 1N a un pH de aproximadamente 4, y se agregó EtOAc (100 mililitros). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 mililitros, 5 veces), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se redujo el volumen (aproximadamente 50 mililitros). Se agregó acetato de etilo (100 mililitros) y la solución se extrajo con bicarbonato de sodio saturado (25 mililitros, 5 veces), las capas acuosas se combinaron, se acidificaron con HCl 1N a un pH de aproximadamente 4 a 5, se saturaron con NaCl, y se extrajeron

con EtOAc (25 mililitros, 5 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar el ácido 5-[(etiloxi)-carbonil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.196 gramos, 72 por ciento) como un sólido blanco, junto con el ácido 3-cloro-5-[(etiloxi)-carbonil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico.

Ácido 5-[(etiloxi)-carbonil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.87 (br. s, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 4.14 - 4.24 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 1.25 (t, 3 H). MS: m/z 196.2 (M-1).

Ácido 3-cloro-5-[(etiloxi)carbonil]4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.32 (br. s, 1 H) 4.24 (q, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 1.28 (t, 3 H). MS: m/z 232.1 (M-1).

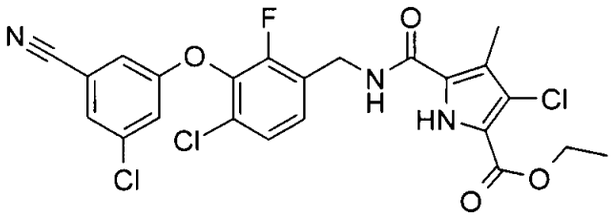
Paso B: 5-(amino-carbonil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución del ácido 5-[(etiloxi)-carbonil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.040 gramos, 0.203 milimoles) en cloruro de metileno (1 mililitro) se le agregó cloruro de oxalilo (0.020 mililitros, 0.223 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida, se agregó dimetil-formamida (1 mililitro), y se burbujeó gas de amoníaco a través de la solución durante 5 minutos. La reacción se selló con un septo de hule y se agitó durante 10 minutos. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se recolectaron y se liofilizaron para proporcionar el 5-(amino-carbonil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.010 gramos, 25 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 11.53 (br. s, 1 H) 7.76 (br. s, 1 H) 7.29 (br. s, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 4.24 (d, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 1.30 (t, 3 H). MS: m/z 197.5 (M+1).

Paso C: N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida

A una solución del 5-(amino-carbonil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.010 gramos, 0.051 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.012 gramos, 0.50 milimoles) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (15 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.024 gramos, 0.063 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.012 mililitros, 0.063 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.019 gramos, 0.063 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida (0.005 gramos, 21 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.54 (br. s, 1 H) 8.61 (t, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 7.71 (br. s, 1 H) 7.44 - 7.56 (m, 3 H) 7.41 (t, 1 H) 7.21 (br. s, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 4.48 (d, 2 H) 2.26 (s, 3 H). MS: m/z 461.0 (M+1).

Ejemplo 197: 3-cloro-5-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo



Paso A: 5-formil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Un matraz con dimetil-formamida (0.556 mililitros, 7.19 milimoles) se enfrió a 0°C bajo nitrógeno, y se le agregó por goteo oxicloruro de fósforo (0.655 mililitros, 7.19 milimoles) durante 15 minutos. La solución se calentó a temperatura ambiente y se disolvió en dicloroetano (3 mililitros). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le agregó por goteo el 4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1.0 gramos, 6.53 milimoles) disuelto en dicloroetano (5 mililitros) durante 45 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se colocó en un baño de aceite a aproximadamente 90°C y se calentó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos adicionales, entonces se enfrió a 0°C y se le agregó una solución acuosa de acetato de sodio (1 gramos en 5 mililitros). Se agregó cloruro de metileno (20 mililitros) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (25 mililitros, 3 veces), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (25 mililitros, 3 veces), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. La recristalización a partir de acetato de etilo proporcionó (0.40 gramos) de un sólido blanco. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar el 5-formil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.60 gramos total, 51 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.6 (br. s,1 H). 9.79 (s, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 4.28 (q, 2 H) 2.29 (s, 3 H)

1.29 (t, 3 H) -2.31 (br. s, 1 H). MS: m/z 180.5 (M-1).

Paso B: Ácido 4-cloro-5-[(etiloxi)-carbonil]-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

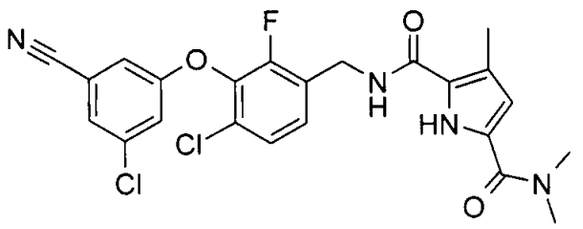
A una solución del 5-formil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.40 gramos, 2.21 milimoles) en t-BuOH (25 mililitros) se le agregó 2-metil-buteno como una solución 2M (38 mililitros, 76.0 milimoles). En un matraz separado, el monohidrato de fosfato diácido de sodio (2.1 gramos, 15.2 milimoles) y clorito de sodio (1.8 gramos, 19.9 milimoles) se disolvieron en agua (25 mililitros). La solución acuosa se agregó por goteo a la mezcla de reacción alcohólica y se agitó durante 3 horas. Se agregaron monohidrato de fosfato diácido de sodio (1.05 gramos, 7.73 milimoles) y clorito de sodio (0.9 gramos, 9.95 milimoles) adicionales disueltos en agua (10 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales. La solución se acidificó con HCl acuoso al 5 por ciento a un pH de aproximadamente 4, y se extrajo con EtOAc (25 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía en columna dos veces proporcionó el ácido 4-cloro-5-[(etiloxi)-carbonil]-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.10 gramos, 20 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.32 (br. s, 1 H) 4.24 (q, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 1.28 (t, 3 H). MS: m/z 232.1 (M+1).

Paso C: 3-cloro-5-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución del ácido 4-cloro-5-[(etiloxi)-carbonil]-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.10 gramos, 0.507 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se le agregaron HATU (0.192 gramos, 0.507 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.090 mililitros, 0.507 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-

cloro-benzonitrilo (0.157 gramos, 0.507 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc (15 mililitros, 3 veces). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el 3-cloro-5-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.075 gramos, 28 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.18 (s, 1 H) 8.79 (t, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.48 (d, 1 H) 7.43 (t, 1 H) 4.51 (d, 2 H) 4.31 (q, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 1.31 (t, 3 H). MS: m/z 523.9 (M+1).

Ejemplo 198: N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N5,N5,3-trimetil-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida



Paso A: 5-[(dimetil-amino)carbonil]-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución del ácido 5-[(etiloxi)-carbonil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.160 gramos, 0.812 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (4 mililitros) se le agregó di-isopropil-etil-amina (0.140 mililitros, 0.790 milimoles). La mezcla de reacción se agitó y la solución se dividió en cuatro porciones iguales, una de las cuales se agregó a un frasco de vidrio con una barra de agitación. Al frasco se le agregó una solución 2M de dimetil-amina en tetrahidrofurano (0.10 mililitros, 0.2 milimoles) y HATU (0.075 gramos, 0.197 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-

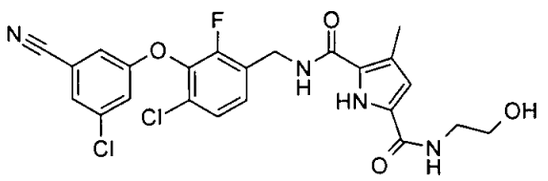
HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se recolectaron y se liofilizaron para proporcionar el 5-[(dimetil-amino)carbonil]-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.010 gramos, 22 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.45 (br. s, 1 H) 6.37 (d, 1 H) 4.22 (q, 2 H) 3.10 (br. s, 3 H) 2.97 (br. s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 1.28 (t, 3 H). MS: m/z 225.5 (M+1).

Paso B: N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N5,N5,3-trimetil-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida

A una solución del 5-[(dimetil-amino)carbonil]-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.010 gramos, 0.045 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.012 gramos, 0.45 milimoles) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.020 gramos, 0.053 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.010 mililitros, 0.033 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.017 gramos, 0.053 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N5,N5,3-trimetil-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida (0.010 gramos, 46 por ciento) como un sólido

blanco amorfo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.48 (br. s, 1 H) 8.60 - 8.76 (t, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.48 (m, 3 H) 7.39 (d, 1 H) 6.43 (s, 1 H) 4.45 (d, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 3.13 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H). MS: m/z 489.0 (M+1).

Ejemplo 199: N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N5-(2-hidroxi-etil)-3-metil-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida



Paso A: 5-{[(2-hidroxi-etil)-amino]-carbonil}-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución del ácido 5-[(etiloxi)-carbonil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.160 gramos, 0.812 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (4 mililitros) se le agregó di-isopropil-etil-amina (0.140 mililitros, 0.790 milimoles). La mezcla de reacción se agitó y la solución se dividió en cuatro porciones iguales, una de las cuales se agregó a un frasco de vidrio con una barra de agitación. Al frasco se le agregaron etanolamina (0.012 mililitros, 0.2 milimoles) y HATU (0.075 gramos, 0.197 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se recolectaron y se liofilizaron para proporcionar el 5-{[(2-hidroxi-etil)-amino]-carbonil}-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.010 gramos, 48 por ciento) como un aceite. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.63 (br. s, 1 H) 8.25 - 8.42 (m, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 4.25 (q, 2 H) 3.48 (t, 2 H) 3.28 (q, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 1.30 (t, 3 H). MS: m/z 241.4 (M+1).

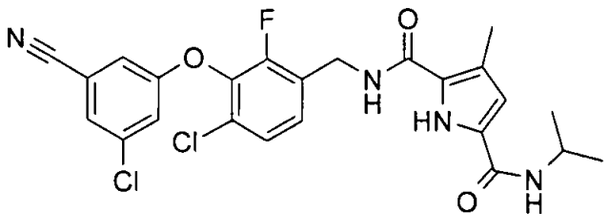
Paso B: N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-

fluoro-fenil}-metil)-N5-(2-hidroxi-etil)-3-metil-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida

A una solución del 5-{[(2-hidroxi-etil)-amino]-carbonil}-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.010 gramos, 0.042 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.012 gramos, 0.42 milimoles) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.019 gramos, 0.050 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.009 mililitros, 0.050 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.015 gramos, 0.05 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N5-(2-hidroxi-etil)-3-metil-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida (0.003 gramos, 14 por ciento) como un aceite. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.57 (br. s, 1 H) 8.61 (t, 1 H) 8.23 (t, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 3 H) 7.40 (t, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 4.73 (d, 1 H) 4.48 (d, 2 H) 3.47 (q, 2 H) 3.23 - 3.31 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H). MS: m/z 505.0 (M+1).

Ejemplo 200: N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-

2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-N5-(1-metil-etil)-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida



Paso A: 3-metil-5-{[(1-metil-etil)-amino]-carbonil}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

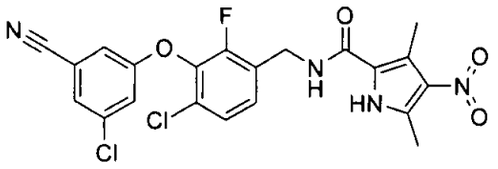
A una solución del ácido 5-[(etiloxi)-carbonil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.160 gramos, 0.812 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (4 mililitros) se le agregó di-isopropil-etil-amina (0.140 mililitros, 0.790 milimoles). La mezcla de reacción se agitó y la solución se dividió en cuatro porciones iguales, una de las cuales se agregó a un frasco de vidrio con una barra de agitación. Al frasco se le agregaron isopropil-amina (0.017 mililitros, 0.2 milimoles) y HATU (0.075 gramos, 0.197 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se recolectaron y se liofilizaron para proporcionar el 3-metil-5-{[(1-metil-etil)-amino]-carbonil}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.010 gramos, 47 por ciento) como un aceite. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.58 (br. s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 4.26 (q, 2 H) 3.97 - 4.12 (m, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 1.30 (t, 3 H) 1.14 (d, 6 H). MS: m/z 239.4 (M+1).

Paso B: N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-N5-(1-metil-etil)-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida

A una solución del 3-metil-5-{[(1-metil-etil)-amino]-carbonil}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.010 gramos, 0.042 milimoles) en

THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.012 gramos, 0.42 milimoles) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.019 gramos, 0.050 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.009 mililitros, 0.050 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.015 gramos, 0.05 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3-metil-N5-(1-metil-etil)-1H-pirrol-2,5-dicarboxamida (0.0025 gramos, 12 por ciento) como un aceite. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.50 (br. s, 1 H) 8.56 (t, 1 H) 7.96 (d, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.29 - 7.54 (m, 4 H) 6.64 (s, 1 H) 4.45 (d, 2 H) 3.96 - 4.05 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 1.10 (d, 6 H). MS: m/z 503.1 (M+1).

Ejemplo 201: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida



Paso A: 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

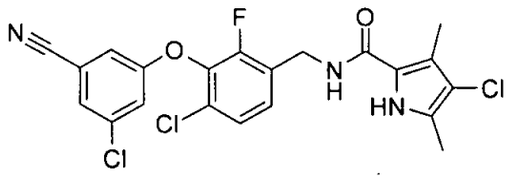
Se agregó ácido nítrico (70 por ciento en peso/peso, 5 mililitros) al 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1.0 gramos, 6.0 milimoles) enfriado a 0°C. La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en un baño de hielo con bicarbonato de sodio saturado (25 mililitros) y se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 3 veces) Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó el 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.185 gramos, 14 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.49 (br. s, 1 H) 4.26 (q, 2 H) 2.51 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 1.28 (t, 3 H). MS: m/z 213.3 (M+1).

Paso B: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

A una solución del 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.025 gramos, 0.118 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.028 gramos, 1.18 milimoles) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.053 gramos, 0.142 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.025 mililitros, 0.142 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.044 gramos, 0.142 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al

0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (0.002 gramos, 4 por ciento) como un aceite. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.27 (br. s, 1 H) 8.39 (t, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.36 - 7.56 (m, 4 H) 4.51 (d, 2 H) 2.47 (s, 6 H). MS: m/z 475.2 (M-1).

Ejemplo 202: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida



Paso A: 4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

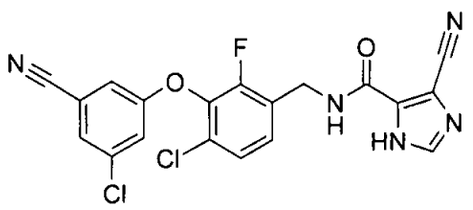
A una solución del 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.100 gramos, 0.598 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) se le agregó N-cloro-succinimida (0.120 gramos, 0.897 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó y la purificación mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) proporcionó el 4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.035 gramos, 29 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.68 (br. s, 1 H) 4.22 (q, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 1.28 (t, 3 H). MS: m/z 202.3 (M+1).

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida

A una solución del 4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.030 gramos, 0.149 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.035 gramos, 1.50 milimoles) y la solución se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. Se agregó una solución al 10 por ciento de ácido cítrico (1 mililitro) y EtOAc (5 mililitros). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se colocaron bajo un alto vacío para proporcionar el ácido carboxílico crudo. Al Intermediario crudo se le agregaron HATU (0.068 gramos, 0.224 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.031 mililitros, 0.224 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.055 gramos, 0.224 milimoles), y dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones se neutralizaron y se extrajeron con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron. La purificación adicional mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) proporcionó la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida (0.002 gramos, 3 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.29 (br. s, 1 H) 7.78 - 7.97 (m, 2 H) 7.43 - 7.60 (m, 3 H) 7.32 - 7.43 (m, 1 H) 4.50 (d, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H). MS: m/z 466.1 (M+1).

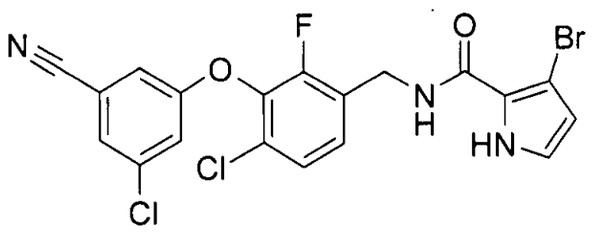
Ejemplo 203: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-ciano-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de. 4-ciano-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0.025 gramos, 0.152 milimoles) en THF/MeOH/H2O (1:1:1, 1.5 mililitros) se le agregó hidróxido de litio (0.036 gramos, 1.52

milimoles) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se le agregó una solución acuosa de HCl 2.5 N (0.6 mililitros, 0.240 milimoles), los solventes se evaporaron, y la mezcla se destiló azeotrópicamente con tolueno (1 mililitro) y éter (2 mililitros) sucesivamente, y se colocó bajo un alto vacío. Al intermediario crudo disuelto en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se le agregaron HATU (0.063 gramos, 0.166 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.040 mililitros, 0.226 milimoles), 3-{[3-amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.052 gramos, 0.167 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones deseadas se liofilizaron y se trituraron con acetato de etilo para proporcionar la N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-ciano-1H-imidazol-5-carboxamida (0.018 gramos, 28 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.92 - 8.99 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.40 - 7.51 (m, 3 H) 7.36 (t, 1 H) 4.49 (d, 2 H). MS: m/z 430.1 (M+1).

Ejemplo 204: 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida



Paso A: Ácido 3-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico

A una solución de 3-bromo-1H-pirrol-2-carbaldehído (0.44 gramos, 2.53 milimoles) en terbutanol (5.0 mililitros) se le agregó 2-metil-2-buteno/2M en tetrahidrofurano (5.09 mililitros, 48.0 milimoles). A la mezcla de reacción se le agregaron monofosfato de sodio-H2O (2.461 gramos, 17.70 milimoles) y clorito de sodio

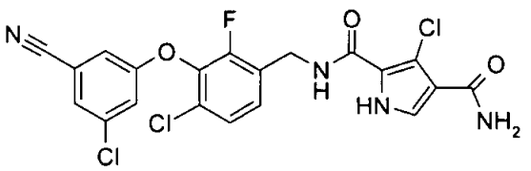
(2.058 gramos, 22.76 milimoles) disueltos en agua (5.00 mililitros) a temperatura ambiente durante un período de 15 minutos. La solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó a un pH de aproximadamente 4 con ácido cítrico acuoso al 10 por ciento y se extrajo con EtOAc (30 mililitros, 5 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El material crudo se trituró con una cantidad mínima de EtOAc para proporcionar el ácido 3-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico (0.35 gramos, 73 por ciento de rendimiento) como un sólido bronceado. La solución del filtrado se evaporó para proporcionar una mezcla impura del producto como un aceite. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.55 (br. s, 1 H) 12.00 (br. s, 1 H) 6.96 (t, 1 H) 6.26 (t, 1 H). MS: m/z 188.0 (M-1).

Paso B: 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida

A una solución del ácido 3-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico (0.2 gramos, 0.684 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) se le agregaron HATU (0.48 gramos, 1.262 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.270 mililitros, 1.547 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.39 gramos, 1.253 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua (5 mililitros) y EtOAc (10 mililitros) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 3 veces), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC. Se requirió una purificación adicional mediante RP-HPLC. Las fracciones deseadas se recolectaron, se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado y se extrajeron con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron para

proporcionar la 3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2-carboxamida (0.029 gramos, 8.8 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.87 (br. s, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.46 - 7.54 (m, 3 H) 7.40 (t, 1 H) 6.96 (t, 1 H) 6.25 (t, 1 H) 4.56 (d, 2 H). MS: m/z 479.9 (M-1).

Ejemplo 205: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida



Paso A: 3-cloro-4-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Una solución de oxicloruro de fósforo (3.21 mililitros, 34.5 milimoles) se agregó por goteo durante un período de 15 minutos a una solución a 0°C de dimetil-formamida (2.67 mililitros, 34.5 milimoles) bajo nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se agregó dicloroetano (20 mililitros) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo una solución de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (5 gramos, 31.3 milimoles) en dicloroetano (20 mililitros) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitándose durante 1 hora. El matraz se puso en un baño de aceite a 90°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó una solución de acetato de sodio (25 gramos, 305 milimoles) en agua (25 mililitros), y se agitó durante 15 minutos. Se agregó cloruro de metileno (100 mililitros) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (25 mililitros, 2 veces), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía

en columna (hexanos: EtOAc; 10-100 por ciento) para proporcionar tres materiales aislados. El primer compuesto que se eluyó fue una mezcla de materiales de partida y producto. La segunda fracción que se eluyó se evaporó y se recristalizó a partir de una cantidad mínima de EtOAc, para proporcionar el 3-cloro-5-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1.2 gramos, 6.40 milimoles, 20 por ciento de rendimiento) como cristales amarillentos. La tercera fracción que se eluyó se evaporó y se recristalizó a partir de hexanos:EtOAc para proporcionar el 3-cloro-4-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1.05 gramos,18 por ciento de rendimiento) como un sólido bronceado.

3-cloro-5-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 14.0 (br. s, 1H), 9.64 (d, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 3.82 (s, 3 H). MS: m/z 188.0 (M+1).

3-cloro-4-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 14.0 (br. s, 1 H) 9.77 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 3.80 (s, 3 H). MS: m/z 188.0 (M+1).

Paso B: Ácido 4-cloro-5-[(metiloxi)-carbonil]-1H-pirrol-3-carboxílico

A una solución del 3-cloro-4-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.5 gramos, 2.67 milimoles) disuelto en terbutanol (25 mililitros) se le agregó 2-metil-2-buteno/2M en tetrahidrofurano (20.26 mililitros, 40.5 milimoles). Se agregó por goteo una solución de monofosfato diácido de sodio-H2O (2.57 gramos, 18.66 milimoles) y clorito de sodio (2.170 gramos, 23.99 milimoles) en agua (25.00 mililitros) durante un período de 15 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se agregó ácido cítrico acuoso (10 por ciento en peso/peso) hasta que se observó un pH de 4 a 5. Se agregó EtOAc (50 mililitros), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se

combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El material crudo se trituró con una cantidad mínima de EtOAc para proporcionar el ácido 4-cloro-5-[(metiloxi)-carbonil]-1H-pirrol-3-carboxílico (0.5 gramos, 92 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 14.4 (br. s, 1 H), 12.4 (br. s, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 3.78 (s, 3 H). MS: m/z 202.0 (M-1).

Paso C: 4-(amino-carbonil)-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

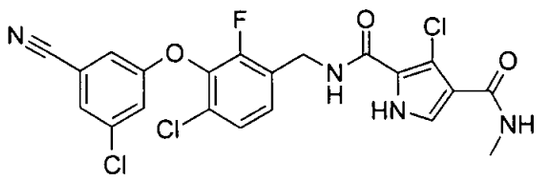
A una solución del ácido 4-cloro-5-[(metiloxi)-carbonil]-1H-pirrol-3-carboxílico (0.075 gramos, 0.368 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se le agregaron di-isopropil-etil-amina (0.097 mililitros, 0.553 milimoles) y HATU (0.168 gramos, 0.442 milimoles). Se burbujeó amoníaco a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material crudo se purificó mediante HPLC. Las fracciones deseadas se recolectaron y se liofilizaron para proporcionar el 4-(amino-carbonil)-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.044 gramos, 59 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.40 - 12.56 (m, 1 H) 7.54 (d, 1 H) 7.29 (br. s, 1 H) 7.13 (br. s, 1 H) 3.80 (s, 3 H). MS: m/z 203.0 (M+1).

Paso D: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida

A una solución del 4-(amino-carbonil)-3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.04 gramos, 0.197 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) y agua (1 mililitro) se le agregó hidróxido de litio (0.047 gramos, 1.974 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 35°C. El solvente se evaporó y el sólido resultante se puso bajo un alto vacío. A la mezcla del

intermediario se le agregaron dimetil-formamida (1 mililitro), di-isopropil-etil-amina (0.052 mililitros, 0.296 milimoles), HATU (0.090 gramos, 0.237 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.061 gramos, 0.197 milimoles). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC. Las fracciones se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado, se extrajeron con EtOAc (5 mililitros, 3 veces), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar la 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida (0.020 gramos, 21 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.18 (br. s, 1 H) 8.15 (t, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 4 H) 7.37 (t, 1 H) 7.30 (br. s, 1 H) 7.05 (br. s, 1 H) 4.57 (d, 2 H). MS: m/z 481.0 (M+1).

Ejemplo 206: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N4-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida



Paso A: 3-cloro-4-[(metil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

A una solución del ácido 4-cloro-5-[(metiloxi)-carbonil]-1H-pirrol-3-carboxílico (0.075 gramos, 0.368 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se le agregaron HATU (0.168 gramos, 0.442 milimoles), DIPEA (0.097 mililitros, 0.553 milimoles) y metil-amina (2M en tetrahidrofurano) (0.276 mililitros, 0.553 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La purificación se llevó a cabo

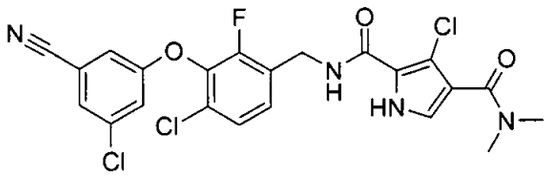
mediante HPLC, Las fracciones deseadas se recolectaron y se liofilizaron para proporcionar el 3-cloro-4-[(metil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.046 gramos, 57.6 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.39 (br. s, 1 H) 7.73 - 7.83 (m, 1 H) 7.46 (d, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 2.70 (d, 3 H). MS: m/z 217.0 (M+1).

Paso B: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N4-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida

A una solución del 3-cloro-4-[(metil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.04 gramos, 0.185 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) y agua (1 mililitro) se le agregó hidróxido de litio (0.044 gramos, 1.847 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 35°C. El solvente se evaporó y el sólido resultante se puso bajo un alto vacío. A la mezcla del intermediario se le agregaron dimetil-formamida (1 mililitro), HATU (0.084 gramos, 0.222 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.048 mililitros, 0.277 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.057 gramos, 0.185 milimoles). La solución se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC. Las fracciones se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado, se extrajeron con EtOAc (5 mililitros, 3 veces), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar la 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N4-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida (0.028 gramos, 31 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.14 (br. s, 1 H) 8.13 (t, 1 H) 7.81 (d, 1 H) 7.74 - 7.79 (m, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 3 H) 7.35 (t, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 4.54 (d, 2 H) 2.68 (d, 3 H). MS: m/z 495.1 (M+1).

Ejemplo 207: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-

fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N4,N4-dimetil-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida



Paso A: 3-cloro-4-[(metil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

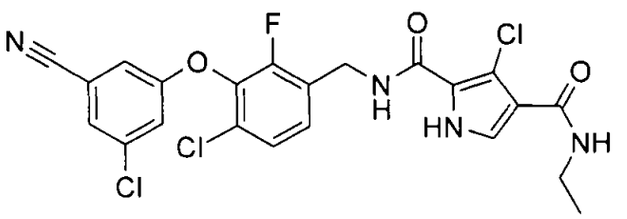
A una solución del ácido 4-cloro-5-[(metiloxi)-carbonil]-1H-pirrol-3-carboxílico (0.075 gramos, 0.368 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se le agregaron HATU (0.168 gramos, 0.442 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.097 mililitros, 0.553 milimoles) y dimetil-amina (2M en tetrahidrofurano) (0.276 mililitros, 0.553 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC para proporcionar el 3-cloro-4-[(dimetil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.042 gramos, 49 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.40 (br. s, 1 H) 7.23 (d, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 2.93 (s, 6 H). MS: m/z 231.0 (M+1).

Paso B: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N4,N4-dimetil-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida

A una solución del 3-cloro-4-[(dimetil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.038 gramos, 0.165 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) y agua (1 mililitro) se le agregó hidróxido de litio (0.039 gramos, 1.648 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 35°C. El solvente se evaporó y el sólido resultante se puso bajo un alto vacío. A la mezcla del intermediario se le agregaron dimetil-formamida (1 mililitro), HATU (0.075 gramos, 0.198 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.043 mililitros, 0.247 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-

fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.051 gramos, 0.165 milimoles). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC. Las fracciones se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado, se extrajeron con EtOAc (5 mililitros, 3 veces), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar la 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N4,N4-dimetil-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida (0.0053 gramos, 6 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.16 (br. s, 1 H) 8.13 (t, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 7.46 - 7.54 (m, 3 H) 7.38 (t, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 4.56 (d, 2 H) 2.95 (s, 6 H). MS: m/z 509.1 (M+1).

Ejemplo 208: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N4-etil-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida



Paso A: 3-cloro-4-[(etil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

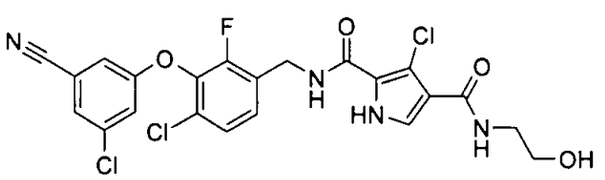
A una solución del ácido 4-cloro-5-[(metiloxi)-carbonil]-1H-pirrol-3-carboxílico (0.075 gramos, 0.368 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se le agregó di-isopropil-etil-amina (0.193 mililitros, 1.105 milimoles), HATU (0.168 gramos, 0.442 milimoles), y etil-amina (0.045 gramos, 0.553 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC para proporcionar el 3-cloro-4-[(etil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.035 gramos, 41 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.45 (br. s, 1 H) 7.81 (t, 1 H) 7.48 (d, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.20 (dd, 2 H) 1.08 (t, 3 H).

MS: m/z 231.0 (M+1).

Paso B: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N4-etil-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida

A una solución del 3-cloro-4-[(etil-amino)carbonil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.03 gramos, 0.130 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) y agua (1 mililitro) se le agregó hidróxido de litio (0.031 gramos, 1.301 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 35°C. El solvente se evaporó y el sólido resultante se puso bajo un alto vacío. A la mezcla del intermediario se le agregaron dimetil-formamida (1 mililitro), HATU (0.059 gramos, 0.156 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.034 mililitros, 0.195 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.040 gramos, 0.130 milimoles). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC. Las fracciones se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado, se extrajeron con EtOAc (5 mililitros, 3 veces), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar la 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N4-etil-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida (0.0033 gramos, 5 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.15 (br. s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 7.83 (d, 2 H) 7.44 - 7.54 (m, 4 H) 7.37 (s, 1 H) 4.57 (d, 2 H) 3.20 (dd, 2 H) 1.08 (t, 3 H). MS: m/z 509.2 (M+1).

Ejemplo 209: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N4-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida



Paso A: 3-cloro-4-{[(2-hidroxi-etil)-amino]-carbonil}-1H-

pirrol-2-carboxilato de metilo

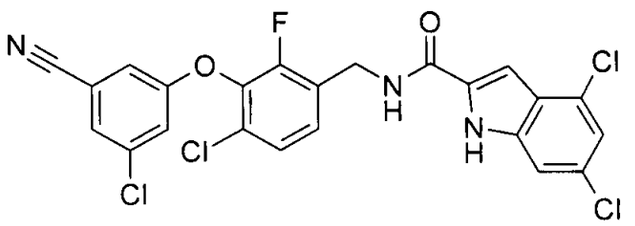
A una solución del ácido 4-cloro-5-[(metiloxi)-carbonil]-1H-pirrol-3-carboxílico (0.075 gramos, 0.368 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se le agregaron di-isopropil-etil-amina (0.097 mililitros, 0.553 milimoles), HATU (0.168 gramos, 0.442 milimoles) y etanolamina (0.033 mililitros, 0.553 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC para proporcionar el 3-cloro-4-{[(2-hidroxi-etil)-amino]-carbonil}-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.06 gramos, 53 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.45 (br. s, 1 H) 7.78 (t, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 4.28 (br. s, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.56 - 3.68 (m, 1 H) 3.46 (t, 1 H) 3.25 (q, 1 H) 3.07 - 3.21 (m, 1 H). MS: m/z 247.0 (M+1).

Paso B: 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N4-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida

A una solución del 3-cloro-4-{[(2-hidroxi-etil)-amino]-carbonil}-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0.048 gramos, 0.195 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) y agua (1 mililitro) se le agregó hidróxido de litio (0.047 gramos, 1.946 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 35°C. El solvente se evaporó y el sólido resultante se puso bajo un alto vacío. A la mezcla del intermediario se le agregaron dimetil-formamida (1 mililitro), HATU (0.089 gramos, 0.234 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.051 mililitros, 0.292 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.061 gramos, 0.195 milimoles). La solución se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC. Las fracciones se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado, se extrajeron con EtOAc (5 mililitros, 3 veces), las capas orgánicas

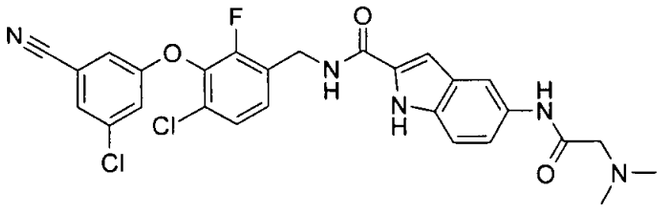
se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar la 3-cloro-N2-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N4-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxamida (0.039 gramos, 38 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12.25 (br. s, 1 H) 8.15 (t, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 7.78 (t, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.48 (dt, 2 H) 7.37 (t, 1 H) 4.57 (d, 2 H) 3.46 (t, 2 H) 3.25 (q, 2 H). MS: m/z 525.0 (M+1).

Ejemplo 210: 4,6-dicloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



A una solución del 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.16 milimoles) en dicloro-metano (1.5 mililitros) se le agregaron cloruro de 4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonilo (0.060 gramos, 0.24 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.031 gramos, 0.24 milimoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano y agua. Se precipitó un sólido, el cual se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0.069 gramos, 82 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.12 (br. s, 1 H), 9.20 (br. s, 1 H), 7.77 - 7.78 (m, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 3 H), 7.33 - 7.41 (m, 2 H), 7.23 - 7.32 (m, 1 H), 7.19 - 7.20 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 522 (M-H).

Ejemplo 211: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(N,N-dimetilglicil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: (2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

Se agregó HATU (2.75 gramos, 7.23 milimoles) a una solución del 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (1.50 gramos, 4.82 milimoles), ácido 5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico (1.33 gramos, 4.82 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (1.26 mililitros, 7.23 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante la cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (EtOAc del 5 al 50 por ciento:hexano) para dar un sólido grisáceo, el cual se trituró con EtOAc:hexano, se filtró, y se secó, para proporcionar el compuesto del título (1.36 gramos, 49 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.44 (s, 1 H), 9.07 (br. s, 1 H), 8.95 (t, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.71 (br. s, 1 H), 7.41 - 7.55 (m, 3 H), 7.36 (t, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 4.37 - 4.68 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H). ES-LCMS: m/z 569 (M+H).

Paso B: Trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida

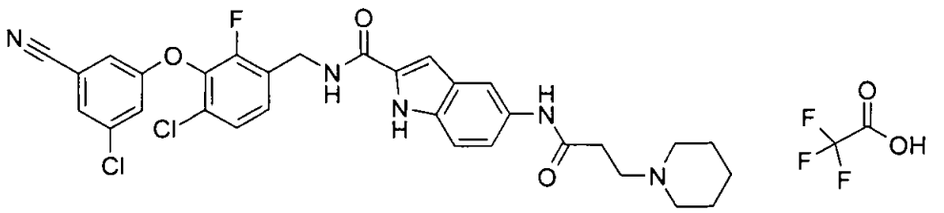
Se agregó ácido trifluoro-acético (5 mililitros, 64.9 milimoles) a una solución de (2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-

carbamato de 1,1-dimetil-etilo (1.36 gramos, 2.39 milimoles) en dicloro-metano (40 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título como una espuma color beige (1.35 gramos, 97 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.94 (s, 1 H), 9.92 (br. s, 2 H), 9.13 (t, 1 H), 7.75 - 7.85 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.44 - 7.57 (m, 4 H), 7.40 (t, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 4.57 (d, 2 H). ES-LCMS: m/z 469 (M+H).

Paso C: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(N,N-dimetilglicil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida

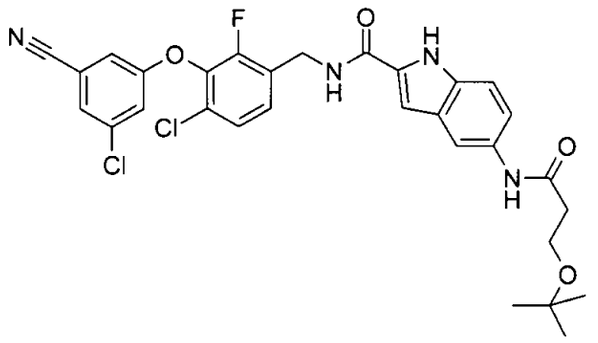
Se agregó cloruro de BOP (0.079 gramos, 0.309 milimoles) a una solución de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.060 gramos, 0.103 milimoles), N,N-dimetilglicina (0.011 gramos, 0.103 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.090 mililitros, 0.514 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se trituró con metanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0.016 gramos, 28 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.51 (br. s, 1 H), 9.52 (br. s, 1 H), 8.96 (t, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.41 - 7.54 (m, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.30 (s, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 2.22 (s, 6 H). ES MS: m/z 553 (M).

Ejemplo 212: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[3-(1-piperidinil)-propanoil]-amino}-1H-indol-2-carboxamida



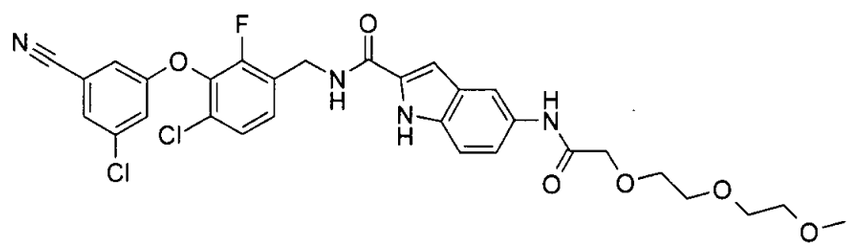
Se agregó cloruro de BOP (0.079 gramos, 0.309 milimoles) a una solución de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.060 gramos, 0.103 milimoles), ácido 3-(1-piperidinil)-propanoico (0.0162 gramos, 0.103 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.090 mililitros, 0.514 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar 0.032 gramos (43 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.56 (br. s, 1 H), 10.01 (br. s, 1 H), 9.01 - 9.18 (m, 1 H), 8.97 (d, 1 H), 7.92 (br. s, 1 H), 7.68 - 7.84 (m, 1 H), 7.40 - 7.56 (m, 2 H), 7.27 - 7.41 (m, 2 H), 7.15 - 7.28 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.36 - 4.68 (m, 2 H), 3.22 - 3.48 (m, 4 H), 2.67 - 2.98 (m, 4 H), 1.72 - 1.87 (m, 2 H), 1.48 - 1.71 (m, 3 H), 1.20 - 1.43 (m, 1 H). ES MS: m/z 608 (M+1).

Ejemplo 213: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-({3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoil}-amino)-1H-indol-2-carboxamida



Se agregó cloruro de BOP (0.079 gramos, 0.309 milimoles) a una solución de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.060 gramos, 0.103 milimoles), ácido 3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoico (0.015 mililitros, 0.103 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.090 mililitros, 0.514 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.036 gramos, 58 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.49 (s, 1 H), 9.69 (s, 1 H), 8.95 (t, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.40 - 7.52 (m, 3 H), 7.36 (t, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 3.57 (t, 2 H), 2.41 (t, 2 H), 1.09 (s, 9 H). ES MS: m/z 597 (M+1).

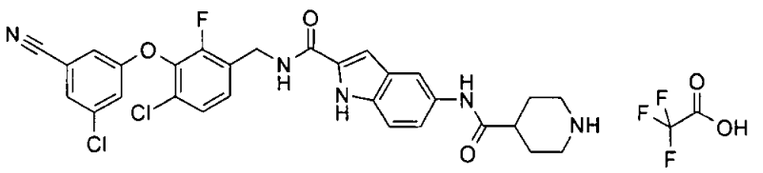
Ejemplo 214: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-({[(2-{[2-(metiloxi)etil]-oxi}etil)-oxi]acetil}-amino)-1H-indol-2-carboxamida



Se agregó cloruro de BOP (0.079 gramos, 0.309 milimoles) a

una solución de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.060 gramos, 0.103 milimoles), ácido [(2-{[2-(metiloxi)etil]-oxi}etil)-oxi]acético (0.016 mililitros, 0.103 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.090 mililitros, 0.514 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.027 gramos, 42 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.54 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 8.97 (t, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.42 - 7.45 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.31 (s, 2 H), 7.09 (d, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 3.61 - 3.66 (m, 2 H), 3.56 - 3.60 (m, 2 H), 3.53 (dd, 2 H), 3.38 - 3.44 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H). ES MS: m/z 629 (M+1).

Ejemplo 215: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(4-piperidinil-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: 4-{[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-amino]-carbonil}-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo

Se agregó cloruro de BOP (0.079 gramos, 0.309 milimoles) a una solución de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.060 gramos, 0.103 milimoles), ácido 1-{[(1,1-

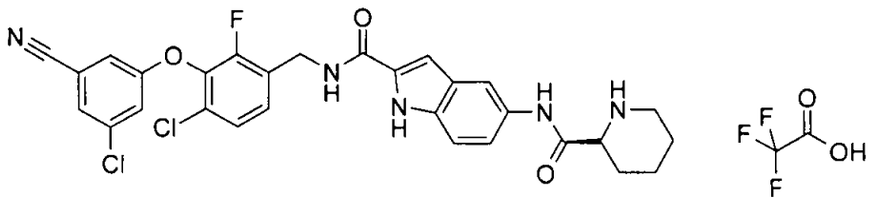
dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-4-piperidin-carboxílico (0.0236 gramos, 0.103 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.090 mililitros, 0.514 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea con hexano:acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.029 gramos, 41 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.50 (br. s, 1 H), 9.72 (br. s, 1 H), 8.95 (br. s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.06 (br. s, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 3.85 - 4.17 (m, 2 H), 2.58 - 2.94 (m, 2 H), 1.63 - 1.85 (m, 2 H), 1.41 - 1.53 (m, 2 H), 1.36 (s, 9 H). ES MS: m/z 680 (M+1).

Paso B: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(4-piperidinil-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida

El ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles) se agregó a una suspensión del 4-{[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-amino]-carbonil}-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo (0.025 gramos, 0.037 milimoles) en dicloro-metano (1 mililitro). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.023 gramos, 90 por ciento) como un sólido color beige. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.53 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 8.97 (t, 1 H), 8.42 - 8.61 (m, 1 H), 8.20 - 8.37 (m, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.40 - 7.53 (m, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 3.24 - 3.42 (m, 2 H), 2.75 - 3.05 (m, 2 H), 2.51 - 2.67 (m, 1 H), 1.85 - 2.04 (m, 2 H),

1.61 - 1.85 (m, 2 H). ES MS: m/z 580 (M+1).

Ejemplo 216: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[(2S)-2-piperidinil-carbonil]-amino}-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: (2S)-2-{[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-amino]-carbonil}-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo

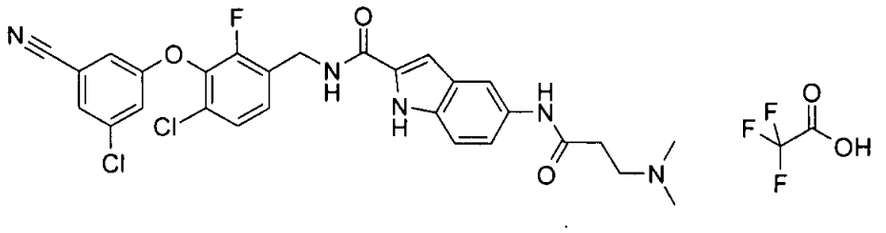
Se agregó cloruro de BOP (0.079 gramos, 0.309 milimoles) a una solución de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.060 gramos, 0.103 milimoles), ácido (2S)-1-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-2-piperidin-carboxílico (0.0236 gramos, 0.103 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.090 mililitros, 0.514 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea con hexano:acetato de etilo para dar el compuesto parcialmente puro (aproximadamente el 85 por ciento) (0.028 gramos) como una resina transparente.

Paso B: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-{[(2S)-2-piperidinil-carbonil]-amino}-1H-indol-2-carboxamida

A una solución del (2S)-2-{[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-amino]-carbonil}-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo (0.025

gramos, 0.036 milimoles) en dicloro-metano (1 mililitro) se le agregó ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.012 gramos, 47 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.63 (br. s, 1 H), 10.29 (s, 1 H), 8.94 - 9.03 (m, 1 H), 8.82 - 8.94 (m, 1 H), 8.62 - 8.79 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 3.74 - 3.88 (m, 1 H), 3.16 - 3.31 (m, 1 H), 2.85 - 3.02 (m, 1 H), 2.10 - 2.24 (m, 1 H), 1.74 - 1.88 (m, 1 H), 1.41 - 1.75 (m, 4 H). ES MS: m/z 580 (M+1).

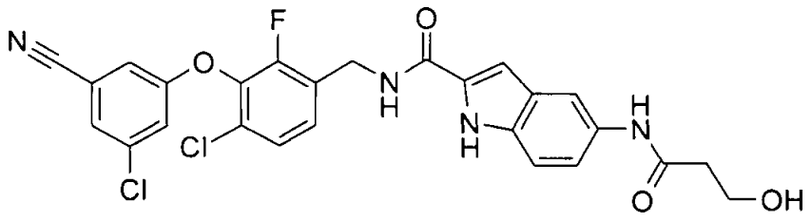
Ejemplo 217: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(N,N-dimetil-b-alanil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida



Se agregó cloruro de BOP (0.079 gramos, 0.309 milimoles) a una solución de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.060 gramos, 0.103 milimoles), N,N-dimetil-beta-alanina (0.016 gramos, 0.103 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.11 mililitros, 0.617 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró con metanol para dar un sólido blanco. La purificación mediante HPLC en fase inversa

(acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) dio el compuesto del título (0.024 gramos, 34 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.56 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 9.17 - 9.45 (m, 1 H), 8.96 (t, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 3.31 - 3.39 (m, 2 H), 2.71 - 2.82 (m, 8 H). ES MS: m/z 568 (M+1).

Ejemplo 218: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(3-hidroxi-propanoil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida



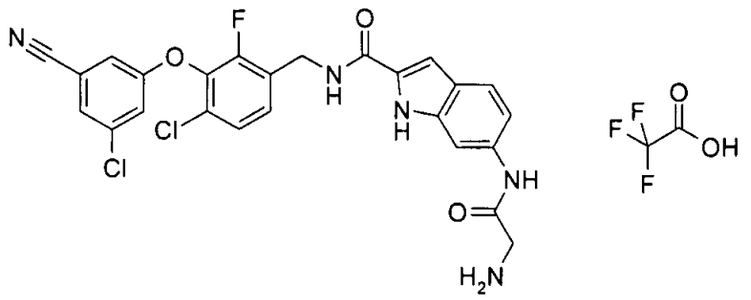
Paso A: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-({3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoil}-amino)-1H-indol-2-carboxamida.

Se agregó cloruro de BOP (0.079 gramos, 0.309 milimoles) a una solución de trifluoro-acetato de 5-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.060 gramos, 0.103 milimoles), ácido 3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoico (0.015 mililitros, 0.103 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.090 mililitros, 0.514 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.041 gramos, 67 por ciento) como un sólido blanco. ES MS: m/z 597 (M+1).

Paso B: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-[(3-hidroxi-propanoil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida

La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-({3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoil}-amino)-1H-indol-2-carboxamida (0.040 gramos, 0.067 milimoles) se disolvió en HCl 4N en dioxano (3 mililitros). La solución se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.007 gramos, 19 por ciento) como un polvo blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.49 (br. s, 1 H), 9.70 (s, 1 H), 8.67 - 9.07 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.42 - 7.53 (m, 2 H), 7.37 (d, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 3.62 - 3.73 (m, 2 H), 3.51 - 3.60 (m, 1 H), 2.40 (t, 2 H). ES MS: m/z 541 (M+1).

Ejemplo 219: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-(glicil-amino)-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: {2-[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-amino]-2-oxoetil}-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

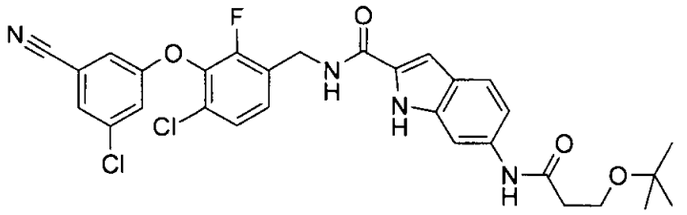
Se agregó cloruro de BOP (0.085 gramos, 0.334 milimoles) a una solución de la 6-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida (0.065 gramos,

0.111 milimoles), N-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-glicina (0.0195 gramos, 0.111 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.097 mililitros, 0.557 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.031 gramos, 80 por ciento puro). ES MS: m/z 624 (M-1).

Paso B: Trifluoro-acetato de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-(glicil-amino)-1H-indol-2-carboxamida

Se agregó ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles) a una suspensión de {2-[(2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-amino]-2-oxoetil}-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.039 gramos, 0.062 milimoles) en dicloro-metano (1 mililitro). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.020 gramos, 50 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.60 (d, 1 H), 10.37 (br. s, 1 H), 8.75 - 9.21 (m, 1 H), 8.01 - 8.18 (m, 3 H), 7.92 (br. s, 1 H), 7.81 (br. s, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 1 H), 7.43 - 7.54 (m, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 1 H), 7.13 (br. s, 1 H), 5.74 (br. s, 1 H), 4.31 - 4.69 (m, 2 H), 3.61 - 3.94 (m, 2 H). ES MS: m/z 526 (M+1).

Ejemplo 220: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-({3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoil}-amino)-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: 2-etil-6-nitro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)

El dicarbonato de diterbutilo (2.139 gramos, 9.80 milimoles) y N,N-dimetil-amino-piridina (0.798 gramos, 6.53 milimoles) se agregaron a una solución de 6-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.53 gramos, 6.53 milimoles) en dicloro-metano (25 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido bronceado (1.19 gramos, 54 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.03 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.42 (q, 2 H), 1.67 (s, 9 H), 1.37 - 1.45 (m, 3 H).

Paso B: 2-etil-6-amino-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)

Se agregó óxido de platino (IV) (0.039 gramos, 0.173 milimoles) a una suspensión de 2-etil-6-nitro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (1.16 gramos, 3.47 milimoles) en etanol (40 mililitros) en un frasco de presión. La mezcla se evacuó y se inundó con nitrógeno, entonces con hidrógeno (50 Psi [3.5 kilogramos/centímetro cuadrado]) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.796 gramos, 75 por ciento) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.37 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.61 (dd, 1 H), 4.31 (q, 2 H), 1.60 (s, 9 H), 1.35 (t, 3 H).

Paso C: 2-etil-6-({3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoil}-amino)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)

Se agregó cloruro de BOP (0.251 gramos, 0.986 milimoles) a una solución de 2-etil-6-amino-1H-indol-1,2-dicarboxilato de (1,1-dimetil-etilo) (0.100 gramos, 0.329 milimoles), ácido 3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoico (0.048 gramos, 0.329 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.29 mililitros, 1.643 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.070 gramos, 49 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.96 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 1 H), 4.36 (q, 2 H), 3.72 (t, 2 H), 2.63 (t, 2 H), 1.65 (s, 9 H), 1.37 (t, 3 H), 1.29 (s, 9 H). ES MS: m/z 433 (M+1).

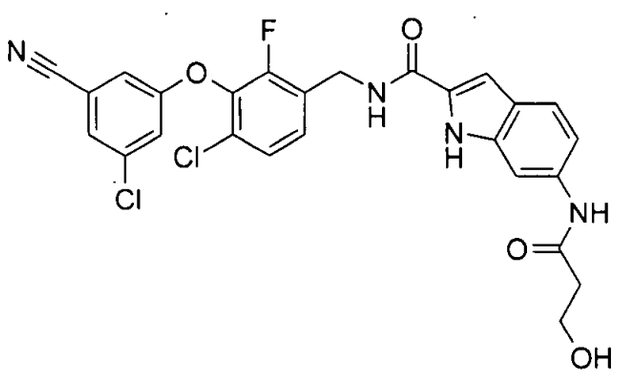
Paso D: Ácido 1-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-6-({3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico

Se agregó hidróxido de litio (0.037 gramos, 1.55 milimoles) a una solución de 2-etil-6-({3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoil}-amino)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.067 gramos, 0.155 milimoles) en THF:metanol:agua/3:1:1 (3 mililitros). La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título (0.051 gramos, 108 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.40 (br. s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 3.57 (t, 2 H), 2.33 - 2.48 (m, 2 H), 1.09 (s, 9 H). ES MS: m/z 305 (M+1).

Paso E: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-({3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoil}-amino)-1H-indol-2-carboxamida

Se agregó HATU (0.090 gramos, 0.237 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.0491 gramos, 0.158 milimoles), ácido 1-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-6-({3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico (0.048 gramos, 0.158 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.041 mililitros, 0.237 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.055 gramos, 58 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.47 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 8.89 (t, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.39 - 7.53 (m, 4 H), 7.36 (t, 1 H), 7.03 - 7.12 (m, 2 H), 4.52 (d, 2 H), 3.57 (t, 2 H), 2.36 - 2.49 (m, 2 H), 1.10 (s, 9 H). ES MS: m/z 597 (M+1).

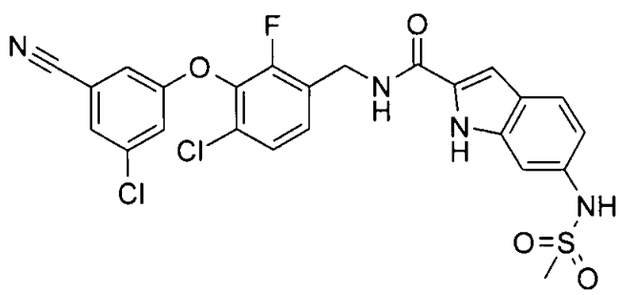
Ejemplo 221: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(3-hidroxi-propanoil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida



La N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-({3-[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-propanoil}-amino)-1H-indol-2-

carboxamida (0.049 gramos, 0.082 milimoles) se disolvió en HCl 4N en dioxano (3 mililitros). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 105°C bajo un condensador de reflujo durante 3 días. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.009 gramos, 20 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.48 (br. s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 8.69 - 9.06 (m, 1 H), 7.91 - 7.99 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.42 - 7.56 (m, 4 H), 7.35 (t, 1 H), 7.08 (d, 2 H), 4.30 - 4.70 (m, 2 H), 3.54 - 3.82 (m, 2 H), 2.39 - 2.46 (m, 2 H). ES MS: m/z 541 (M+1).

Ejemplo 222: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: 2-etil-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo)

Se agregó anhídrido metan-sulfónico (0.057 gramos, 0.329 milimoles) a una solución del 2-etil-6-amino-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.100 gramos, 0.329 milimoles) y piridina (0.027 mililitros, 0.334 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros), mientras se agitaba, y se enfrió en un baño de hielo. El baño de enfriamiento se removió, y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano y se lavó con HCl acuoso 1N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por

evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.118 gramos, 94 por ciento). 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.02 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.37 (q, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 1.63 (s, 9 H), 1.38 (t, 3 H). ES MS: m/z 381 (M-1).

Paso B: Ácido 1-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico

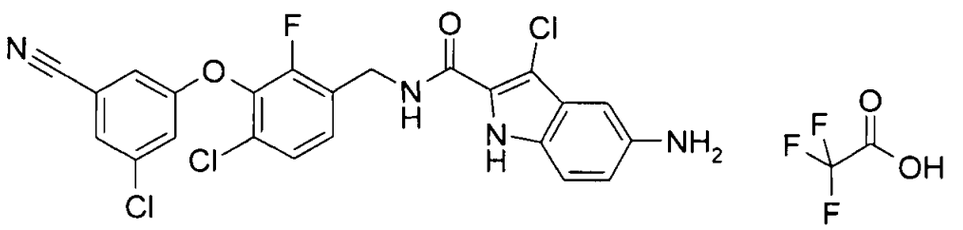
Se agregó hidróxido de litio (0.068 gramos, 2.85 milimoles) a una solución del 2-etil-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil-etilo) (0.109 gramos, 0.285 milimoles) en THF:metanol:agua/3:1:1 (3 mililitros). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título (0.040 gramos, 55 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.92 (br. s, 1 H), 11.41 - 11.79 (m, 1 H), 9.32 - 9.73 (m, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.94 - 7.00 (m, 1 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H). ES MS: m/z 253 (M-1).

Paso C: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1H-indol-2-carboxamida

Se agregó HATU (0.083 gramos, 0.218 milimoles) a una solución del 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.045 gramos, 0.146 milimoles), ácido 1-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico (0.037 gramos, 0.146 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.038 mililitros, 0.218 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y

agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró con metanol para dar el compuesto del título (0.036 gramos, 45 por ciento) como un sólido color beige. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.56 (s, 1 H), 9.53 (br. s, 1 H), 8.94 (t, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.48 (br. s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 2.87 (s, 3 H). ES MS: m/z 547 (M+1).

Ejemplo 223: Trifluoro-acetato de 5-amino-3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: 3-cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Se agregó N-cloro-succinimida (0.044 gramos, 0.329 milimoles) a una suspensión de 5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.100 gramos, 0.329 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros). Se agregó metanol (2 mililitros) para completar la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.082 gramos, 74 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.93 (s, 1 H), 9.31 (br. s, 1 H), 7.80 (br. s, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 4.31 (q, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.25 - 1.35 (m, 3 H).

Paso B: Ácido 3-cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-

amino)-1H-indol-2-carboxílico

Se agregó hidróxido de litio (0.032 gramos, 1.344 milimoles) a una solución de 3-cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.059, 0.17 milimoles) en THF:metanol:agua/3:1:1 (3 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título (0.054 gramos, aproximadamente el 75 por ciento puro).

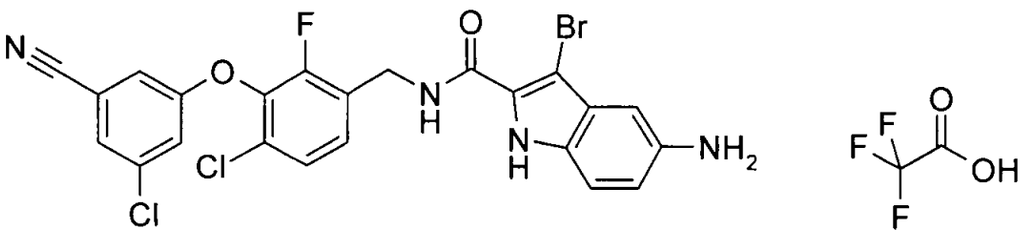
Paso C: (3-cloro-2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

Se agregó HATU (0.119 gramos, 0.314 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.055 gramos, 0.209 milimoles), ácido 3-cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico (0.065 gramos, 0.209 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.055 mililitros, 0.314 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró con metanol para dar el compuesto del título (0.033 gramos, 26 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.75 (s, 1 H), 9.28 (br. s, 1 H), 8.44 (t, 1 H), 7.78 (br. s, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.35 - 7.45 (m, 2 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 4.58 (d, 2 H), 1.42 (s, 9 H). ES MS: m/z 601 (M-1).

Paso D: Trifluoro-acetato de 5-amino-3-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida

El ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles) se agregó a una suspensión de (3-cloro-2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.030 gramos, 0.050 milimoles) en dicloro-metano (3 mililitros). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.021 gramos, 59 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.98 - 12.29 (m, 1 H), 8.80 - 9.68 (m, 2 H), 8.53 - 8.63 (m, 1 H), 7.78 - 7.85 (m, 1 H), 7.39 - 7.57 (m, 5 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 7.09 - 7.20 (m, 1 H), 4.41 - 4.89 (m, 2 H). ES MS: m/z 503 (M+1).

Ejemplo 224: Trifluoro-acetato de 5-amino-3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida



Paso A: 3-bromo-5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Se agregó N-bromo-succinimida (0.095 gramos, 0.536 milimoles) a una solución de 5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.163 gramos, 0.536 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se absorbió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título (0.186 gramos, 48 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.97 (br.

s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H), 6.54 (br. s, 1 H), 4.33 - 4.54 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 1.39 - 1.48 (m, 3 H). ES MS: m/z 381, 383.

Paso B: Ácido 3-bromo-5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico

Se agregó hidróxido de litio (0.113 gramos, 4.72 milimoles) a una solución de 3-bromo-5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.181 gramos, 0.472 milimoles) en THF:metanol:agua/3:1:1 (5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se absorbió en agua, se acidificó con HCl acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título (0.151 gramos, 77 por ciento) como un sólido color beige. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.81 (br. s, 1 H), 9.27 (br. s, 1 H), 7.73 (br. s, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 1.44 - 1.54 (m, 9 H). ES MS: m/z 352, 355.

Paso C: (3-bromo-2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

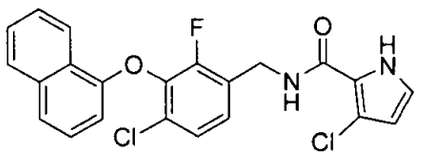
Se agregó HATU (0.231 gramos, 0.608 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.126 gramos, 0.405 milimoles), ácido 3-bromo-5-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico (0.144 gramos, 0.405 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.106 mililitros, 0.608 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró con metanol para dar el compuesto del título (0.086 gramos, 31 por ciento). 1H RMN (400 MHz,

DMSO-d6) δ ppm 11.84 (br. s, 1 H), 9.27 (br. s, 1 H), 8.45 (br. s, 1 H), 7.66 - 7.84 (m, 2 H), 7.38 - 7.56 (m, 4 H), 7.17 - 7.34 (m, 2 H), 4.57 (d, 2 H), 1.14 - 1.62 (m, 9 H).

Paso D: Trifluoro-acetato de 5-amino-3-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-indol-2-carboxamida

El ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles) se agregó a una suspensión de (3-bromo-2-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-indol-5-il)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.082 gramos, 0.126 milimoles) en cloroformo (2 mililitros). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0.100 gramos, 107 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.34 (s, 1 H), 9.86 (br. s, 2 H), 8.66 (t, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 7.56 (t, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 5 H), 7.25 (dd, 1 H), 4.49 - 4.72 (m, 2 H).

Ejemplo 225: 3-cloro-N-{[4-cloro-2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-fenil]-metil}-1H-pirrol-2-carboxamida



Paso A: 1-[(2,3-difluoro-6-nitro-fenil)-oxi]-naftaleno

El hidruro de sodio (dispersión al 60 por ciento en aceite) (2.77 gramos, 69.4 milimoles) se agregó a una solución de 1-naftol (10.00 gramos, 69.4 milimoles) en tetrahidrofurano (200 mililitros) con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se agregó 1,2,3-trifluoro-4-nitro-benceno (12.28 gramos, 69.4 milimoles), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y HCl acuoso al 10 por ciento, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (14.5 gramos, 69.4 por ciento). 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δd ppm 8.31 - 8.45 (m, 1 H), 7.82 - 7.99 (m, 2 H), 7.54 - 7.66 (m, 3 H), 7.30 (t, 1 H), 7.17 - 7.26 (m, 1 H), 6.61 (d, 1 H).

Paso B: [2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-4-nitro-fenil]-propandioato de bis-(1,1-dimetil-etilo)

El hidruro de sodio (dispersión al 60 por ciento en aceite) (4.07 gramos, 102 milimoles) se agregó en porciones a una solución de malonato de diterbutilo (11.01 gramos, 50.9 milimoles) en tetrahidrofurano (200 mililitros) a temperatura ambiente. Después de que cesó el desprendimiento de gas, se agregó 1-[(2,3-difluoro-6-nitro-fenil)-oxi]-naftaleno (13.94 gramos, 46.3 milimoles) disuelto en tetrahidrofurano (100 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (26.59 gramos, 102 por ciento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.33 - 8.44 (m, 1 H), 7.83 - 7.95 (m, 2 H), 7.51 - 7.65 (m, 4 H), 7.23 - 7.34 (m, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 1.49 (s, 18 H). ESMS: m/z 497.

Paso C: Ácido [2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-4-nitro-fenil]-acético

El ácido trifluoro-acético (30 mililitros, 389 milimoles) se agregó a una solución de [2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-4-nitro-fenil]-propandioato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (22.89, gramos, 46 milimoles) en dicloro-metano (250 mililitros). La mezcla se calentó bajo un condensador de reflujo a 45°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con

acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título (15.70 gramos, 100 por ciento). 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.91 (br. s, 1 H), 8.30 - 8.44 (m, 1 H), 7.82 - 7.91 (m, 2 H), 7.51 - 7.62 (m, 3 H), 7.21 - 7.35 (m, 2 H), 6.58 (d, 1 H), 3.82 (d, 2 H). ES MS: m/z 340 (M-1).

Paso D: 1-[(2-fluoro-3-metil-6-nitro-fenil)-oxi]-naftaleno

El óxido de cobre (I) (1.258 gramos, 8.79 milimoles) se agregó a una solución del ácido [2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-4-nitro-fenil]-acético (15.70 gramos, 46 milimoles) en acetonitrilo (200 mililitros). La mezcla se calentó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6.30 gramos, 36 por ciento). ES MS: m/z 298 (M+1), aproximadamente 80 por ciento puro.

Paso E: [3-fluoro-4-metil-2-(1-naftaleniloxi)-fenil]-amina

Una solución de hidrosulfito de sodio (25.8 gramos, 125 milimoles) en agua (120 mililitros) se agregó por goteo a una solución de 1-[(2-fluoro-3-metil-6-nitro-fenil)-oxi]-naftaleno (6.2 gramos, 20.86 milimoles) en tetrahidrofurano (60 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 3 veces) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3.34 gramos, 60 por ciento) como un aceite bronceado claro. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.44 - 8.52 (m, 1 H), 7.80 - 7.90 (m, 1 H), 7.45 - 7.61 (m, 3 H), 7.19 - 7.32 (m, 1 H), 6.86 (t, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 6.53 (dd, 1 H), 3.59 (br.

s, 2 H), 2.19 (s, 3 H). ES MS m/z 268 (M+1).

Paso F: 1-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-naftaleno

A una suspensión de cloruro de cobre(II) (3.32 gramos, 24.69 milimoles) en acetonitrilo (15 mililitros) se le agregó nitrito de terbutilo (3.67 mililitros, 30.9 milimoles) por goteo a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 55°C, y se agregó por goteo la [3-fluoro-4-metil-2-(1-naftaleniloxi)-fenil]-amina (3.30 gramos, 12.35 milimoles). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 5 minutos, entonces se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo entre HCl 0.1N frío (100 mililitros) y acetato de etilo (100 mililitros). La capa acuosa se retro-extrajo con acetato de etilo (25 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el producto deseado (1.70 gramos, 38 por ciento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.44 - 8.55 (m, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.47 - 7.62 (m, 3 H), 7.23 - 7.32 (m, 1 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 2.31 (d, 3 H). ES MS: m/z 287 (M+1).

Paso G: 1-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-naftaleno

A una solución de 1-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-naftaleno (1.69 gramos, 5.89 milimoles) en tetracloruro de carbono (20 mililitros) se le agregaron N-bromo-succinimida (1.154 gramos, 6.48 milimoles) y AIBN (0.048 gramos, 0.295 milimoles). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación

instantánea (hexano:acetato de etilo) para dar el producto deseado (0.98 gramos, 45.5 por ciento) como un aceite amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.43 - 8.51 (m, 1 H), 7.84 - 7.92 (m, 1 H), 7.53 - 7.64 (m, 3 H), 7.23 - 7.34 (m, 3 H), 6.50 (d, 1 H), 4.50 (d, 2 H).

Paso H: {[4-cloro-2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-fenil]-metil}-amina

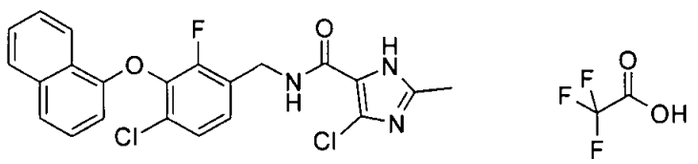
A una solución de 1-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-naftaleno (0.96 gramos, 2.63 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros) se le agregó amoníaco 7N en metanol (20 mililitros, 140 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con dicloro-metano para dar el producto deseado (0.769 gramos, 87 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.29 - 8.37 (m, 1 H), 7.94 - 8.03 (m, 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 4 H), 7.56 (t, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 4.13 (s, 2 H). ES MS: m/z 302 (M+1).

Paso I: 3-cloro-N-{[4-cloro-2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-fenil]-metil}-1H-pirrol-2-carboxamida

Se agregó HATU (0.113 gramos, 0.298 milimoles) a una solución de la {[4-cloro-2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-fenil]-metil}-amina (0.060 gramos, 0.199 milimoles), ácido 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (0.0289 gramos, 0.199 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.052 mililitros, 0.298 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.052 mililitros, 0.298 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título

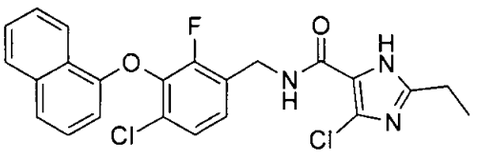
(0.018 gramos, 21 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.80 (br. s, 1 H), 8.29 - 8.40 (m, 1 H), 7.91 - 8.04 (m, 2 H), 7.57 - 7.69 (m, 3 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.35 (t, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.19 (t, 1 H), 4.54 (d, 2 H). ES MS: m/z 429 (M+1).

Ejemplo 226: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-{[4-cloro-2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-fenil]-metil}-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



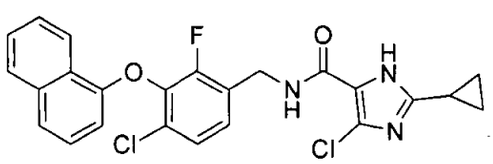
Se agregó HATU (0.113 gramos, 0.298 milimoles) a una solución de {[4-cloro-2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-fenil]-metil}-amina (0.060 gramos, 0.199 milimoles) y ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.031 gramos, 0.199 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.052 mililitros, 0.298 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.026 gramos, 29 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.30 - 8.40 (m, 1 H), 8.12 - 8.21 (m, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.57 - 7.68 (m, 3 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.34 (td, 2 H), 6.52 (d, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 2.41 - 2.56 (m, 3 H). ES MS: m/z 444 (M+1).

Ejemplo 227: 4-cloro-N-{[4-cloro-2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-fenil]-metil}-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agregó HATU (0.113 gramos, 0.298 milimoles) a una solución de {[4-cloro-2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-fenil]-metil}-amina (0.060 gramos, 0.199 milimoles) y ácido 4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.035 gramos, 0.199 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.052 mililitros, 0.298 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.026 gramos, 26 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.28 - 8.39 (m, 1 H), 8.09 - 8.22 (m, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.57 - 7.69 (m, 3 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.27-7.40 (m, 2 H), 6.52 (d, 1 H), 4.52 (d, 2 H),2.59 (q, 2H), 1.16 (t, 3H). ES MS: m/z 458 (M+1).

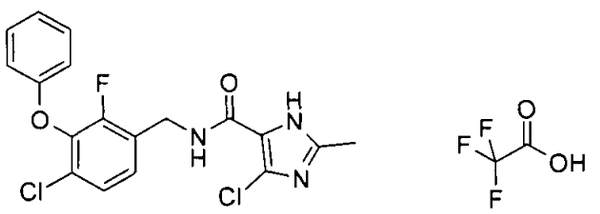
Ejemplo 228: 4-cloro-N-{[4-cloro-2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-fenil]-metil}-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agregó HATU (0.113 gramos, 0.298 milimoles) a una solución de {[4-cloro-2-fluoro-3-(1-naftaleniloxi)-fenil]-metil}-amina (0.060 gramos, 0.199 milimoles) y ácido 4-cloro-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.037 gramos, 0.199 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.052 mililitros, 0.298 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con

acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.016 gramos, 14 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.284- 8.37 (m, 1 H), 8.00 - 8.13 (m, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.54 - 7.66 (m, 3 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.25-7.37 (m, 2 H), 6.49 (d, 1 H), 4.33-4.62 (d, 2 H),1.75-2.03 (m, 1H), 0.85-0.93 (m, 2H), 0.77-0.84 (m, 2H). ES MS: m/z 470 (M+1).

Ejemplo 229: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-{[4-cloro-2-fluoro-3-(feniloxi)-fenil]-metil}-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 1,2-difluoro-4-nitro-3-(feniloxi)-benceno

El hidruro de sodio (dispersión al 60 por ciento en aceite) (2.125 gramos, 53.1 milimoles) se agregó en porciones a una solución de fenol (5.00 gramos, 53.1 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros) con enfriamiento en un baño de hielo. Después de 30 minutos, se agregó 1,2,3-trifluoro-4-nitro-benceno (6.11 mililitros, 53.1 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/HCl acuoso al 10 por ciento y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. La cromatografía del residuo (acetato de etilo:hexano) dio el producto crudo (10.78 gramos, 43 por ciento) como un aceite color amarillo.

Paso B: [2-fluoro-4-nitro-3-(feniloxi)-fenil]-propandioato de bis (1,1-dimetil-etilo)

El hidruro de sodio (dispersión al 60 por ciento en aceite) (3.75 gramos, 94 milimoles) se agregó en porciones a una solución de malonato de diterbutilo (10.49 mililitros, 46.9 milimoles) en tetrahidrofurano (200 mililitros). Después de que cesó el desprendimiento de gas, se agregó una solución de 1,2-difluoro-4-nitro-3-(feniloxi)-benceno (10.70 gramos, 42.6 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. La cromatografía del residuo (acetato de etilo:hexanos) dio el producto deseado (2.38 gramos, 12.5 por ciento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.81 (dd, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 2 H), 7.09 (t, 1 H), 6.93 (d, 2 H), 4.80 (s, 1 H), 1.48 (s, 18 H). ES MS: m/z 470 (M+23).

Paso C: Ácido [2-fluoro-4-nitro-3-(feniloxi)-fenil]-acético

El ácido trifluoro-acético (3 mililitros, 38.9 milimoles) se agregó a una solución de [2-fluoro-4-nitro-3-(feniloxi)-fenil]-propandioato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (2.210 gramos, 4.94 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros). La mezcla se calentó a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó para dar el producto crudo (1.59 gramos, 89 por ciento de rendimiento) como un sólido gomoso. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.70 - 7.80 (m, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 3 H), 7.07 (t, 1 H), 6.89 (d, 2 H), 3.78 (s, 2 H).

Paso D: 2-fluoro-1-metil-4-nitro-3-(feniloxi)-benceno

Se agregó óxido de cobre (I) (0.077 gramos, 0.536 milimoles) a una solución del ácido [2-fluoro-4-nitro-3-(feniloxi)-fenil]-acético (1.560 gramos, 5.36 milimoles) en acetonitrilo (20

mililitros). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se absorbió en dicloro-metano y se filtró a través de Celite. La cromatografía por evaporación instantánea (acetato de etilo:hexanos) dio el 2-fluoro-3-metil-6-nitro-fenil-fenil-éter (0.888 gramos, 63.7 por ciento de rendimiento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.74 (dd, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 2 H), 7.18 (t, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 6.92 (d, 2 H), 2.38 (s, 3 H). ES MS: m/z 246 (M-1).

Paso E: [3-fluoro-4-metil-2-(feniloxi)-fenil]-amina

Una solución de hidrosulfito de sodio (4.42 gramos, 21.45 milimoles) en agua (25 mililitros) se agregó por goteo a una solución de 2-fluoro-1-metil-4-nitro-3-(feniloxi)-benceno (0.884 gramos, 3.58 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (25 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo:hexano) para dar la [3-fluoro-4-metil-2-(feniloxi)-fenil]-amina (0.444 gramos, 51.4 por ciento) como un aceite incoloro, el cual se cristalizó después de reposar durante la noche . 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.23 - 7.33 (m, 2 H), 7.03 (t, 1 H), 6.94 (d, 2 H), 6.83 (t, 1 H), 6.51 (dd, 1 H), 3.40 (br. s, 2 H), 2.18 (d, 3 H). ES MS: m/z 217.

Paso F: 1-cloro-3-fluoro-4-metil-2-(feniloxi)-benceno

A una suspensión de cloruro de cobre(II) (0.532 gramos, 3.96 milimoles) en acetonitrilo (4 mililitros) se le agregó nitrito de terbutilo (0.588 mililitros, 4.95 milimoles) por goteo a temperatura

ambiente bajo nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 55°C. Se agregó por goteo una solución de [3-fluoro-4-metil-2-(feniloxi)-fenil]-amina (0.430 gramos, 1.979 milimoles) en acetonitrilo (3 mililitros). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 5 minutos, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo entre acetato de etilo y HCl acuoso 0.1M frío. La capa acuosa se retro-extrajo una vez con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó. La cromatografía del residuo (acetato de etilo:hexano) dio 0.294 gramos del producto deseado parcialmente purificado como un aceite amarillo 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.28 (t, 2 H), 7.09 - 7.16 (m, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 2.26 (d, 3 H).

Paso G: 1-(bromo-metil)-4-cloro-2-fluoro-3-(feniloxi)-benceno

Una mezcla de 1-cloro-3-fluoro-4-metil-2-(feniloxi)-benceno (0.500 gramos, 2.113 milimoles), NBS (0.414 gramos, 2.324 milimoles) y AIBN (0.017 gramos, 0.106 milimoles) en tetracloruro de carbono (8 mililitros) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El solvente se evaporó. La cromatografía del residuo dio el producto deseado (0.058 gramos, 9 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.27 - 7.35 (m, 3 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 6.89 (d, 2 H), 4.30 - 4.59 (m, 2 H).

Paso H: {[4-cloro-2-fluoro-3-(feniloxi)-fenil]-metil}-amina

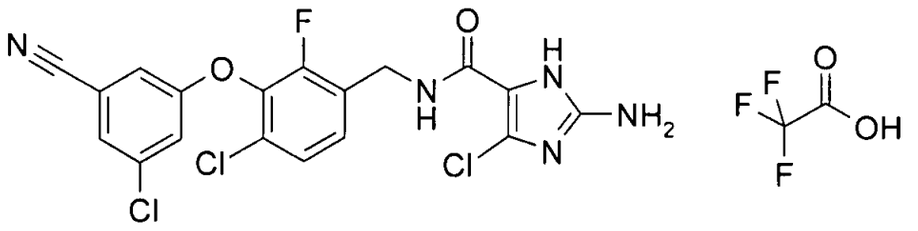
Una mezcla de 1-(bromo-metil)-4-cloro-2-fluoro-3-(feniloxi)-benceno (0.058 gramos, 0.184 milimoles) y amoníaco 7M en metanol (3 mililitros, 21.00 milimoles) en dicloro-metano (1

mililitro) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con dicloro-metano para dar el producto deseado (0.023 gramos, 47 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.93 (br. s, 2 H), 7.52 - 7.60 (m, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.26 - 7.38 (m, 2 H), 7.01 - 7.12 (m, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 4.07 (s, 2 H). ES MS: m/z 252 (M+1).

Paso I: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-{[4-cloro-2-fluoro-3-(feniloxi)-fenil]-metil}-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Una mezcla de {[4-cloro-2-fluoro-3-(feniloxi)-fenil]-metil}-amina (0.021 gramos, 0.083 milimoles), ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.013 gramos, 0.083 milimoles), HATU (0.038 gramos, 0.100 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.017 mililitros, 0.100 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar la 4-cloro-N-{[4-cloro-2-fluoro-3-(feniloxi)-fenil]-metil}-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.0077 gramos, 18 por ciento) (sal de trifluoro-acetato) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8.05 - 8.18 (m, 1 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.34 (t, 2 H), 7.27 (t, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 4.49 (d, 2 H), 2.24 (s, 3 H). ES MS: m/z 394 (M+1).

Ejemplo 230: Trifluoro-acetato de 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-bromo-1,1-bis(metiloxi)-2-propanona

Una solución de 1,1-bis(metiloxi)-2-propanona (40.1 mililitros, 339 milimoles) en metanol al 5 por ciento (volumen/volumen) / acetonitrilo (200 mililitros) se enfrió a <5°C con agitación. Se agregó una porción de 1 mililitro de una solución de bromo (17.44 mililitros, 339 milimoles) en acetonitrilo (30 mililitros) y la mezcla se agitó hasta que la solución se decoloró. Se agregó el resto de la solución de bromo a la mezcla de reacción durante 6 a 8 horas, mientras que se mantenía una temperatura interna de <10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio (30.2 gramos, 360 milimoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora, y luego se filtró. El filtrado se concentró, y se agregaron terbutil-metil-éter (30 mililitros) y heptano (15 mililitros). La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (6.0 gramos en 60 mililitros agua) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (47.03 gramos, 70 por ciento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 4.64 (s, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.35 (s, 6 H).

Paso B: [amino-(imino)-metil]-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

Una solución de dicarbonato de terbutilo (57.3 gramos, 263 milimoles) en acetona (500 mililitros) se agregó a una solución de clorhidrato de guanidina (100 gramos, 1050 milimoles) e hidróxido de sodio (84 gramos, 2100 milimoles) en agua (400 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La acetona se removió mediante evaporación giratoria y la

suspensión restante se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó para dar el [amino-(imino)-metil]-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (42 gramos, 100 por ciento). 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6.08 (br. s, 4 H), 1.44 (s, 9 H).

Paso C: 2-amino-4-[bis(metiloxi)-metil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo

A una solución del [amino-(imino)-metil]-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (42.0 gramos, 264 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (200 mililitros) se le agregó una solución de 3-bromo-1,1-bis(metiloxi)-2-propanona (17.31 gramos, 88 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 mililitros), bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 50°C durante 2.5 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (9.81 gramos, 43 por ciento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6.85 (s, 1 H), 5.66 (br. s, 2 H), 5.27 (s, 1 H), 3.22 - 3.46 (m, 6 H), 1.58 (s, 9 H). ES MS: m/z 258 (M+1).

Paso D: 2-(bis{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-4-[bis(metiloxi)-metil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo

El dicarbonato de diterbutilo (1.70 gramos, 7.77 milimoles) se agregó a una solución del 2-amino-4-[bis(metiloxi)-metil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo (1.00 gramos, 3.89 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros). Se agregó una cantidad catalítica (unos cuantos miligramos) de DMAP. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano y se lavó con HCl acuoso 1N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título (1.55 gramos, 87 por ciento) como un sólido color beige. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ pm 7.39 (s, 3 H), 5.43 (s, 1 H), 3.30 (s, 6 H),

1.55 (s, 9 H), 1.37 (s, 18 H).

Paso E: (4-formil-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo)

Una cantidad catalítica de p-toluen-sulfonato de piridinio se agregó a una solución de 2-(bis{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-4-[bis(metiloxi)-metil]-1H-imidazol-1-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo (1.520 gramos, 3.32 milimoles) en acetona:agua/3:2 (25 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc:hexanos) para dar 0.680 gramos del compuesto del título (0.680 gramos, 66 por ciento). 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10.57 (br. s, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 1.51 (s, 18 H). ES MS: m/z 310 (M-H), 334 (M+Na).

Paso F: (4-cloro-5-formil-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo)

La N-cloro-succinimida (0.346 gramos, 2.59 milimoles) se agregó a una suspensión de (4-formil-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (0.672 gramos, 2.158 milimoles) en acetonitrilo (10 mililitros). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. El solvente se evaporó. La cromatografía del residuo con acetato de etilo:hexano dio el compuesto del título (0.086 gramos, 11 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10.38 - 10.79 (m, 1 H), 9.6 (s, 1 H), 1.52 (s, 18 H). ES MS: m/z 345

Paso G: Ácido 2-(bis{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico

Una solución de clorito de sodio (0.217 gramos, 2.400 milimoles) y monohidrato dibásico de sodio y fosfato(0.199 gramos, 1.440 milimoles) en agua (2 mililitros) se agregó a una solución de (4-cloro-5-formil-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (0.083 gramos, 0.240 milimoles), 2-metil-

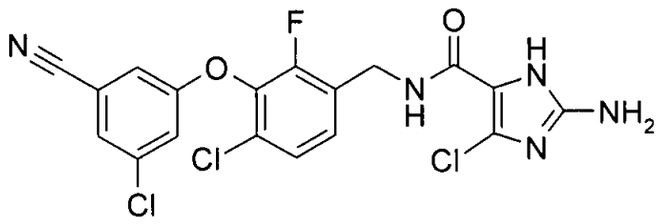
2-buteno (2M en tetrahidrofurano) (1.5 mililitros, 3.00 milimoles), terbutanol (1 mililitro) y tetrahidrofurano (3 mililitros). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró con éter para dar un sólido blanco el cual se secó al vacío durante 1 hora para dar 0.043 gramos de una mezcla de 50:50 de ácido 2-(bis{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico y ácido 4-cloro-2-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-imidazol-5-carboxílico. LCMS: m/z 362 y 262.

Paso H: Trifluoro-acetato de 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

Una mezcla de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.041 gramos, 0.131 milimoles), una mezcla de 50:50 de ácido 2-(bis{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico y ácido 4-cloro-2-({[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.047 gramos, 0.131 milimoles), HATU (0.060 gramos, 0.157 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.027 mililitros, 0.157 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1.5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el producto crudo se disolvió en dicloro-metano (2 mililitros), y se agregó ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.007 gramos, 6.2 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.56 (dd, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 3

H), 6.66 (s, 1 H), 3.73 (s, 2 H), 1.88 (br. s, 2 H). ES MS: m/z 454 (M+1)

Ejemplo 230B (base libre): 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Ruta B:

Paso A: 4-cloro-2-(tiometil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

Se agregó por goteo nBuLi (22.61 mililitros, 54.3 milimoles) a una solución de 2-bromo-4,5-dicloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (18.78 gramos, 54.3 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se agregó por goteo lentamente disulfuro de dimetilo (4.82 mililitros, 54.3 milimoles) y se continuó la agitación durante otros 30 minutos. Se agregó nBuLi adicional (22.61 mililitros, 54.3 milimoles) a la solución y, después de otros 20 minutos, se agregó lentamente dimetil-formamida (8.40 mililitros, 109 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, y se evaporó hasta la mitad del volumen. Se agregaron NaHCO3 saturado (50 mililitros) y EtOAc (50 mililitros) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (12.59 gramos, 76 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.69 (s, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 3.52 -

3.65 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 0.88 - 1.01 (m, 2 H), -0.01 (s, 9 H).

Paso B: 2-azido-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

Se agregó mCPBA (23.26 gramos, 94 milimoles) a una solución de 4-cloro-2-(tiometil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (12.59 gramos, 41.0 milimoles) en dicloro-metano (350 mililitros) a 0°C. Después de 1 hora, la solución se removió del baño de hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido se removió mediante filtración y se agregó NaHCO3 saturado al filtrado, y se extrajo con dicloro-metano adicional. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se concentró para proporcionar la sulfona como un sólido grisáceo, el cual se utilizó sin mayor purificación. Una solución de la sulfona y azida de sodio (4.00 gramos, 61.5 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (200 mililitros) se agitó durante 1 hora. Se agregó NaHCO3 saturado con enfriamiento en un baño de hielo, y la mezcla de reacción se extrajo con CH2Cl2 (100 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (8.53 gramos, 69 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.73 (s, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.55 - 3.67 (m, 2 H), 0.87 - 0.98 (m, 2 H), 0.00 (s, 9 H).

Paso C: Ácido 2-azido-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico

Una solución de NaClO2 (21.7 gramos, 240 milimoles) y NaH2PO4.2H2O (19.9 gramos, 144 milimoles) en H2O (51 mililitros) se agregó a una solución agitada de 2-azido-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (7.2 gramos, 24.0 milimoles) y 2-metil-2-buteno (144 mililitros de a 2M solución en tetrahidrofurano, 2887 milimoles) en tetrahidrofurano

(72 mililitros) y t-BuOH (17 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se secó para proporcionar el ácido 2-azido-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico como un aceite transparente que se asumió que fue cuantitativo y se utilizó sin mayor purificación.

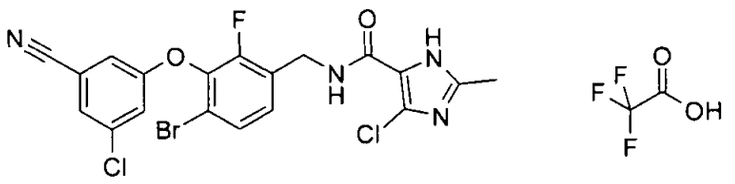
El ácido anterior (1.40 milimoles) se agitó en una solución de ácido trifluoro-acético (2.15 mililitros, 27.9 milimoles) en CH2Cl2 (2 mililitros) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó NaHCO3 saturado y la mezcla se lavó con EtOAc. La capa acuosa se aisló, se acidificó con HCl 1N y se extrajo completamente con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró, y se trituró con hexanos, y nuevamente con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.33 (br. s,1 H), 12.77 (br. s, 1 H).

Paso D: 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

Una solución del ácido 2-azido-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.26 gramos, 1.4 milimoles), 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.44 gramos, 1.40 milimoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetillaminopropil)carbodi-imida (0.32 gramos, 1.68 milimoles) y N-hidroxi-benzo-triazol (0.28 gramos, 1.82 milimoles) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó NaHCO3 y la solución se extrajo con 9:1 de CH2Cl2:MeOH. La fase orgánica combinada se secó (Na2SO4), se filtró, y se concentró para dar la 2-azido-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida, la cual se utilizó sin mayor purificación después de la extracción. Una solución de la azida cruda anterior y Pd/CaCO3

catalítico (envenenado con plomo) en EtOAc (20 mililitros) se agitó entonces bajo 50 psi (3.5 kg/cm2) de gas de hidrógeno durante 2 horas. La solución se filtró a través de Celite, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 por ciento MeOH/CH2Cl2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.95 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.77 (t, J=5.86 Hz, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 2 H), 7.46 (t, J=2.01 Hz, 1 H), 7.34 (t, J=7.97 Hz, 1 H), 5.82 (s, 2 H), 4.49 (d, J=5.77 Hz, 2 H). ES-LCMS: m/z 454.0, 456.0, 458.0 (M+1).

Ejemplo 231: Trifluoro-acetato de N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-[(6-bromo-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo

Se agregó por goteo nitrito de terbutilo (4.81 mililitros, 40.5 milimoles) a una suspensión de bromuro de cobre(II) (7.23 gramos, 32.4 milimoles) en acetonitrilo (20 mililitros) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 minutos y entonces se calentó en un baño de aceite a 55°C. Se agregó por goteo una solución de 3-[(6-amino-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo (4.48 gramos, 16.19 milimoles) en acetonitrilo (25 mililitros). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 5 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó HCl 0.5N frío (150 mililitros), y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. La

cromatografía del residuo (EtOAc:hexano) dio 4.40 gramos de una mezcla del producto deseado y producto dibromado como un sólido blanco.

Paso B: 3-{[6-bromo-3-(bromo-metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

Una mezcla de 3-[(6-bromo-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo (3.39 gramos, 9.95 milimoles), NBS (1.949 gramos, 10.95 milimoles) y AIBN (0.082 gramos, 0.498 milimoles) en tetracloruro de carbono (45 mililitros) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a sequedad. La cromatografía del residuo (EtOAc:hexano) dio el 3-{[6-bromo-3-(bromo-metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (1.35 gramos, 32.3 por ciento de rendimiento) como un aceite incoloro, el cual se cristalizó hasta obtener un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.44 (dd, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.45 (s, 2 H).

Paso C: 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

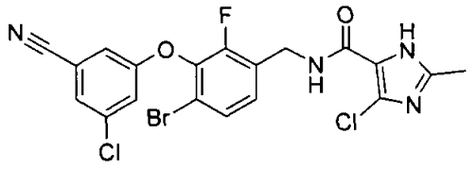
Una mezcla del 3-{[6-bromo-3-(bromo-metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (1.330 gramos, 3.17 milimoles) y amoníaco 7M en metanol (20 mililitros, 140 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con dicloro-metano y se secó al vacío para dar 1.15 gramos de un sólido blanco. La cromatografía (dicloro-metano:metanol) dio el producto deseado (0.507 gramos, 45 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.13 (br. s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 4.07 (s, 2 H).

Paso D: Trifluoro-acetato de N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-

5-carboxamida

Una mezcla del 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.141 milimoles), ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.023 gramos, 0.141 milimoles), HATU (0.064 gramos, 0.169 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.029 mililitros, 0.169 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto de trifluoro-acetato del título (0.015 gramos, 17.5 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.09 (br. s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 4.46 (d, 2 H), 2.21 (s, 3 H). ES MS: m/z 496, 498 (M+2).

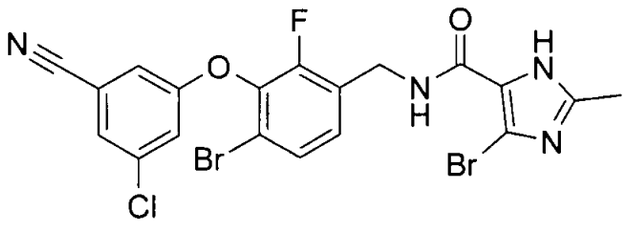
Ejemplo 232: N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agregaron EDC (0.060 gramos, 0.311 milimoles) y HOBT (0.042 gramos, 0.311 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.111 gramos, 0.311 milimoles) y ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.050 gramos, 0.311 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y bicarbonato de sodio saturado, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La HPLC de fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0.1 por ciento) dio el compuesto del título (0.019 gramos, 12 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.86 (br. s, 1

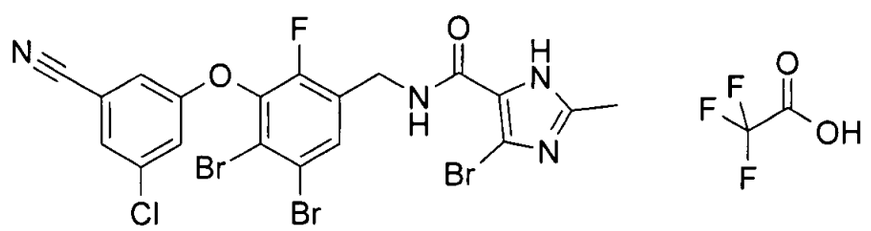
H), 8.17 (br. s, 1 H), 7.77 - 7.88 (m, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 1 H), 7.46 - 7.55 (m, 1 H), 7.44 (br. s, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 1 H), 4.37 - 4.70 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H). LCMS: m/z 497, 499.

Ejemplo 233: 4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Una mezcla del 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.141 milimoles), ácido 4-bromo-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.029 gramos, 0.141 milimoles), HATU (0.064 gramos, 0.169 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.029 mililitros, 0.169 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante LCMS de preparación (acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (15 miligramos, 19.6 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.17 (br. s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 4.18 - 4.59 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H). ES MS: m/z 541, 543.

Ejemplo 234: Trifluoro-acetato de 4-bromo-N-({4,5-dibromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-cloro-5-{[2,3-dibromo-5-(bromo-metil)-6-fluoro-

fenil]-oxi}-benzonitrilo

A una mezcla de 3-[(6-bromo-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo y 3-[(5,6-bromo-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo (1.000 gramos, aproximadamente 2.94 milimoles) en tetracloruro de carbono (15 mililitros) se le agregó NBS (0.575 gramos, 3.23 milimoles) y AIBN (0.024 gramos, 0.147 milimoles). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a sequedad. La cromatografía del residuo (EtOAc:hexano) dio 0.345 gramos del producto de monobromo (aproximadamente 90 por ciento mono, 10 por ciento dibromo) y 0.601 gramos de una mezcla del producto de dibromo, SM y producto de monobromo. El último material se combinó con otro lote que contenía una mezcla similar. La cromatografía (hexano:acetato de etilo) dio el compuesto del título (0.195 g) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.67 (d, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.40 (s, 2H).

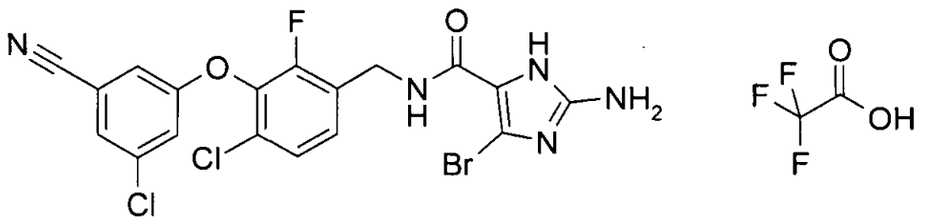
Paso B: 3-{[3-(amino-metil)-5,6-dibromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

Una mezcla de 3-cloro-5-{[2,3-dibromo-5-(bromo-metil)-6-fluoro-fenil]-oxi}-benzonitrilo (0.185 gramos, 0.371 milimoles) y amoníaco 7M en metanol (5 mililitros, 35.0 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía (MeOH:dicloro-metano) para dar el producto deseado (37 miligramos, 19.5 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.80 (d, 1 H), 7.52 (t, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 3.82 (s, 2 H).

Paso C: Trifluoro-acetato de 4-bromo-N-({4,5-dibromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Se agregaron EDC (0.017 gramos, 0.089 milimoles) y HOBT (0.012 gramos, 0.089 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-5,6-dibromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.035 gramos, 0.081 milimoles) y ácido 4-bromo-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.017 gramos, 0.081 milimoles) en N,N-dimetil-formamida. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.028 gramos, 47 por ciento) como un polvo blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.29 (br. s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.52 - 7.60 (m, 2 H), 4.47 (d, 2 H), 2.28 (s, 3 H). ES MS m/z 622.

Ejemplo 235: Trifluoro-acetato de 2-amino-4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: (4-bromo-5-formil-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo)

Se agregó NBS (0.206 gramos, 1.156 milimoles) a una solución del (4-formil-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (0.300 gramos, 0.964 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros). La mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó 2 veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía (EtOAc:hexano) dio el producto deseado (0.154 gramos, 41 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10.54 (br. s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 1.50 (s, 18 H). ES MS: m/z 390.

Paso B: Ácido 2-(bis{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-4-bromo-1H-imidazol-5-carboxílico

Una solución de clorito de sodio (0.348 gramos, 3.84 milimoles) y monohidrato de fosfato diácido de sodio (0.318 gramos, 2.306 milimoles) en agua (4 mililitros) se agregó a una solución de (4-bromo-5-formil-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (0.150 gramos, 0.384 milimoles), 2-metil-2-buteno (2M en tetrahidrofurano) (2.402 mililitros, 4.80 milimoles), t-BuOH (2 mililitros) y tetrahidrofurano (6 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró con éter para dar el producto deseado (0.047 gramos, 30 por ciento) como un sólido blanco. ES MS: m/z 406 (M+1).

Paso C: (4-bromo-5-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo)

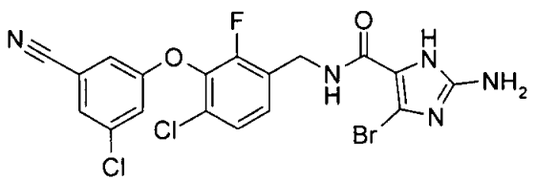
Se agregaron EDC (0.022 gramos, 0.116 milimoles) y HOBT (0.016 gramos, 0.116 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.033 gramos, 0.106 milimoles) y ácido 2-(bis{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-4-bromo-1H-imidazol-5-carboxílico (0.043 gramos, 0.106 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se le agregó bicarbonato de sodio saturado y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía (MeOH:dicloro-metano) dio el producto deseado (0.030 gramos, 34 por ciento) como un sólido blanco .

Paso D: Trifluoro-acetato de 2-amino-4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-

carboxamida

Se agregó ácido trifluoro-acético (3.30 microlitros, 0.043 milimoles) a una solución de (4-bromo-5-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (0.030 gramos, 0.043 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (11 miligramos, 41 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.02 - 8.12 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 6.61 (br. s, 2 H), 4.47 (s, 2 H). ES MS m/z 499.

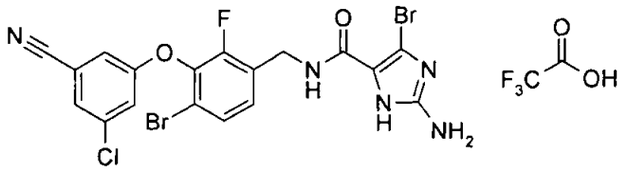
Ejemplo 236: 2-amino-4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agregó ácido trifluoro-acético (2 mililitros, 26.0 milimoles) a una solución de (4-bromo-5-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (1.130 gramos, 1.616 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se agitó con bicarbonato de sodio acuoso saturado durante 1 hora, y el sólido resultante se aisló mediante filtración. Una porción (0.100 gramos) se volvió a cristalizar a partir de etanol para dar el compuesto del título (0.071 gramos, 9 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.16 (br. s, 1 H), 7.79 - 7.85 (m, 1 H), 7.72 - 7.79 (m, 1 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H),

7.29 - 7.39 (m, 1 H), 5.53 (br. s, 2 H), 4.24 - 4.68 (m, 2 H). ES MS: m/z 498, 500.

Ejemplo 237: Trifluoro-acetato de 2-amino-4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-bromo-2-(tiometil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

El compuesto del título (1.00 gramos, 73 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de 2,4,5-tribromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (1.70 gramos, 3.91 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.63 (s, 1 H) 5.67 (s, 2 H) 3.56 - 3.64 (m, 2 H) 2.72 (s, 3 H) 0.87 - 0.98 (m, 2 H) -0.01 (s, 9 H).

Paso B: 4-bromo-2-(metil-sulfonil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

Se agregó mCPBA (0.40 gramos, 1.64 milimoles) a una solución de 4-bromo-2-(tiometil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.23 gramos, 0.66 milimoles) en CH2Cl2 (6. 6 mililitros) a 0°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Se agregó NaHCO3 saturado y la solución se extrajo con CH2Cl2 (10 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-25 por ciento de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.21 gramos, 0.54 milimoles) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.92 (s, 1 H) 6.07 (s, 2 H) 3.61 - 3.74

(m, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 0.87 - 1.02 (m, 2 H) 0.00 (s, 9 H).

Paso C: 2-azido-4-bromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

El compuesto del título (0.13 gramos, 71 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir del 4-bromo-2-(metil-sulfonil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.21 gramos, 0.54 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.64 (s, 1 H) 5.50 (s, 2 H) 3.58 (t, J=8.24 Hz, 2 H) 0.91 (t, J=8.24 Hz, 2 H) -0.02 (s, 9 H).

Paso D: 2-azido-4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se empleó el 2-azido-4-bromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.13 gramos, 0.38 milimoles) para proporcionar el ácido como un aceite transparente, el cual se utilizó sin mayor purificación. El ácido anterior y 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.17 gramos, 0.38 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.15 gramos, 58 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.45 (dd, J=8.42, 1.28 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.30 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 7.02 (s, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 4.66 (d, J=5.86 Hz, 2 H) 3.50 - 3.62 (m, 2 H) 0.85 - 0.94 (m, 2 H) -0.02 (s, 9 H).

Paso E: 2-amino-4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

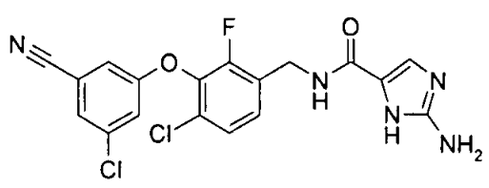
Una solución de 2-azido-4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-

metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.030 gramos, 0.043 milimoles) y paladio catalítico sobre Ca2CO3 (envenenado con plomo) en tetrahidrofurano (1 mililitro) se agitó bajo presión atmosférica de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó, para dar el compuesto del título (0.029 miligramos, cuantitativo) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.43 (dd, J=8.47, 1.42 Hz, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.11 - 7.17 (m, 1 H) 7.06 (t, J=6.00 Hz, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 5.69 (s, 2 H) 4.85 (br. s, 2 H) 4.63 (d, J=6.04 Hz, 2 H) 3.59 - 3.68 (m, 2 H) 0.86 - 0.94 (m, 2 H) -0.03 (s, 9 H).

Paso F: trifluoro-acetato de 2-amino-4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título (0.002 gramos, 7 por ciento) se obtuvo como un sólido blanco a partir de la 2-amino-4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.029 gramos, 0.043 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. La purificación del compuesto del título se logró mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.51 - 7.61 (m, 2 H) 7.34 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 4.62 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 541.9, 543.8, 545.9 (M+1).

Ejemplo 238: 2-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



Paso A: Ácido 2-(bis{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-imidazol-4-carboxílico

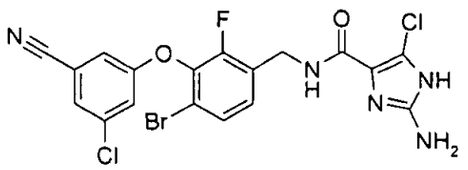
Una solución de clorito de sodio (0.505 gramos, 5.59 milimoles) y monohidrato de fosfato diácido de sodio (0.463 gramos, 3.35 milimoles) en agua (4 mililitros) se agregó a una solución de (4-formil-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (0.174 gramos, 0.559 milimoles), 2-metil-2-buteno (2M en tetrahidrofurano) (3.49 mililitros, 6.99 milimoles), t-BuOH (2 mililitros) y tetrahidrofurano (6 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El residuo se trituró con éter y el sólido blanco resultante se secó al vacío para dar 0.098 gramos (53 por ciento) del compuesto del título. MS m/z 326 (M-1).

Paso B: 2-amino-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se agregaron EDC (0.035 gramos, 0.183 milimoles) y HOBT (0.025 gramos, 0.183 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.048 gramos, 0.153 milimoles) y ácido 2-(bis{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-1H-imidazol-4-carboxílico (0.050 gramos, 0.153 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el (4-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo) crudo como un aceite. Se agregó ácido trifluoro-acético (0.3 mililitros, 3.89 milimoles) a una solución de (4-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-

ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (0.066 gramos, 0.106 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, y se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.017 gramos, 27 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.09 - 8.18 (m, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H), 7.30 (t, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.45 (br. s, 2 H), 4.44 (d, 2 H). MS m/z 420 (M+1).

Ejemplo 239: 2-amino-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



Ruta A:

Paso A: 3-[(6-bromo-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo

Se agregó por goteo nitrito de terbutilo (4.37 mililitros, 36.7 milimoles) a una suspensión de bromuro de cobre(II) (6.83 gramos, 30.6 milimoles) en MeCN (30 mililitros) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 minutos, y entonces se calentó a 55°C después de lo cual, se agregó por goteo una solución de 3-[(6-amino-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo (6.77 gramos, 24.47 milimoles) en MeCN (30 mililitros). La solución color café se agitó a 55°C durante 30 minutos, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó HCl 0.5N frío (150 mililitros), seguido por acetato de etilo (400 mililitros). La capa orgánica se lavó con salmuera (400 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar 8.1 gramos (78 por ciento) del 3-[(6-bromo-2-

fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo en una pureza de aproximadamente el 80 por ciento. La 1H RMN muestra el producto deseado más aproximadamente el 20 por ciento de un producto secundario. Se utilizó como tal en el siguiente experimento. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 7.11 - 7.20 (m, 1 H), 7.02 - 7.11 (m, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 2.31 (s, 3 H).

Paso B. 3-{[6-bromo-3-(bromo-metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

Una mezcla de 3-[(6-bromo-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo (8.1 gramos, 23.78 milimoles), NBS (5.08 gramos, 28.5 milimoles) y AIBN (0.195 gramos, 1.189 milimoles) en CCl4 (240 mililitros) se calentó a 90°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0°C, se filtró a través de Celite y se concentró. El aceite amarillo crudo se purificó sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar 2.75 gramos (26 por ciento) del 3-{[6-bromo-3-(bromo-metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.44 (dd, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.18 - 7.32 (m, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 6.89 - 7.05 (m, 1 H), 4.45 (d, 2 H).

Paso C: 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

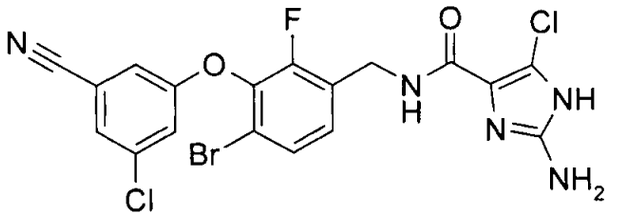
Una solución de 3-{[6-bromo-3-(bromo-metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (2.5 gramos, 5.96 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros) se agregó por goteo a una solución de amoníaco 7M en metanol (42.6 mililitros, 298 milimoles) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 16 horas, y entonces la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Se agregaron al residuo acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se agitó en un

embudo de separación. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía con hexano:acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.453 gramos, 21 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.76 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 1.85 (br. s, 2 H).

Paso D: trifluoro-acetato de 2-amino-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida

Se agregaron EDC (0.029 gramos, 0.152 milimoles) y HOBT (0.021 gramos, 0.152 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.049 gramos, 0.138 milimoles) y ácido 2-(bis{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.050 gramos, 0.138 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta obtener un aceite. Se agregaron dicloro-metano (2 mililitros) y ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.0103 gramos, 18 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.05 (br. s, 1H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 1H), 5.82 (br. s, 2H), 4.47 (d, 2H). LCMS: m/z 499 (M+1).

Ejemplo 239: 2-amino-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



Ruta B:

Paso A: 3-{[3-(azido-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

Se agregó azida de sodio (0.465 gramos, 7.16 milimoles) a una solución de 3-{[6-bromo-3-(bromo-metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (2.73 gramos, 6.51 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (20 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3 veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía con hexano:acetato de etilo para dar el compuesto del título (2.05 gramos, 83 por ciento) como un aceite. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.50 (dd, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.18 - 7.26 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.41 (s, 2 H).

Paso B: 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

La trimetil-fosfina (1M en tetrahidrofurano) (6.41 mililitros, 6.41 milimoles) y agua (0.384 mililitros, 21.36 milimoles) se agregaron a una solución de 3-{[3-(azido-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (1.630 gramos, 4.27 milimoles) en tetrahidrofurano (30 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía con dicloro-metano:metanol para dar el compuesto del título (1.21 gramos, 79 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.80 (s, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 7.41 (t, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 1.92 (br. s, 2 H).

Paso C: 2-azido-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida

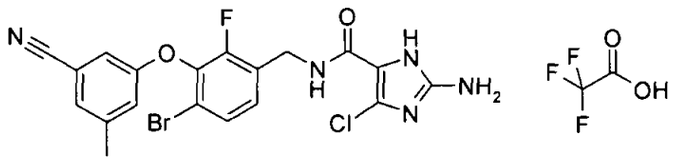
Se agregaron EDC (0.331 gramos, 1.726 milimoles) y HOBT (0.233 gramos, 1.726 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.558 gramos, 1.569 milimoles) y ácido 2-azido-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.294 gramos, 1.569 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (7 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título crudo (0.850 g) como un sólido amarillo claro. Este producto crudo se llevó al siguiente paso sin mayor purificación.

Paso D: 2-amino-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida

Se agregó Catalizador Lindlar (0.167 gramos, 0.078 milimoles) a una suspensión de 2-azido-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (0.824 gramos, 1.569 milimoles) en acetato de etilo (30 mililitros) en un frasco de presión. El recipiente se evacuó y se inundó con nitrógeno, entonces se evacuó y se llenó con hidrógeno (50 Psi [3.5 kilogramos/centímetro cuadrado]). La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas, entonces se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con etanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0.350 gramos, 44 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.95 (br. s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.76 (t, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 5.79 (br. s, 2 H), 4.45 (d, 2 H). ES MS m/z 498 (M-H).

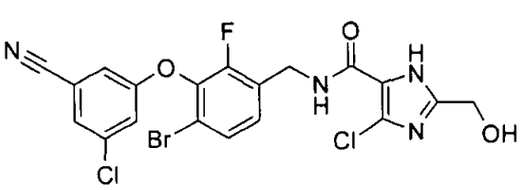
Ejemplo 240: Trifluoro-acetato de 2-amino-N-({4-bromo-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-

imidazol-5-carboxamida



Se agregaron EDC (0.043 gramos, 0.225 milimoles) y HOBT (0.030 gramos, 0.225 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-metil-benzonitrilo (0.059 gramos, 0.205 milimoles) y ácido 2-(bis{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.074 gramos, 0.205 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio saturado, y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se disolvió en dicloro-metano (2 mililitros) y se agregó ácido trifluoro-acético (0.3 mililitros, 3.89 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título (0.034 gramos, 44 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.94 - 8.04 (m, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.21 (br. s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.49 (d, 2 H), 2.33 (s, 3 H). ES MS m/z 434 (M+1).

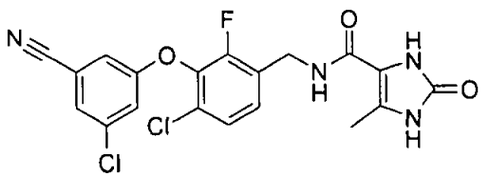
Ejemplo 241: N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agregaron EDC (0.025 gramos, 0.131 milimoles) y HOBT (0.018 gramos, 0.131 milímoles) a una solución de 3-{[3-(amino-

metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.042 gramos, 0.119 milimoles) y ácido 4-cloro-2-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.050 gramos, 0.119 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se agregó bicarbonato de sodio saturado, y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se disolvió en dicloro-metano (2 mililitros), y se agregó ácido trifluoro-acético (0.3 mililitros, 3.89 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.030 gramos, 47 por ciento) como un polvo blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.99 (br. s, 1 H), 8.32 - 8.41 (m, 1 H), 7.79 - 7.84 (m, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 5.54 (br. s, 1 H), 4.45 - 4.53 (m, 2 H), 4.37 - 4.44 (m, 2 H). ES MS: m/z 512, 514.

Ejemplo 242: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxamida



Paso A: 5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de (2E)-2-(hidroxi-imino)-3-oxobutanoato de etilo (8.50 gramos, 53.41 milimoles) y paladio al 10 por ciento sobre carbón (0.42 gramos) en EtOH (25 mililitros) y una solución 1.5M de HCl (40 mililitros) se agitaron bajo hidrógeno (50 psig [3.5 kg/cm2]) durante 4 horas. El recipiente se ventiló cuidadosamente,

y entonces la mezcla se filtró a través de Celite., la cual subsiguientemente se lavó con EtOH. El filtrado se concentró ligeramente para remover algo del EtOH pero el baño de agua se mantuvo debajo de 40°C. Se le agregó una solución 5M de HCl acuoso (5 mililitros) a la solución amarilla, y ésta se le agregó por goteo a una solución de KOCN (6.50 gramos, 80.12 milimoles) en agua (25 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y entonces se enfrió a 0°C. Después de 2 horas, el precipitado se filtró y se lavó con una mezcla fría de 1:1 de MeOH/agua (20 mililitros) y se secó al vacío, para proporcionar 1.70 gramos (19 por ciento) del compuesto del título como un polvo gris. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.61 (br. s, 1 H), 10.14 (br. s, 1 H), 4.16 (d, 2 H), 2.20 (br. s, 3 H), 1.23 (t, 3 H). LCMS m/z 171.3 (M+H).

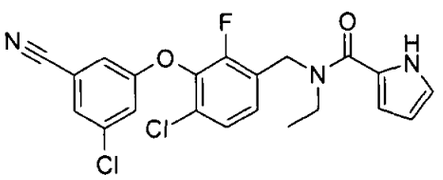
Paso B. *Ácido 5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico*

Una solución del 5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1.00 gramos, 5.88 milimoles) en NaOH 3N (5.88 mililitros) se calentó a 65°C durante 2 horas, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y entonces se agregó por goteo a una solución agitada de H2SO4 concentrado (1.10 mililitros) en agua (7.35 mililitros). La mezcla se agitó durante 2 horas, y entonces se filtró. El sólido se lavó con agua (10 mililitros, 2 veces) y luego se secó al vacío, para dar 0.65 gramos (78 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.21 (d, 1 H), 10.52 (br. s, 1 H), 9.77 - 10.21 (m, 1 H), 1.95 - 2.35 (m, 3 H).

Paso C. *N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxamida*

Se agregó DIPEA (0.20 mililitros, 1.16 milimoles) a una mezcla de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.15 gramos, 0.48 milimoles), ácido 5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico (0.080 gramos, 0.58 milimoles) y HATU (0.24 gramos, 0.63 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 24 horas, y entonces se agregó acetato de etilo (50 mililitros) y bicarbonato de sodio saturado solución (100 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado (50 mililitros), agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros) y se secó sobre MgSO4. La mezcla se filtró y el solvente se removió al vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.20 gramos, 10 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.42 (br. s, 1 H), 9.75 (br. s, 1 H), 7.74 - 7.95 (m, 2 H), 7.42 - 7.57 (m, 3 H), 7.37 (t, 1 H), 4.44 (d, 2 H), 2.20 (s, 3 H). LCMS m/z 437.0 (M+H).

Ejemplo 243: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N-etil-1H-pirrol-2-carboxamida



Paso A: 3-cloro-5-({6-cloro-3-[(etil-amino)-metil]-2-fluoro-fenil}-oxi)-benzonitrilo

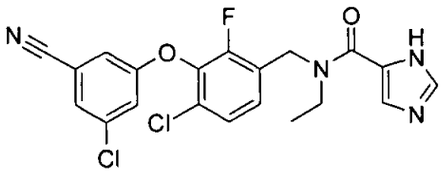
Una solución de 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.50 gramos, 1.33 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) se agregó por goteo a una solución 2M de EtNH2 (6.67 mililitros, 13.33 milimoles) en tetrahidrofurano. El matraz se selló y se agitó a temperatura ambiente durante la

noche. Se agregaron acetato de etilo (100 mililitros) y una solución saturada de NaHCO3 (100 mililitros). La capa orgánica se lavó con salmuera (150 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0.48 gramos, cuantitativo) como un sólido bronceado. La 1H RMN muestra el compuesto del título más un poco de EtNH2 residual. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.04 (br. s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.62 (s, 2 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 2.95 (q, 2 H), 1.18 (t, 3 H). LCMS m/z 340.0 (M+H).

Paso B. N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N-etil-1H-pirrol-2-carboxamida

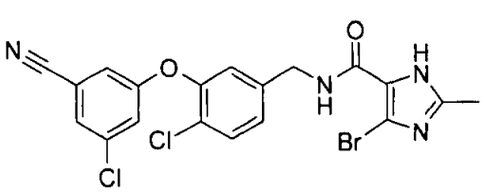
Se agregaron N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) y di-isopropil-etil-amina (0.1 mililitros, 0.59 milimoles) a una mezcla de HATU (0.12 gramos, 0.32 milimoles), 3-cloro-5-({6-cloro-3-[(etil-amino)-metil]-2-fluoro-fenil}-oxi)-benzonitrilo (0.10 gramos, 0.29 milimoles) y ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (0.05 gramos, 0.41 milimoles). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas, y entonces se agregaron acetato de etilo (100 mililitros) y una solución saturada de NaHCO3 (100 mililitros). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO3 (100 mililitros, 2 veces), salmuera (150 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.039 gramos, 31 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.51 (s, 1 H), 7.82 (br. s, 1 H), 7.08 - 7.68 (m, 3 H), 6.74 - 7.04 (m, 1 H), 6.24 - 6.62 (m, 1 H), 6.12 (d, 1 H), 4.56 - 5.10 (m, 2 H), 3.54 - 3.88 (m, 2 H), 0.96 - 1.45 (m, 3 H). LCMS m/z 433.9 (M+H).

Ejemplo 244: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N-etil-1H-imidazol-4-carboxamida



Se agregaron N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) y di-isopropil-etil-amina (0.1 mililitros, 0.59 milimoles) a una mezcla de HATU (0.12 gramos, 0.32 milimoles), 3-cloro-5-({6-cloro-3-[(etil-amino)-metil]-2-fluoro-fenil}-oxi)-benzonitrilo (0.10 gramos, 0.29 milimoles) y ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (0.05 gramos, 0.41 milimoles). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas, y entonces se agregaron acetato de etilo (100 mililitros) y una solución saturada de NaHCO3 (100 mililitros). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO3 (100 mililitros, 2 veces), salmuera (150 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.046 gramos, 36 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.47 - 8.80 (m, 1 H), 7.89 - 8.03 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.44 - 7.56 (m, 3 H), 7.33 (t, 1 H), 4.69 - 5.18 (m, 2 H), 3.33 - 3.79 (m, 2 H), 1.01 - 1.27 (m, 3 H). LCMS *m/z* 431.2 (M-H).

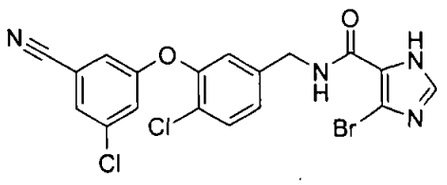
Ejemplo 245: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agregó N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) a una mezcla de clorhidrato de 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.125 gramos, 0.379 milimoles), ácido 4-bromo-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.093 gramos, 0.455 milimoles) y

HATU (0.173 gramos, 0.455 milimoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y entonces se agregó di-isopropil-etil-amina (0.132 mililitros, 0.758 milimoles), y la solución amarilla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO3 (30 mililitros) y Et2O (10 mililitros), y la suspensión se filtró para dar 0.50 gramos de un insoluble sólido blanco. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (75 mililitros) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (50 mililitros, 2 veces), agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó sobre gel de sílice (hexanos/ acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.075 gramos, 41 por ciento) en una pureza de aproximadamente el 70 por ciento. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC en fase inversa (MeCN/H2O + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.043 gramos, 24 por ciento) como un polvo blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 + CD3OD) δ ppm 7.66 (br. s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.16 - 7.35 (m, 4 H), 4.44 (br. s, 2 H), 2.25 (s, 3 H). LCMS m/z 481.0 (M+H).

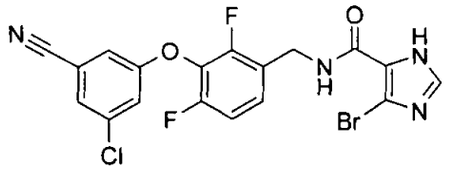
Ejemplo 246: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agregó N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) a una mezcla de clorhidrato de 3-{[5-(amino-metil)-2-cloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.115 gramos, 0.349 milimoles), ácido 4-bromo-1H-imidazol-5-carboxílico (0.070 gramos, 0.366 milimoles) y HATU (0.159 gramos, 0.419 milimoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y entonces se agregó di-isopropil-etil-amina (0.122 mililitros, 0.698 milimoles), y la solución amarilla se agitó a

temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO3 (30 mililitros) y acetato de etilo (75 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (50 mililitros, 2 veces), agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.026 gramos, 16 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.74 (br. s, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.30 (d, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 3 H), 4.57 (br. s, 2 H). LCMS m/z 467.1 (M+H).

Ejemplo 247: 4-bromo-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2,4-difluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-cloro-5-[(2,6-difluoro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo

Una solución 1M de KOtBu en tetrahidrofurano (4.41 mililitros, 4.41 milimoles) se agregó a una solución de 2,6-difluoro-3-metil-fenol (3 gramos, 20.82 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (10 mililitros) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 10 minutos, se agregaron 3-cloro-5-fluoro-benzonitrilo (3.24 gramos, 20.82 milimoles) y 18-corona-6 (0.550 gramos, 2.082 milimoles) y la solución se calentó a 135°C. Después de 6 horas, la solución color café se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron agua (100 mililitros) y acetato de etilo (150 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (150 mililitros, 2 veces), salmuera (150 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel

de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4.05 gramos, 70 por ciento) como un sólido blanco (N4011-11-100). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.36 (t, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.05 - 7.14 (m, 2 H), 6.93 - 7.00 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H).

Paso B: 3-{[3-(bromo-metil)-2,6-difluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

Una solución de 3-cloro-5-[(2,6-difluoro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo (4.05 gramos, 14.48 milimoles) y NBS (3.09 gramos, 17.38 milimoles) en tetracloruro de carbono (500 mililitros) se desgasificó y se calentó a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de aproximadamente 5 minutos, se agregó AIBN (0.119 gramos, 0.724 milimoles) y la solución se calentó durante 6 horas. La solución se enfrió a 0°C, y entonces se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el material crudo se purificó sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.9 gramos, 56 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.21 (t, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 2 H), 4.51 (s, 2 H).

Paso C: 3-{[3-(amino-metil)-2,6-difluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

Una solución 7M de amoníaco en metanol (45.8 mililitros, 321 milimoles) se agregó a una solución de 3-{[3-(bromo-metil)-2,6-difluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (2.3 gramos, 6.41 milimoles) en tetrahidrofurano (30 mililitros) a temperatura ambiente. La reacción se tapó y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, y entonces se concentró a sequedad al vacío. Se agregaron acetato de etilo (200 mililitros) y una solución acuosa saturada de NaHCO3 (300 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (200 mililitros, 2 veces), agua (200 mililitros), salmuera (200

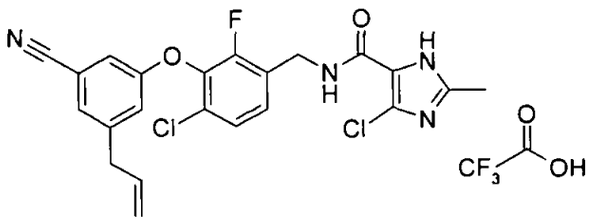
mililitros), se secó sobre Na2SO4, se filtró, y se concentró para dar un sólido blanco. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice (10 por ciento MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (1.63 gramos, 86 por ciento) como un sólido blanco (N4011-13-100). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.82 (s, 1 H), 7.40 - 7.66 (m, 3 H), 7.31 (t, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 1.86 (br. s, 2 H).

Paso D: 4-bromo-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2,4-difluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

Se agregó N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) a una mezcla de 3-{[3-(amino-metil)-2,6-difluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.093 gramos, 0.316 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.105 gramos, 0.379 milimoles) y HATU (0.144 gramos, 0.379 milimoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y entonces se agregó di-isopropil-etil-amina (0.110 mililitros, 0.631 milimoles), y la solución amarilla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La LCMS muestra el producto deseado (m/z 553). La dimetil-formamida se removió al vacío, y el residuo se disolvió en dicloro-metano (2 mililitros). Se agregó ácido trifluoro-acético (1 mililitro), y la solución se agitó durante la noche, y entonces se concentró a sequedad. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa, y las fracciones deseadas se combinaron en un embudo de separación, se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (100 mililitros) y se extrajeron con acetato de etilo (75 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (50 mililitros), agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0.080 gramos, 60 por ciento) como un polvo blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6+ D2O) δ ppm 7.67 - 7.87 (m, 2 H), 7.44 - 7.60 (m, 2 H), 7.22 - 7.41 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H). LCMS m/z

424.0 (M+H).

Ejemplo 248: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(2-propen-1-il)-benzonitrilo

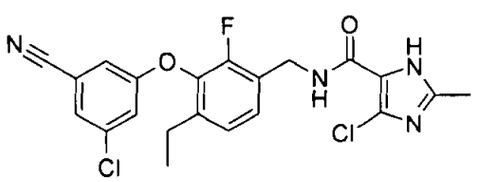
Una mezcla de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (0.62 gramos, 1.744 milimoles), tributil-(2-propen-1-il)-estanano (0.924 gramos, 2.79 milimoles) y Pd(PPh3)4 (0.201 gramos, 0.174 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (14 mililitros) se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 30 minutos. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron acetato de etilo (200 mililitros) y agua (200 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar 0.38 gramos de una mezcla de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(2-propen-1-il)-benzonitrilo y Bu3SnBr. El material se utilizó sin mayor purificación. N4011-30-100. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.20 - 7.29 (m, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.78 - 5.96 (m, 1 H), 5.01 - 5.18 (m, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.37 (d, 2 H).

Paso B: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Una solución del 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-

oxi}-5-(2-propen-1-il)-benzonitrilo (0.38 gramos, 1.200 milimoles), ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.462 gramos, 1.440 milimoles), EDC (0.276 gramos, 1.440 milimoles) y HOBT (0.220 gramos, 1.440 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, y entonces se agregaron acetato de etilo (100 mililitros) y una solución acuosa saturada de NaHCO3 (100 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (100 mililitros), agua (100 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar 0.40 gramos (73 por ciento) del compuesto deseado pero en una pureza de sólo aproximadamente el 70 por ciento. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.14 gramos, 20 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.20 - 7.41 (m, 3 H), 7.03 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.78 - 6.00 (m, 1 H), 4.98 - 5.14 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.38 (d, 2 H), 2.35 (s, 3 H). LCMS m/z 457.1 (M-H).

Ejemplo 249: 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: ({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

Se agregó BOC2O (2.183 mililitros, 9.40 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (3.04 gramos, 8.55 milimoles) en cloroformo (75 mililitros) a 0°C bajo nitrógeno. La solución amarilla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se

agregó una solución saturada de NaHCO3 (300 mililitros) y CH2Cl2 (200 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de salmuera (300 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.9 gramos, 71 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.45 (dd, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.99 - 7.02 (m, 1 H), 4.97 (br. s, 1 H), 4.37 (d, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

Paso B: ({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etenil-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

Una mezcla de ({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.64 gramos, 1.404 milimoles), vinil-trifluoro-borato de potasio (0.282 gramos, 2.107 milimoles), complejo de dicloruro de 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno-paladio(II) / dicloro-metano (0.046 gramos, 0.056 milimoles) y trietil-amina (0.294 mililitros, 2.107 milimoles) en propanol normal (15 mililitros) se calentó a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron agua (150 mililitros) y acetato de etilo (150 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (150 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró a través de Celite y se concentró. La mezcla se disolvió en propanol normal (15 mililitros) y se agregaron vinil-trifluoro-borato de potasio (0.56 gramos, 4.22 milimoles), complejo de dicloruro de 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno-paladio(II) / dicloro-metano (0.046 gramos, 0.056 milimoles), y trietil-amina (0.63 gramos, 6.33 milimoles). La mezcla se calentó a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron agua (150 mililitros) y acetato de etilo (150 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera

(150 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.52 gramos, 83 por ciento) en una pureza de aproximadamente el 90 por ciento. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.40 (d, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 7.12 (t, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 5.82 (d, 1 H), 5.36 (d, 1 H), 4.97 (br. s, 1 H), 4.38 (d, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

Paso C: ({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

Una mezcla de ({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etenil-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.5 gramos, 1.241 milimoles), sulfuro de difenilo (0.021 mililitros, 0.124 milimoles) y Pd/C (0.132 gramos, 0.124 milimoles) en acetato de etilo (80 mililitros) y metanol (80 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de hidrógeno (45 psi [3.15 kg/cm2]) durante 3 horas. El recipiente se ventiló cuidadosamente, y la mezcla se filtró a través de Celite y se secó para dar el compuesto del título (0.5 gramos, 95 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.76 (t, 1 H), 7.29 - 7.43 (m, 3 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 4.16 (d, 2 H), 2.45 - 2.53 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.08 (t, 3 H). LCMS m/z 403.1 (M-H).

Paso D: 3-{[3-(amino-metil)-6-etil-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

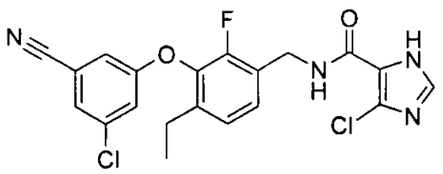
Se agregó ácido trifluoro-acético (1.903 mililitros, 24.70 milimoles) a una solución de ({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.5 gramos, 1.235 milimoles) en dicloro-metano (30 mililitros) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 16 horas, la solución se concentró al vacío. Se agregó una solución saturada de NaHCO3 (100 mililitros) y acetato de etilo (100 mililitros), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La capa orgánica

se separó, se lavó con agua (100 mililitros), salmuera (100 mililitros), se secó sobre Na2SO4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0.38 gramos, >99 por ciento) como un aceite color café. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.29 - 7.33 (m, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 2.54 (d, 2 H), 1.54 (d, 2 H), 1.13 - 1.19 (m, 3 H).

Paso E: 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-etil-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.075 gramos, 0.246 milimoles), ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.040 gramos, 0.246 milimoles), EDC (0.047 gramos, 0.246 milimoles) y HOBT (0.038 gramos, 0.246 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (4 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, y entonces se agregaron acetato de etilo (100 mililitros) y una solución acuosa saturada de NaHCO3 (100 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (100 mililitros), agua (100 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El material se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). El producto deseado se lavó con una solución saturada de NaHCO3 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (50 mililitros), agua (50 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0.052 gramos, 47 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.06 (br. s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.03 - 7.12 (m, 3 H), 6.97 (s, 1 H), 4.67 (d, 2 H), 2.53 (q, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.13 (t, 3 H). LCMS m/z 447.05 (M+H).

Ejemplo 250: 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

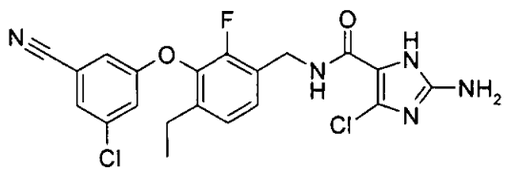
Una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-etil-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.075 gramos, 0.246 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.075 gramos, 0.271 milimoles), EDC (0.052 gramos, 0.271 milimoles) y HOBT (0.041 gramos, 0.271 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (4 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, y entonces se agregaron acetato de etilo (100 mililitros) y una solución acuosa saturada de NaHCO3 (100 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (100 mililitros), agua (100 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El material se purificó sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.12 gramos, 74 por ciento) en una pureza de aproximadamente el 85 por ciento. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.65 (s, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.09 - 7.20 (m, 3 H), 7.02 (d, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 4.69 (d, 2 H), 3.61 (t, 2 H), 2.57 (q, 2 H), 1.18 (t, 3 H), 0.95 (t, 2 H).

Paso B: 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

Una solución de la 5-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (0.12 gramos, 0.213 milimoles) y ácido

trifluoro-acético (1.641 mililitros, 21.29 milimoles) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, y entonces la solución se concentró al vacío. El material se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). El producto deseado se lavó con una solución saturada de NaHCO3 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (50 mililitros), agua (50 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0.059 gramos, 61 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δppm 7.73 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 3 H), 4.64 (s, 2 H), 2.58 (q, 2 H), 1.15 (t, 3 H). LCMS m/z 434.1 (M+H).

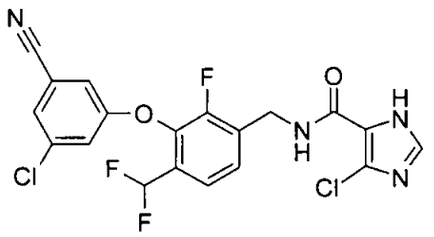
Ejemplo 251: 2-amino-4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-etil-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.075 gramos, 0.246 milimoles), ácido 2-azido-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.051 gramos, 0.271 milimoles), EDC (0.052 gramos, 0.271 milimoles) y HOBT (0.041 gramos, 0.271 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (4 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, y entonces se agregaron acetato de etilo (100 mililitros) y una solución acuosa saturada de NaHCO3 (100 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (100 mililitros), agua (100 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. Se agregaron acetato de etilo (20 mililitros) y Catalizador Lindlar (0.026 gramos, 0.247 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo

una atmósfera de hidrógeno (55 psig [3.85 kg/cm2]) durante 19 horas. El recipiente se ventiló cuidadosamente y la mezcla se filtró a través de Celite, se concentró, y se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el compuesto del título (0.059 gramos, 51 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.93 (s, 1 H), 7.77 (t, 1 H), 7.70 (t, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 4.47 (d, 2 H), 2.47 - 2.54 (m, 2 H), 1.08 (t, 3 H). LCMS m/z 450.1 (M+H).

Ejemplo 252: 4-cloro-N-{[3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: ({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-4-formil-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

Se agregó tetróxido de osmio (0.156 mililitros, 0.012 milimoles) a una mezcla de ({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etenil-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.25 gramos, 0.621 milimoles) y peryodato de sodio (0.398 gramos, 1.862 milimoles) en tetrahidrofurano (4 mililitros) y agua (2 mililitros). Se formó un precipitado blanco y la pasta acuosa se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua (75 mililitros) y acetato de etilo (75 mililitros) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (75 mililitros), salmuera (75 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0.153 gramos, 60 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.16 (s, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 5.05 (br. s, 1 H), 4.46 (d, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

Paso B: {[3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]-metil}-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

Una solución de ({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-4-formil-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.15 gramos, 0.371 milimoles) y DAST (0.098 mililitros, 0.741 milimoles) en dicloro-metano (6 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces se agregaron agua (15 mililitros) y acetato de etilo (25 mililitros). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0.152 gramos, 94 por ciento) como un sólido color naranja. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.39 - 7.52 (m, 2 H), 7.37 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.76 (t, 1 H), 4.98 (br. s, 1 H), 4.42 (d, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

Paso C: 3-{[3-(amino-metil)-6-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

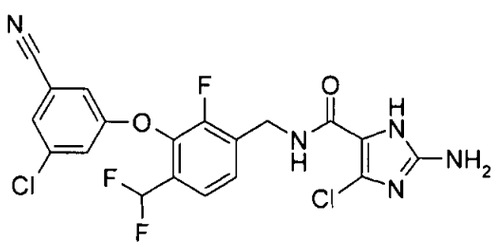
Una solución de {[3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]-metil}-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.152 gramos, 0.356 milimoles) y ácido trifluoro-acético (1.372 mililitros, 17.81 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite color naranja que se utilizó sin mayor purificación. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.40 - 7.52 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.74 (t, 1 H), 4.19 (br. s, 2 H).

Paso D: 4-cloro-N-{[3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida

Una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.08 gramos, 0.245 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.068 gramos, 0.245 milimoles), EDC

(0.047 gramos, 0.245 milimoles) y HOBT (0.037 gramos, 0.245 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (4 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, y entonces se agregaron acetato de etilo (30 mililitros) y una solución acuosa saturada de NaHCO3 (30 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (30 mililitros), agua (30 mililitros), salmuera (30 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. Una solución de este residuo y ácido trifluoro-acético (0.019 mililitros, 0.246 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El solvente se removió al vacío y el aceite resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). El compuesto deseado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (25 mililitros) y se extrajo con acetato de etilo (25 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (25 mililitros), salmuera (25 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (0.034 gramos, 30 por ciento) como un polvo blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.73 (s, 1 H), 7.44 - 7.63 (m, 3 H), 7.27 (d, 2 H), 6.92 (t, 1 H), 4.70 (s, 2 H). LC/MS m/z 453.2 (M-H).

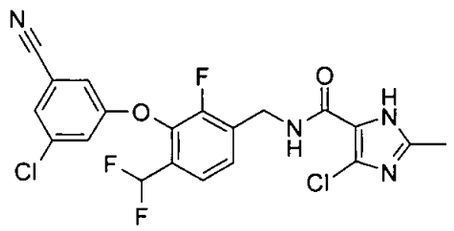
Ejemplo 253: 2-amino-4-cloro-N-{[3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida



Una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.08 gramos, 0.245 milimoles), ácido 2-azido-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.046 gramos, 0.245 milimoles), EDC (0.047 gramos, 0.245 milimoles) y HOBT (0.037 gramos, 0.245 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, y entonces se agregaron acetato de etilo (30 mililitros) y una solución acuosa saturada de NaHCO3 (30 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (30 mililitros), agua (30 mililitros), salmuera (30 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. Una mezcla de 2-azido-5-cloro-N-{[3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-4-carboxamida (0.12 gramos, 0.242 milimoles) y Catalizador Lindlar (5.15 miligramos, 0.048 milimoles) en acetato de etilo (10 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (55 psig [3.85 kg/cm2]) durante 16 horas. Al día siguiente, las TLC y LCMS mostraron el producto deseado y material de partida restante. Se agregó más Catalizador Lindlar (5.15 miligramos, 0.048 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (55 psig [3.85 kg/cm2]) durante 6 horas. La mezcla se ventiló cuidadosamente, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El sólido amarillo se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua + 0.1 TFA) para dar un sólido blanco. La sal se agitó con acetato de etilo (15 mililitros) y una solución acuosa saturada de NaHCO3 (15 mililitros) durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (15 mililitros), salmuera (15 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar 0.033 gramos (29 por ciento) del compuesto del título como un polvo blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.39 - 7.62 (m, 3 H), 7.27 (d, 2

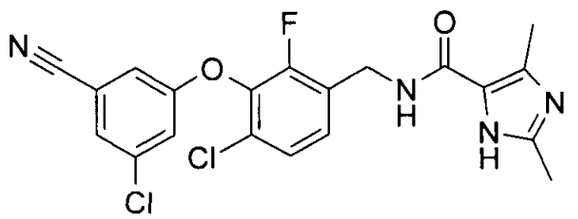
H), 6.92 (t, 1 H), 4.66 (s, 2 H). LCMS m/z 468.3 (M-H).

Ejemplo 254: 4-cloro-N-{[3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]-metil}-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.05 gramos, 0.153 milimoles), ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.027 gramos, 0.168 milimoles), EDC (0.032 gramos, 0.168 milimoles) y HOBT (0.026 gramos, 0.168 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, y entonces se agregaron acetato de etilo (30 mililitros) y una solución acuosa saturada de NaHCO3 (30 mililitros). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (30 mililitros), agua (30 mililitros), salmuera (30 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar el producto deseado como una sal de ácido trifluoro-acético. El sólido blanco se agitó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 (aproximadamente 10 mililitros) y acetato de etilo (30 mililitros) durante 15 minutos, y entonces la capa orgánica se separó, se lavó con agua (15 mililitros), salmuera (15 mililitros), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar 0.02 gramos (28 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.43 - 7.62 (m, 3 H), 7.21 - 7.35 (m, 2 H), 6.75 - 7.10 (m, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H). LCMS m/z 467.2 (M-H).

Ejemplo 255: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: Clorhidrato de 2-amino-3-oxobutanoato de etilo

El clorhidrato de 2-amino-3-oxobutanoato de etilo se preparó como se describe en J. Med. Chem. 1996, 39, 957. LiHMDS (50 mililitros, 50 milimoles, 1 M en tetrahidrofurano) y se agregó lentamente a una solución de N-(difenil-metiliden)-glicinato de etilo en tetrahidrofurano (62.5 mililitros) a -78°C bajo N2. La pasta acuosa amarilla se agitó durante 45 minutos, y entonces se transfirió, por medio de una cánula, a una solución de cloruro de acetilo (4.2 mililitros, 59 milimoles) en tetrahidrofurano (25 mililitros) a -78°C. Se agregó tetrahidrofurano adicional (125 mililitros) a la solución del anión para facilitar la transferencia a la solución de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción entonces se apagó con HCl 2N (57.5 mililitros). El tetrahidrofurano se evaporó y la solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas se desecharon y la fase acuosa se concentró al vacío. El residuo se trató con EtOH (75 mililitros) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (9.6 gramos, >99 por ciento) como un sólido amarillo claro, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Paso B: 2-(acetil-amino)-3-oxobutanoato de etilo

Se agregó por goteo 4-metil-morfolina (0.41 mililitros, 3.7 milimoles) por medio de una bomba de jeringa, a una mezcla de clorhidrato de 2-amino-3-oxobutanoato de etilo (565 miligramos,

3.12 milimoles) y anhídrido acético (0.35 mililitros, 3.7 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) y tetrahidrofurano (4 mililitros) a temperatura ambiente bajo N2 durante un período de 30 minutos. La reacción se agitó durante 1 hora y entonces se agregó agua. Se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, HCl (1 N) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO FC con del 0 al 40 por ciento de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (73 miligramos, 13 por ciento) como un sólido cristalino amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CDCl3-d) δ ppm 6.60 (s, 1 H) 5.22 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 4.25 (q, J=6.90 Hz, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 1.28 (t, J=7.14 Hz, 2 H).

Paso C: 2,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

Se agregó acetato de amonio (185 miligramos, 2.4 milimoles) a una solución de 2-(acetil-amino)-3-oxobutanoato de etilo (90 miligramos, 0.48 milimoles) en ácido acético (1.0 mililitros). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se absorbió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (solución en NH3 2M al 0-4 por ciento de metanol en dicloro-metano) para dar el compuesto del título (54 miligramos, 67 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3-d) δ ppm 4.30 (q, J=7.20 Hz, 2 H) 2.44 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 1.34 (t, J=7.14 Hz, 3 H). LCMS: m/z 169 (M+1).

Paso D: Ácido 2,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxílico

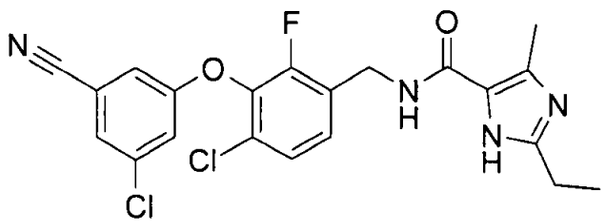
Se agregó hidróxido de litio (1.6 mililitros, 1.6 milimoles, 1 M en H2O) a una solución de 2,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (54 miligramos, 0.32 milimoles) en THF:MeOH (4.8

mililitros/1.6 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 4 horas. El solvente se evaporó y se secó al vacío para dar el compuesto del título (mg, >99 por ciento) como un sólido blanco, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso E: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamida

Se agregó HATU (365 miligramos, 0.96 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (99 miligramos, 0.32 milimoles), ácido 5-(acetil-amino)-1H-indol-2-carboxílico (45 miligramos, 0.32 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (167 microlitros, 0.96 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (solución de NH3 2M al 0-5 por ciento de metanol en dicloro-metano) y cromatografía de capa delgada de preparación (solución de NH3 2M al 5 por ciento de metanol en dicloro-metano) para proporcionar el compuesto del título (3.8 miligramos) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3-d) δ ppm 8.82 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 4.61 (d, J=6.41 Hz, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H). LCMS: m/z 433 (M+1).

Ejemplo 256: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-4-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-oxo-2-(propanoil-amino)-butanoato de etilo

Se agregó HATU (1.41 gramos, 3.7 milimoles) a una mezcla de clorhidrato de 2-amino-3-oxobutanoato de etilo (565 miligramos, 3.12 milimoles) y ácido propiónico (280 microlitros, 3.7 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) y tetrahidrofurano (4 mililitros) a temperatura ambiente bajo N2. La reacción se agitó durante 1 hora y entonces se agregó por goteo 4-metil-morfolina (0.41 mililitros, 3.7 milimoles) por medio de una bomba de jeringa, a la mezcla anterior. La reacción se agitó durante 1 hora, y entonces se agregó agua. Se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, HCl (1 N) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO FC con del 0 al 40 por ciento de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (74 miligramos, 12 por ciento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CDCl3-d) δ ppm 6.61 (s, 1 H) 5.20 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 4.22 (q, J=7.14 Hz, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.26 (q, J=7.51 Hz, 2 H) 1.25 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.11 (t, J=7.51 Hz, 3 H).

Paso B: 2-etil-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 3-oxo-2-(propanoil-amino)-butanoato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título (72 miligramos, 61 por ciento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CDCl3-d) δ ppm 4.30 (q, J=7.14 Hz, 2 H) 2.72 (q, J=7.69 Hz, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 1.33 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.29 (t, J=7.60 Hz, 3 H). LCMS: m/z 183 (M+1).

Paso C: Ácido 2-etil-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

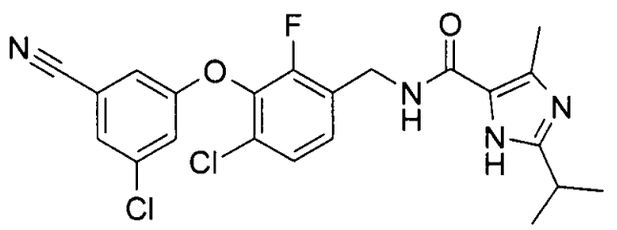
Se agregó hidróxido de litio (2 mililitros, 2 milimoles, 1 M en H2O) a una solución de 2-etil-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (72 miligramos, 0.39 milimoles) en THF:MeOH (6 mililitros/2 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 4 horas. El solvente se evaporó y se secó al vacío para dar el

compuesto del título (61.6 miligramos, >99 por ciento) como un sólido blanco, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso D: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-4-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Se agregó HATU (114 miligramos, 0.3 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (62 miligramos, 0.2 milimoles), ácido 5-(acetil-amino)-1H-indol-2-carboxílico (31 miligramos, 0.2 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (52 microlitros, 0.3 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (solución de NH3 2M al 0-5 por ciento de metanol en dicloro-metano) y cromatografía de capa delgada de preparación (solución de NH3 2M al 5 por ciento de metanol en dicloro-metano) para proporcionar el compuesto del título (5.5 miligramos) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3-d): δ ppm 8.85 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 4.62 (d, J=6.41 Hz, 2 H) 2.67 (q, J=7.69 Hz, 2 H) 2.55 (s, 3 H) 1.29 (t, J=7.69 Hz, 3 H). LCMS: m/z 447 (M+1).

Ejemplo 257: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-metil-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 2-[(2-metil-propanoil)-amino]-3-oxobutanoato de

etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 2-metil-propanoico anhídrido (0.6 mililitros, 3.6 milimoles) para dar 185 miligramos (29 por ciento) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6.58 (1 H, br. s.) 5.20 (1 H, d, J=6.4 Hz) 4.19 - 4.29 (2 H, m) 2.46 (1 H, dt, J=13.8, 6.9 Hz) 2.37 (3 H, s) 1.28 (3 H, t, J=7.1 Hz) 1.16 (3 H, d, J=1.9 Hz) 1.14 (3 H, d, J=1.8 Hz). LCMS: m/z 216 (M+1).

Paso B: 4-metil-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 2-[(2-metil-propanoil)-amino]-3-oxobutanoato de etilo (185 miligramos, 0.86 milimoles) para dar (83 miligramos, 49 por ciento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4.30 (2 H, q, J=7.1 Hz) 3.04 (1 H, dt, J=14.0, 7.0 Hz) 2.46 (3 H, s) 1.28 - 1.36 (9 H, m). LCMS: m/z 197 (M+1).

Paso C: 4-metil-2-(1-metil-etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

Una solución de 4-metil-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (83 miligramos, 0.42 milimoles) en tetrahidrofurano (2.0 mililitros) se agregó por goteo a una suspensión de NaH (al 60 por ciento en aceite, 19.2 miligramos, 0.47 milimoles) en tetrahidrofurano (3.0 mililitros) a 0°C bajo N2. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, entonces se enfrió a 0°C y se agregó por goteo {2-[(cloro-metil)-oxi]-etil}-(trimetil)-silano (84 microlitros, 0.47 milimoles). La mezcla se agitó durante la noche a

temperatura ambiente y se agregó bicarbonato de sodio saturado. Se agregó dicloro-metano y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (solución de NH3 2M al 0-2 por ciento de metanol en dicloro-metano) para dar el compuesto del título (133 miligramos, 96 por ciento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.16 (2 H, s) 4.34 (2 H, q, J=7.1 Hz) 3.44 - 3.51 (2 H, m) 3.06 (1 H, dt, J=13.8, 6.9 Hz) 2.54 (3 H, s) 1.30 - 1.39 (9 H, m) 0.84 - 0.92 (2 H, m) -0.07 - -0.02 (9 H, m). LCMS: m/z 327 (M+1).

Paso D: Ácido 4-metil-2-(1-metil-etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

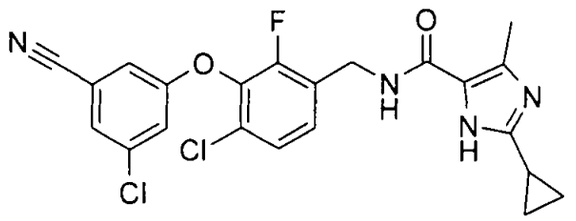
Se agregó hidróxido de litio (2 mililitros, 2 milimoles, 1 M en H2O) a una solución de 4-metil-2-(1-metil-etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (133 miligramos, 0.41 milimoles) en THF:MeOH (6 mililitros/2 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante la noche. La mezcla, entonces se acidificó con H3PO4 (1N), se extrajo con metanol al 10 por ciento en CHCl3, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó y se secó al vacío para dar el compuesto del título (122 miligramos, >99 por ciento) como un gel amarillo, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. LCMS: m/z 299 (M+1).

Paso E: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-metil-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxamida

Se agregó HATU (103 miligramos, 0.27 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (56.2 miligramos, 0.18 milimoles), ácido 4-metil-2-(1-metil-etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (54 miligramos, 0.18 milimoles) y di-isopropil-etil-

amina (47 microlitros, 0.27 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el solvente se removió al vacío. El residuo se secó al vacío y el residuo se trató con ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros) en dicloro-metano (1.0 mililitros) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se neutralizó con NaHCO3 saturado y se extrajo con metanol al 10 por ciento en dicloro-metano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (solución de NH3 2M al 0-5 por ciento de metanol en dicloro-metano) y HPLC para proporcionar el compuesto del título (50 miligramos, 60 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.68 (1 H, br. s.) 7.56 (1 H, br. s.) 7.31 - 7.40 (2 H, m) 7.23 (1 H, s) 7.14 (1 H, d, J=1.3 Hz) 7.02 (1 H, s) 4.62 (2 H, d, J=6.4 Hz) 2.96 (1 H, dt, J=13.7, 6.8 Hz) 2.56 (3 H, s) 1.30 (6 H, d, J=7.0 Hz). LCMS: m/z 461 (M+1).

Ejemplo 258: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: Anhídrido ciclopropan-carboxílico

Una solución de ácido ciclopropan-carboxílico (5.0 gramos, 58 milimoles) y DCC (6.13 gramos, 29 milimoles) en dicloro-metano (60 mililitros) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado blanco resultante se filtró a través de un cojín de Celite y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco tipo cera (4.38 gramos, 98 por ciento), el cual se utilizó directamente

en el siguiente paso sin purificación.

Paso B: 2-[(ciclopropil-carbonil)-amino]-3-oxobutanoato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó anhídrido ciclopropan-carboxílico (924 miligramos, 6.0 milimoles) para dar 326 miligramos (31 por ciento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6.76 (1 H, br.s.) 5.23 (1 H, d, J=6.4 Hz) 4.25 (2 H, qd, J=7.1, 2.7 Hz) 2.36 (3 H, s) 1.49 (1 H, td, J=8.2, 4.1 Hz) 1.28 (3 H, t, J=7.1 Hz) 0.90 - 0.98 (2 H, m) 0.77 (2 H, m). LCMS: m/z 214 (M+1).

Paso C: 2-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 2-[(ciclopropil-carbonil)-amino]-3-oxobutanoato de etilo (326 miligramos, 1.53 milimoles) para dar 124 miligramos (42 por ciento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4.32 (2 H, q, J=7.1 Hz) 2.46 (3 H, s) 1.88 - 1.98 (1 H, m) 1.35 (3 H, t, J=7.1 Hz) 0.96 - 1.10 (4 H, m). LCMS: m/z 195 (M+1).

Paso D: 2-ciclopropil-4-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 2-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (124 miligramos, 0.64 milimoles) para dar 186 miligramos (90 por ciento) del compuesto del título como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.33 (2 H, s) 4.35 (2 H, q, J=7.1 Hz) 3.49 - 3.57 (2 H, m) 2.57 (3 H, s) 1.81 - 1.91 (1 H, m)

SPB

1.38 (3 H, t, J=7.1 Hz) 1.07 - 1.15 (2 H, m) 0.87 - 0.99 (4 H, m) - 0.01 (9 H, s). LCMS: m/z 325 (M+1).

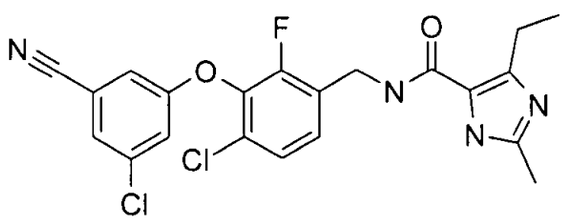
Paso E: Ácido 2-ciclopropil-4-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 2-ciclopropil-4-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (186 miligramos, 0.57 milimoles) para dar 170 miligramos (>99 por ciento) del compuesto del título como un gel amarillo, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. LCMS: m/z 297 (M+1).

Paso F: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a los descritos en la presente, excepto que se utilizó ácido 2-ciclopropil-4-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (71.7 miligramos, 0.24 milimoles) para dar 80 miligramos (72 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.13 (1 H, br. s.) 7.52 (1 H, br. s.) 7.28 - 7.36 (2 H, m) 7.19 - 7.24 (1 H, m) 7.13 (1 H, d, J=1.3 Hz) 7.01 (1 H, s) 4.60 (2 H, d, J=6.3 Hz) 2.50 (3 H, s) 1.77 - 1.87 (1 H, m) 0.86 - 0.96 (4 H, m). LCMS: m/z 459 (M+1).

Ejemplo 259: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-etil-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: clorhidrato de 3-oxonorvalinato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación

son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó cloruro de propanoílo (3.44 mililitros, 39.5 milimoles) para dar 6.5 gramos (>99 por ciento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Paso B: N-acetil-3-oxonorvalinato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó clorhidrato de 3-oxonorvalinato de etilo (970 miligramos, 5.0 milimoles). Se agregó agua a la mezcla de reacción y entonces se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, H3PO4 (1 N) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-40 por ciento de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (574 miligramos, 57 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6.59 (1 H, br. s.) 5.22 (1 H, d, J=6.6 Hz) 4.24 (2 H, q, J=7.1 Hz) 2.60 - 2.84 (2 H, m) 2.04 (3 H, s) 1.28 (3 H, t, J=7.1 Hz) 1.08 (3 H, t). LCMS: m/z 202 (M+1).

Paso C: 4-etil-2-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó N-acetil-3-oxonorvalinato de etilo (574 miligramos, 2.73 milimoles). El compuesto del título (286 miligramos, 55 por ciento) se obtuvo como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4.30 (2 H, q, J=7.1 Hz) 2.87 (2 H, q, J=7.5 Hz) 2.39 (3 H, s) 1.34 (3 H, t, J=7.1 Hz) 1.22 (3 H, t). LCMS: m/z 183 (M+1).

Paso D: 4-etil-2-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación

son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 4-etil-2-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (282 miligramos, 1.55 milimoles) para dar 390 miligramos (81 por ciento) del compuesto del título como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.17 (2 H, s) 4.33 - 4.41 (2 H, m) 3.45 - 3.53 (2 H, m) 3.01 (2 H, q, J=7.5 Hz) 2.46 (3 H, s) 1.39 (3 H, t, J=7.1 Hz) 1.20 (3 H, t, J=7.5 Hz) 0.87 - 0.95 (2 H, m) -0.01 (9 H, s). LCMS: m/z 313 (M+1).

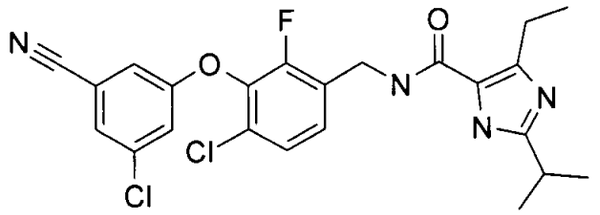
Paso E: Ácido 4-etil-2-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imida-carboxílico

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 4-etil-2-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (390 miligramos, 1.25 milimoles) para dar 353 miligramos (99 por ciento) del compuesto del título como un gel grisáceo, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso F: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-etil-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó el ácido 4-etil-2-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imida-carboxílico (71 miligramos, 0.25 milimoles) para dar 42.9 miligramos (38 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.74 (1 H, br. s.) 7.60 (1 H, br. s.) 7.31 - 7.38 (2 H, m) 7.23 (1 H, br. s.) 7.14 (1 H, s) 7.01 (1 H, s) 4.61 (2 H, d, J=6.2 Hz) 3.05 (2 H, q, J=7.5 Hz) 2.39 (3 H, s) 1.24 (3 H, t, J=7.6 Hz). LCMS: m/z 447 (M+1).

Ejemplo 260: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-etil-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: N-(2-metil-propanoil)-3-oxonorvalinato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó anhídrido 2-metil-propanoico (1.0 mililitros, 6.0 milimoles) para dar 762 miligramos (66 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6.59 (1 H, br. s.) 5.20 (1 H, d, J=6.5 Hz) 4.23 (2 H, qd, J=7.1, 3.4 Hz) 2.61 - 2.84 (2 H, m) 2.46 (1 H, dt, J=13.8, 6.9 Hz) 1.27 (3 H, t, J=7.1 Hz) 1.16 (3 H, d, J=2.2 Hz) 1.14 (3 H, d, J=2.2 Hz) 1.08 (3 H, t, J=7.2 Hz). LCMS: m/z 230 (M+1).

Paso B: 4-etil-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó N-(2-metil-propanoil)-3-oxonorvalinato de etilo (762 miligramos, 3.32 milimoles) para dar 382 miligramos (55 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.16 (1 H, br. s.) 4.31 (2 H, q, J=7.1 Hz) 2.97 - 3.09 (1 H, m) 2.80 - 2.92 (2 H, m) 1.28 - 1.37 (9 H, m) 1.21 (3 H, t). LCMS: m/z 211 (M+1).

Paso C: 4-etil-2-(1-metil-etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 4-etil-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (380 miligramos, 1.81 milimoles) para dar 590 miligramos (96 por ciento) del compuesto del título como un aceite color amarillo. 1H

RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.15 (2 H, s) 4.35 (2 H, q, J=7.1 Hz) 3.45 - 3.52 (2 H, m) 3.06 (1 H, dt, J=13.8, 6.9 Hz) 2.96 (2 H, q, J=7.4 Hz) 1.31 - 1.39 (9 H, m) 1.17 (3 H, t, J=7.5 Hz) 0.86 - 0.92 (2 H, m) -0.03 (9 H, s). LCMS: m/z 341 (M+1).

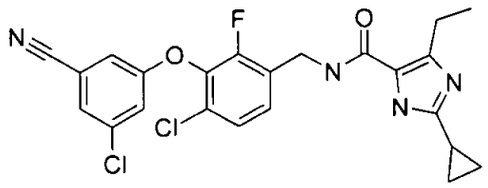
Paso D: Ácido 4-etil-2-(1-metil-etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 4-etil-2-(1-metil-etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (590 miligramos, 1.73 milimoles) para dar 540 miligramos (> 99 por ciento) del compuesto del título como un gel amarillo, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso E: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-etil-2-(1-metil-etil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó el ácido 4-etil-2-(1-metil-etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (84 miligramos, 0.27 milimoles) para dar 77 miligramos (60 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.58 (1 H, br. s.) 7.55 (1 H, br. s.) 7.31 - 7.40 (2 H, m) 7.23 (1 H, br. s.) 7.14 (1 H, d, J=1.5 Hz) 7.02 (1 H, s) 4.62 (2 H, d, J=6.3 Hz) 3.06 (2 H, q, J=7.5 Hz) 2.91 - 3.01 (1 H, m) 1.31 (6 H, d, J=6.8 Hz) 1.25 (3 H, t, J=7.5 Hz). LCMS: m/z 475 (M+1).

Ejemplo 261: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-ciclopropil-4-etil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: N-(ciclopropil-carbonil)-3-oxonorvalinato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó anhídrido ciclopropan-carboxílico (920 miligramos, 6.0 milimoles) para dar 743 miligramos (65 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6.76 (1 H, br. s.) 5.23 (1 H, d, J=6.6 Hz) 4.23 (2 H, qd, J=7.1, 1.1 Hz) 2.59 - 2.84 (2 H, m) 1.48 (1 H, dq, J=8.3, 4.0 Hz) 1.27 (3 H, t, J=7.1 Hz) 1.08 (3 H, t, J=7.3 Hz) 0.91 - 0.97 (2 H, m) 0.77 (2 H, dd). LCMS: m/z 228 (M+1).

Paso B: 2-ciclopropil-4-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó N-(ciclopropil-carbonil)-3-oxonorvalinato de etilo (743 miligramos, 3.27 milimoles) para dar 254 miligramos (37 por ciento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.25 (1 H, br. s.) 4.29 (2 H, q, J=7.1 Hz) 2.82 (2 H, dd, J=1.7, 0.8 Hz) 1.82 - 1.93 (1 H, m) 1.33 (3 H, t, J=7.1 Hz) 1.19 (3 H, t, J=7.6 Hz) 0.97 (4 H, d). LCMS: m/z 433 (M+1). LCMS: m/z 209 (M+1).

Paso C: 2-ciclopropil-4-etil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 2-ciclopropil-4-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (250 miligramos, 1.2 milimoles) para dar 371 miligramos (91 por ciento)

del compuesto del título como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.31 (2 H, s) 4.32 (2 H, q, J=7.1 Hz) 3.48 - 3.55 (2 H, m) 2.97 (2 H, q, J=7.4 Hz) 1.78 - 1.87 (1 H, m) 1.35 (3 H, t, J=7.1 Hz) 1.17 (3 H, t, J=7.5 Hz) 1.08 (2 H, dd, J=4.8, 2.1 Hz) 0.86 - 0.96 (4 H, m) -0.03 (9 H, s). LCMS: m/z 339 (M+1).

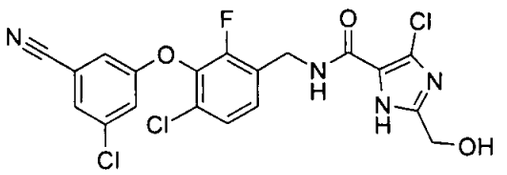
Paso D: Ácido 2-ciclopropil-4-etil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxilico

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 2-ciclopropil-4-etil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (370 miligramos, 1.09 milimoles) para dar 328 miligramos (97 por ciento) del compuesto del título como un gel amarillo, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso E: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-ciclopropil-4-etil-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó el ácido 2-ciclopropil-4-etil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (71 miligramos, 0.23 milimoles) para dar 62 miligramos (57 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.67 (1 H, br. s.) 7.50 (1 H, br. s.) 7.30 - 7.37 (2 H, m) 7.22 (1 H, s) 7.13 (1 H, d, J=1.0 Hz) 7.02 (1 H, s) 4.61 (2 H, d, J=6.3 Hz) 3.04 (2 H, q, J=7.5 Hz) 1.78 - 1.88 (1 H, m) 1.24 (3 H, t, J=7.3 Hz) 0.95 (4 H, m). LCMS: m/z 471 (M-1).

Ejemplo 262: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: [4,5-dicloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]-metanol

Se agregó por goteo nBuLi (2.0 mililitros, 3.2 milimoles, 1.6 M en hexano) a una solución de 2-bromo-4,5-dicloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (1.1 gramos, 3.2 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros) a -78°C bajo N2. La mezcla se agitó durante 30 minutos y entonces se agregó paraformaldehído (960 miligramos, 32 milimoles). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas y entonces e apagó mediante NH4Cl acuoso. Se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 0 al 30 por ciento en hexano) para dar el compuesto del título (614 miligramos, 65 por ciento) como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.37 (2 H, s) 4.70 (2 H, d, J=1.2 Hz) 3.58 (2 H, dd, J=8.9, 7.7 Hz) 0.89 - 0.96 (2 H, m) 0.00 (9 H, s). LCMS: m/z 297 (M+1).

Paso B: 4,5-dicloro-2-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

Se agregó imidazol (282 miligramos, 4.14 milimoles) a una solución de [4,5-dicloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]-metanol (614 miligramos, 2.07 milimoles) y cloro-(1,1-dimetil-etil)-dimetil-silano (345 miligramos, 2.28 milimoles) en dicloro-metano (8 mililitros) a temperatura ambiente bajo N2. La mezcla se agitó durante la noche. Entonces se agregó NH4Cl acuoso. Se extrajo con DMC y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-10 por ciento de EtOAc en hexano)

para dar el compuesto del título (845 miligramos, 99 por ciento) como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.42 (2 H, s) 4.74 (2 H, s) 3.53 - 3.59 (2 H, m) 0.87 - 0.95 (11 H, m) 0.09 (6 H, s) 0.00 (9 H, s). LCMS: m/z 411 (M+1).

Paso C: 4-cloro-2-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

Se le agregó por goteo nBuLi (1.3 mililitros, 2.05 milimoles, 1.57 M en hexano) a una solución de 4,5-dicloro-2-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (842 miligramos, 2.05 milimoles) en tetrahidrofurano (30 mililitros) a -78°C bajo N2. La mezcla se agitó durante 30 minutos y entonces se agregó por goteo dimetil-formamida (1.0 mililitros). La mezcla se agitó durante 20 minutos, y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 20 minutos. Se apagó mediante NH4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-10 por ciento de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (694 miligramos, 84 por ciento) como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.80 (1 H, s) 5.82 (2 H, s) 4.79 (2 H, s) 3.51 - 3.58 (2 H, m) 0.82 - 0.90 (11 H, m) 0.08 (6 H, s) -0.05 (9 H, s). LCMS: m/z 405 (M+1).

Paso D: Ácido 4-cloro-2-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

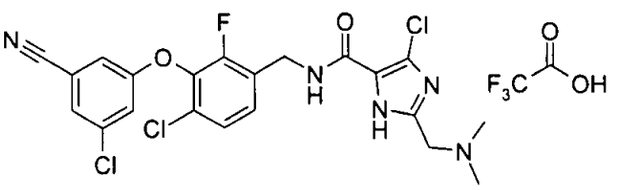
Una solución de NaClO2 (1.55 gramos, 17 milimoles) y NaH2PO4.H2O (1.42 gramos, 10.3 milimoles) en H2O se agregó a una mezcla de 4-cloro-2-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-

carbaldehído (694 miligramos, 1.7 milimoles), 2-metil-2-buteno (10.8 mililitros, 21.5 milimoles, 2 M en tetrahidrofurano), y tBuOH (1.33 mililitros) en tetrahidrofurano (5.5 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (solución de EtOAc al 0-80 por ciento con ácido fórmico al 0.1 por ciento en dicloro-metano) para dar el compuesto del título (740 miligramos, > 99 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.83 (2 H, s) 4.80 (2 H, s) 3.56 (2 H, t, J=8.1 Hz) 0.83 - 0.91 (11 H, m) 0.08 (6 H, s) -0.04 (9 H, s). LCMS: m/z 421 (M+1).

Paso E: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son idénticos a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó ácido 4-cloro-2-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (373 miligramos, 1.75 milimoles). El compuesto del título (458 miligramos, 56 por ciento) se obtuvo como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.29 (1 H, br. s.) 7.80 (1 H, s) 7.42 - 7.52 (3 H, m) 7.36 (1 H, br. s.) 5.51 (1 H, t, J=5.6 Hz) 4.49 (2 H, br. s.) 4.39 (2 H, d, J=5.6 Hz). LCMS: m/z 469 (M+1).

Ejemplo 263: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-formil-1H-imidazol-5-carboxamida

Se agregó MnO2 (2.5 gramos, 29 milimoles) a una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (428 miligramos, 0.91 milimoles) en dicloro-metano (30 mililitros) y 1,4-dioxano (5.0 mililitros). La mezcla se agitó durante 66 horas, y entonces el MnO2 se filtró a través de un cojín de Celite. Se agregó una resina con MeCN al 10 por ciento en dicloro-metano, y los filtrados se concentraron, y se secaron al vacío para dar el producto crudo (128 miligramos, 30 por ciento), el cual se utilizó para el siguiente paso sin purificación.

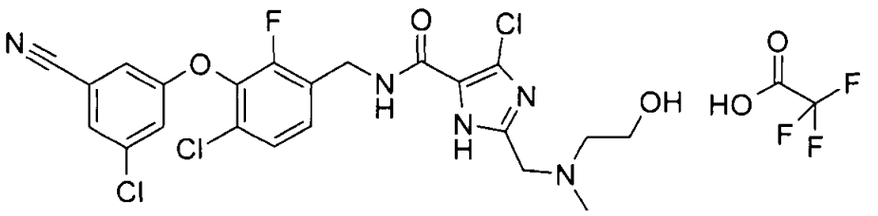
Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

Procedimiento general para la reacción de aminación reductiva: la preparación de la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida se describe como un ejemplo.

Se agregó NaBH(OAc)3 a una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-formil-1H-imidazol-5-carboxamida (42 miligramos, 0.09 milimoles) y dimetil-amina (45 microlitros, 0.09 milimoles, 2.0 M en tetrahidrofurano) en dicloro-etano (5.0 mililitros) a temperatura ambiente bajo N2. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y entonces se agregó NaHCO3 acuoso. Se extrajo con 10 por ciento de metanol en dicloro-metano, y los extractos combinados se pusieron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC (Gilson) para dar el compuesto del título (19.8 miligramos, 37 por ciento) como un sólido blanco como la sal de ácido trifluoro-acético. 1H RMN (400

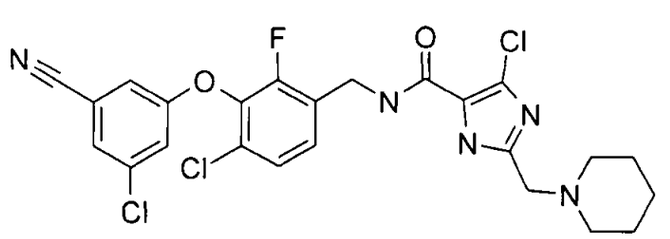
MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.54 (1 H, s) 7.32 - 7.42 (2 H, m) 7.26 (1 H, s) 7.18 (1 H, s) 4.64 (2 H, s) 4.36 (2 H, s) 2.94 (6 H, s). LCMS: m/z 496 (M+1).

Ejemplo 264: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-{[(2-hidroxi-etil)-(metil)-amino]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida



Procedimiento general con el uso de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-formil-1H-imidazol-5-carboxamida (42 miligramos, 0.09 milimoles) y 2-(metil-amino)-etanol (7.2 microlitros, 0.09 milimoles) para dar el compuesto del título (19 miligramos, 33 por ciento) como un sólido blanco como la sal de ácido trifluoro-acético. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.54 (1 H, s) 7.33 - 7.41 (2 H, m) 7.26 (1 H, s) 7.18 (1 H, s) 4.64 (2 H, s) 4.43 (2 H, s) 3.89 (2 H, t, J=4.6 Hz) 3.35 (2 H, br. s.) 2.96 (3 H, s). LCMS: m/z 526 (M+1).

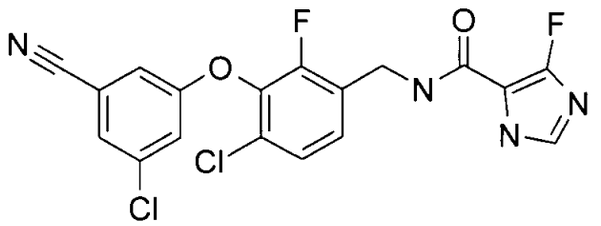
Ejemplo 265: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(1-piperidinil-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Procedimiento general con el uso de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-formil-1H-imidazol-5-carboxamida (42 miligramos, 0.09 milimoles) y piperidina (8.9 microlitros, 0.09 milimoles) para dar el compuesto del título (21 miligramos, 36 por ciento) como un sólido blanco

como la sal de ácido trifluoro-acético. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.54 (1 H, br. s.) 7.33 - 7.41 (2 H, m) 7.26 (1 H, br. s.) 7.18 (1 H, s) 4.64 (2 H, s) 4.31 (2 H, s) 3.56 (2 H, br. s.) 3.03 (2 H, br. s.) 1.92 (2 H, br. s.) 1.79 (3 H, br. s.) 1.41 - 1.60 (1 H, m). LCMS: m/z 536 (M+1).

Ejemplo 266: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-fluoro-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

El 4-fluoro-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo se preparó como se describe en J. Org. Chem. 1984, 49, 1951. Se agregó una solución de NaNO2 (76 miligramos, 2.2 milimoles) en una cantidad mínima de H2O a una solución de 4-amino-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (310 miligramos, 2.0 milimoles) en HBF4 al 50 por ciento (7.0 mililitros) a -10°C. La reacción se agitó durante 10 minutos y entonces se irradió con una lámpara de vapor de mercurio a presión media (450W) durante 3 horas a la misma temperatura. La mezcla se neutralizó con NaOH (5N) a un pH = 5 mientras que la temperatura se mantuvo a -10°C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 0 al 50 por ciento en hexano) para dar el compuesto del título (50 miligramos, 16 por ciento) como un sólido blanco.

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.02 (1 H, br. s.) 7.37 (1 H, s) 4.35 (2 H, q, J=7.1 Hz) 1.35 (3 H, t). LCMS: m/z 159 (M+1).

Paso B: 4-fluoro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-

imidazol-5-carboxilato de etilo

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó el 4-fluoro-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (50 miligramos, 0.32 milimoles) para dar 30 miligramos (33 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.39 (1 H, d, J=1.3 Hz) 5.59 (2 H, s) 4.32 (2 H, q, J=7.1 Hz) 3.52 - 3.59 (2 H, m) 1.34 (3 H, t, J=7.1 Hz) 0.86 - 0.94 (2 H, m) -0.04 (9 H, s).

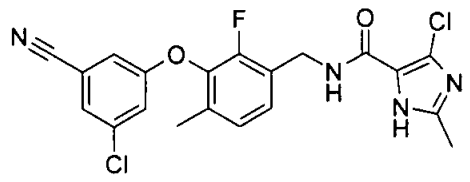
Paso C: Ácido 4-fluoro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó 4-fluoro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (30 miligramos, 0.10 milimoles) para dar 27 miligramos (99 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. LCMS: m/z 259 (M-1).

Paso D: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento de reacción y el proceso de purificación son similares a aquéllos ilustrados en la presente, excepto que se utilizó el ácido 4-fluoro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (27 miligramos, 0.1 milimoles) para dar 52 miligramos (80 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco.1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.53 (1 H, s) 7.46 (1 H, d, J=1.2 Hz) 7.30 - 7.40 (3 H, m) 7.25 (1 H, t, J=2.0 Hz) 7.21 (1 H, s) 4.60 (2 H, s). LCMS: m/z 423 (M+1).

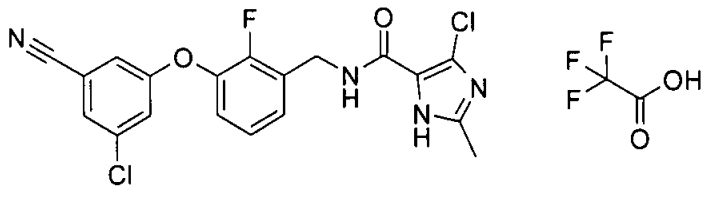
Ejemplo 267: 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-4-metil-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Procedimiento General para Reacciones de Acoplamiento Cruzado de Negishi:

Se agregó Me2Zn (0.145 mililitros, 0.145 milimoles, 1.0 M) a una mezcla de Pd(PPh3)4 (34.8 miligramos, 0.030 milimoles) y N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (60 miligramos, 0.120 milimoles) en tetrahidrofurano (3.0 mililitros) en un tubo sellado a temperatura ambiente bajo N2. La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante la noche, y entonces se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió al vacío. El residuo se disolvió en CH2Cl2 y se agregó NaHCO3 acuoso. La mezcla se extrajo con metanol al 10 por ciento en CH2Cl2. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na2SO4, se filtró, y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco (7 miligramos, 13 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.34 (1 H, br. s.) 7.31 (1 H, s) 7.18 (1 H, t, J=7.4 Hz) 7.03 - 7.13 (3 H, m) 6.97 (1 H, s) 4.68 (2 H, d, J=5.9 Hz) 2.39 (3 H, s) 2.18 (3 H, s). LCMS: m/z 433 (M+1).

Ejemplo 268: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

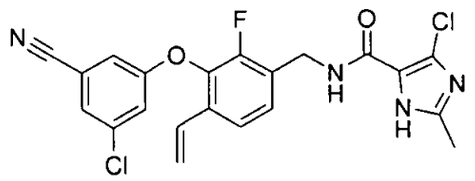


El procedimiento de reacción fue similar al descrito en el Ejemplo 267 excepto que se utilizó Et2Zn (0.13 mililitros, 0.15

SAB

milimoles, 1.1 M en tolueno). El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.7 miligramos, 4.2 por ciento, sal de ácido trifluoro-acético). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.59 - 7.67 (1 H, m) 7.55 (1 H, dd, J=7.3, 2.7 Hz) 7.51 (1 H, s) 7.32 (1 H, t, J=6.6 Hz) 7.20 - 7.29 (2 HT, m) 7.13 - 7.20 (1 H, m) 4.66 (2 H, s) 2.38 (3 H, s). LCMS: m/z 419 (M+1).

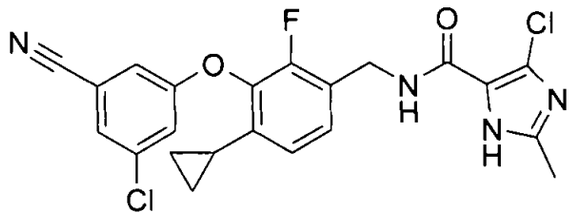
Ejemplo 269: 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etenil-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agregó Et3N (0.351 mililitros, 2.52 milimoles) a una mezcla de N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (251 miligramos, 0.504 milimoles), vinil-trifluoro-borato de potasio (101 miligramos, 0.756 milimoles) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno-paladio(II) / dicloro-metano (41.1 miligramos, 0.050 milimoles) en propanol normal (5 mililitros) bajo N2. La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 4 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAC, se lavó con NaHCO3 saturado, y se secó sobre Na2SO4. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluido con solución de NH3 2M al 0-5 por ciento de metanol en CH2Cl2 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro, (154 miligramos, 69 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.33 (1 H, br. s.) 7.40 (1 H, d, J=8.2 Hz) 7.31 (1 H, s) 7.26 - 7.29 (1 H, m) 7.12 (2 H, br. s.) 6.98 (1 H,

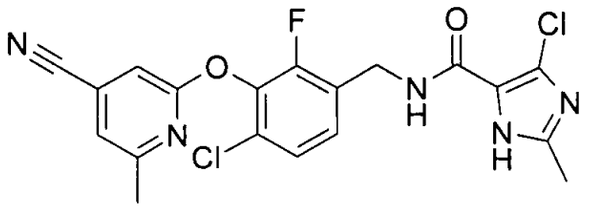
s) 6.69 (1 H, dd, J=17.6, 11.2 Hz) 5.81 (1 H, d, J=17.6 Hz) 5.37 (1 H, d, J=11.1 Hz) 4.70 (2 H, d, J=5.9 Hz) 2.39 (3 H, s). LCMS: m/z 445 (M+1).

Ejemplo 270: 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-ciclopropil-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



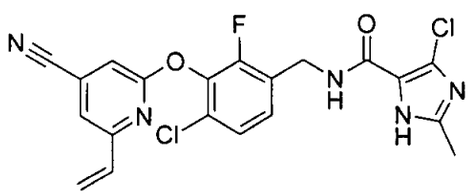
Una solución aproximadamente 0.07 M de CH2N2 (25.7 mililitros, 1.797 milimoles) se agregó por goteo durante aproximadamente 20 minutos, a una solución de 4-cloro-N-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etenil-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (80 miligramos, 0.180 milimoles) y acetil-acetonato de paladio(II) (5.47 miligramos, 0.018 milimoles) en dietil-éter (15 mililitros) a temperatura ambiente bajo N2. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite y se concentró a sequedad. El residuo crudo se purificó mediante HPLC (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) y subsiguientemente se convirtió hasta la base libre con NaHCO3 acuoso, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (44 miligramos, 53 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.88 (1 H, br. s.) 7.31 (1 H, s) 7.18 (1 H, t, J=7.6 Hz) 7.15 (1 H, t, J=1.9 Hz) 7.09 (1 H, br. s.) 7.01 (1 H, s) 6.70 (1 H, d, J=8.2 Hz) 4.66 (2 H, d, J=5.9 Hz) 2.40 (3 H, s) 1.82 - 1.92 (1 H, m) 0.87 - 0.95 (2 H, m) 0.63 - 0.69 (2 H, m). LCMS: m/z 459 (M+1).

Ejemplo 271: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-metil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



El procedimiento de reacción y el proceso de purificación fueron similares a los descritos en el Ejemplo 267 excepto que se utilizó la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(6-cloro-4-ciano-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (55 miligramos, 0.12 milimoles). La reacción se llevó a cabo a 60°C durante 2 horas. El residuo se purificó mediante HPLC (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) y subsiguientemente se convirtió hasta la base libre con NaHCO3 acuoso, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (7.2 miligramos, 14 por ciento). 1H RMN (400 . MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.26 (1 H, br. s.) 7.17 - 7.24 (2 H, m) 7.13 (1 H, br. s.) 7.08 (2 H, s) 4.69 (2 H, d, J=5.9 Hz) 2.39 (3 H, s) 2.35 (3 H, s). LCMS: m/z 434 (M+1).

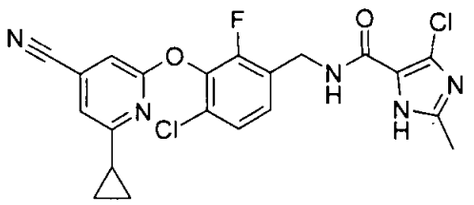
Ejemplo 272: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-etenil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



El procedimiento de reacción y el proceso de purificación fueron similares a los descritos en el Ejemplo 269 excepto que se utilizó la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(6-cloro-4-ciano-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (50 miligramos, 0.11 milimoles). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, (34 miligramos, 69 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.86 (1 H, br. s.) 7.20 -

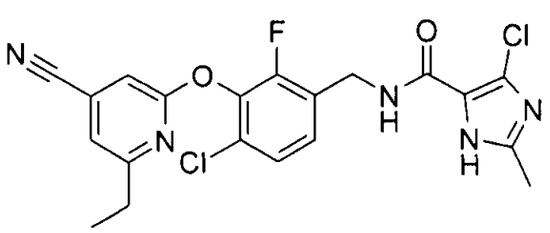
7.23 (1 H, m) 7.17 (2 H, d, J=1.9 Hz) 7.11 (1 H, br. s.) 6.54 (1 H, dd, J=17.2, 10.6 Hz) 5.93 (1 H, d, J=17.0 Hz) 5.37 (1 H, d, J=10.7 Hz) 4.69 (2 H, d, J=5.8 Hz) 2.40 (3 H, s). LCMS: m/z 446 (M+1).

Ejemplo 273: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-ciclopropil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



El procedimiento de reacción fue similar al descrito en el Ejemplo 270 excepto que se utilizó 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-etenil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (80 miligramos, 0.179 milimoles). El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluido con solución de NH3 2M al 0-5 por ciento de metanol en CH2Cl2, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (36 miligramos, 44 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.22 (1 H, br. s.) 7.16 - 7.24 (2 H, m) 7.07 - 7.13 (2 H, m) 7.02 (1 H, s) 4.68 (2 H, d, J=6.0 Hz) 2.39 (3 H, s) 1.81 - 1.90 (1 H, m) 0.77 - 0.84 (2 H, m) 0.59 - 0.65 (2 H, m). LCMS: m/z 460 (M+1).

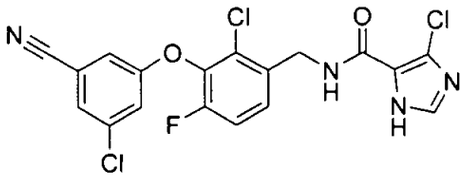
Ejemplo 274: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-etil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-etenil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-

carboxamida (53 miligramos, 0.119 milimoles), disulfuro de difenilo (1.979 microlitros, 0.012 milimoles) y paladio sobre carbón (12.64 miligramos, 0.012 milimoles, 10 por ciento) en metanol (8.0 mililitros) y acetato de etilo (8.00 mililitros) se hizo reaccionar bajo H2 (40 psi) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluido con solución de NH3 2M al 0-5 por ciento de metanol en CH2Cl2 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (43 miligramos, 81 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.82 (1 H, br. s.) 7.17 - 7.24 (2 H, m) 7.09 (2 H, d, J=5.4 Hz) 4.68 (2 H, d, J=6.0 Hz) 2.61 (2 H, q, J=7.5 Hz) 2.39 (3 H, s) 1.07 (3 H, t). LCMS: m/z 448 (M+1).

Ejemplo 275: 4-cloro-N-({2-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-cloro-5-[(2-cloro-6-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó como se describe en la presente utilizando tBuOK (4.00 mililitros, 4.00 milimoles), 2-cloro-6-fluoro-3-metil-fenol (642 miligramos, 4.00 milimoles), 3-cloro-5-fluoro-benzonitrilo (622 miligramos, 4.00 milimoles) y 18-corona-6 (211 miligramos, 0.800 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (16 mililitros) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.94 gramos, 79 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.33 (1 H, s) 7.12 - 7.19 (2 H, m) 7.07 (1 H, t, J=8.9 Hz) 6.98 (1 H, s) 2.40 (3 H, s). LCMS: m/z 294 (M-1).

Paso B: 3-{[3-(Bromo-metil)-2-cloro-6-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó como se describe en la presente utilizando 3-cloro-5-[(2-cloro-6-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo (940 miligramos, 3.17 milimoles), NBS (593 miligramos, 3.33 milimoles) y AIBN (26.1 miligramos, 0.159 milimoles) en CCl4 (30.0 mililitros) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (728 miligramos, 61 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.41 (1 H, dd, J=8.7, 5.3 Hz) 7.36 (1 H, s) 7.18 (1 H, s) 7.12 - 7.16 (1 H, m) 6.99 (1 H, s) 4.58 (2 H, s). LCMS: m/z 375 (M+1).

Paso C: 3-{[3-(Amino-metil)-2-cloro-6-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

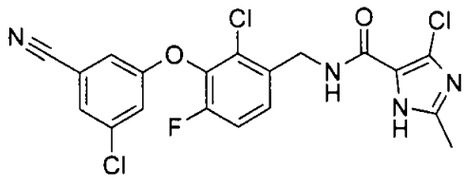
El compuesto del título se preparó como se describe en la presente utilizando 3-{[3-(bromo-metil)-2-cloro-6-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (728 miligramos, 1.941 milimoles) y NH3 en metanol (27.7 mililitros, 194 milimoles, 7.0 N) en CH2Cl2 (20 mililitros) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (602 miligramos, 100 por ciento) el cual se utilizó para el siguiente paso sin purificación. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.37 - 7.43 (1 H, m) 7.34 (1 H, s) 7.12 - 7.21 (2 H, m) 6.99 (1 H, br. s.) 3.98 (2 H, br. s.) 1.65 - 1.89 (2 H, m). LCMS: m/z 311 (M+1).

Paso D: 4-cloro-N-({2-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe en la presente utilizando el 3-{[3-(amino-metil)-2-cloro-6-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (40 miligramos, 0.129 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (35.6 miligramos, 0.129 milimoles), EDC (29.6 miligramos, 0.154 milimoles) y HOBT (29.5 miligramos, 0.193 milimoles) en N,N-

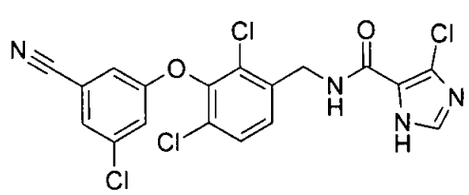
dimetil-formamida (3.0 mililitros) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (43 miligramos, 76 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.62 (1 H, s) 7.40 (1 H, dd, J=8.5, 5.4 Hz) 7.35 (2 H, br. s.) 7.12 - 7.22 (2 H, m) 7.00 (1 H, s) 4.75 (2 H, d). LCMS: m/z 439 (M+1).

Ejemplo 276: 4-cloro-N-({2-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en la presente utilizando 3-{[3-(amino-metil)-2-cloro-6-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (40 miligramos, 0.129 milimoles), ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (20.64 miligramos, 0.129 milimoles), EDC (27.4 miligramos, 0.143 milimoles) y HOBT (27.3 miligramos, 0.178 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3.0 mililitros) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (40 miligramos, 69 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.42 (1 H, br. s.) 7.46 - 7.54 (0 H, m) 7.31 - 7.41 (2 H, m) 7.16 - 7.23 (2 H, m) 7.14 (1 H, d, J=2.1 Hz) 7.00 (1 H, s) 4.72 (2 H, d, J=6.2 Hz) 2.41 (3 H, s). LCMS: m/z 453 (M+1).

Ejemplo 277: 4-cloro-N-({2,4-dicloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-bromo-2,6-dicloro-3-metil-fenol

El cloruro de sulfurilo (50.0 mililitros, 50.0 milimoles, 1 M en CH2Cl2) se agregó a una solución de 4-bromo-3-metil-fenol (3.74

gramos, 20 milimoles) y di-isobutil-amina (0.349 mililitros, 2 milimoles) en tolueno (150 mililitros) a 70°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y entonces se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH2Cl2, se lavó con HCl (1N) y y luego se secó sobre Na2SO4. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluido con 0-5 por ciento de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro, (4.92 gramos, 96 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.48 (1 H, s) 5.83 (1 H, s) 2.47 (3 H, s). LCMS: m/z 254 (M-1).

Paso B: 2,6-dicloro-3-metil-fenol

Se agregó polvo de Zn (9.84 gramos, 150 milimoles) a una solución de 4-bromo-2,6-dicloro-3-metil-fenol (4.92 gramos, 19.22 milimoles) en NaOH al 10 por ciento (50 mililitros, 125 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100°C y entonces se enfrió a temperatura ambiente. El polvo de Zn se filtró y el filtrado se acidificó con HCl al 10 por ciento y se extrajo con CH2Cl2. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluido con 0-5 por ciento de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título como un aceite incoloro, (2.98 gramos, 88 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.14 (1 H, d) 6.76 (1 H, d) 5.83 (1 H, s) 2.34 (3 H, s). LCMS: m/z 175 (M-1).

Paso C: 3-cloro-5-[(2,6-dicloro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando 2,6-dicloro-3-metil-fenol (2.92 gramos, 16.49 milimoles) para dar el compuesto del título como un

sólido blanco (1.57 gramos, 31 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.29 - 7.34 (2 H, m) 7.17 (1 H, d) 7.10 (1 H, t) 6.89 - 6.92 (1 H, m) 2.42 (3 H, s). LCMS: m/z 310 (M-1).

Paso D: 3-{[3-(Bromo-metil)-2,6-dicloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando 3-cloro-5-[(2,6-dicloro-3-metil-fenil)-oxi]-benzonitrilo (1.56 gramos, 4.99 milimoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.24 gramos, 64 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.41 - 7.46 (1 H, m) 7.37 - 7.42 (1 H, m) 7.35 (1 H, s) 7.10 (1 H, t) 6.92 (1 H, s) 4.57 (2 H, s). LCMS: m/z 391 (M+1).

Paso E: 3-{[3-(amino-metil)-2,6-dicloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

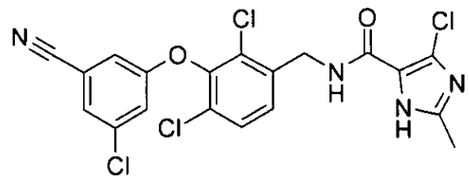
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando 3-{[3-(bromo-metil)-2,6-dicloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (1.24 gramos, 3.17 milimoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.04 gramos, 100 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.37 - 7.46 (2 H, m) 7.33 (1 H, s) 7.10 (1 H, s) 6.91 (1 H, s) 3.98 (2 H, s) 1.60 (2 H, br. s.). LCMS: m/z 325 (M-1).

Paso F: 4-cloro-N-({2,4-dicloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando 3-{[3-(amino-metil)-2,6-dicloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (50 miligramos, 0.15 milimoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (60 miligramos, 86 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.09 - 13.31 (1 H, m) 8.28 (1 H, t) 7.79 (1 H, s) 7.71 (1 H, s) 7.65 (1 H, d) 7.42 (1 H, s) 7.36 (2 H, dd) 4.53 (2 H, d). LCMS: m/z

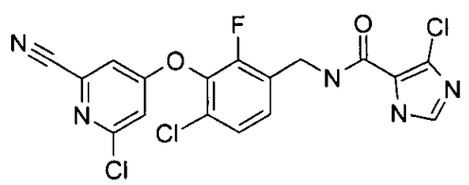
455 (M+1).

Ejemplo 278: 4-cloro-N-({2,4-dicloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando 3-{[3-(amino-metil)-2,6-dicloro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (50 miligramos, 0.15 milimoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (60 miligramos, 84 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.81 (1 H, br. s.) 7.40 - 7.47 (1 H, m) 7.31 - 7.37 (2 H, m) 7.09 (1 H, s) 6.93 (1 H, s) 4.74 (2 H, d, J=6.2 Hz) 2.41 (3 H, s). LCMS: m/z 469 (M+1).

Ejemplo 279: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2-cloro-6-ciano-4-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 1-óxido de 2-cloro-4-nitro-piridina

Se agregó lentamente TFAA (6.15 mililitros, 43.5 milimoles) a una solución de 2-cloro-4-nitro-piridina (3.45 gramos, 21.76 milimoles) y urea-peróxido de hidrógeno (4.30 gramos, 45.7 milimoles) en CH2Cl2 a 0°C bajo N2. La reacción se agitó durante 30 minutos y entonces se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 4 horas. Se burbujeó gas de NH3 en la mezcla durante 5 minutos y entonces la capa orgánica se lavó con NaHCO3 saturado, se secó sobre Na2SO4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluido con solución de NH3 2M al 0-2 por ciento de

metanol en CH2Cl2 para dar el producto como un sólido amarillo claro, (3.59 gramos, 95 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.39 (1 H, d) 8.36 (1 H, d) 8.04 (1 H, dd). LCMS: m/z 175 (M+1).

Paso B: 6-cloro-4-nitro-2-piridin-carbonitrilo

El 1-óxido 2-cloro-4-nitro-piridina (1.8 gramos, 10.31 milimoles) se agregó lentamente a una solución de TMS-CN (4.98 mililitros, 37.1 milimoles) en 1,2-dicloroetano (25 mililitros) a temperatura ambiente bajo N2, y entonces se agregó lentamente cloruro dimetil-carbámico (3.41 mililitros, 37.1 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se calentó a 85°C durante 5 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó NaHCO3 saturado y entonces se extrajo con CH2Cl2. el orgánico se secó sobre Na2SO4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluido con 0-10 por ciento de EtOAc en hexano para dar el producto como un sólido blanco (0.79 gramos, 42 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.63 (1 H, d) 7.59 (1 H, d).

Paso C: 6-cloro-4-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-2-piridin-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando 6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenol (0.60 gramos, 3.74 milimoles) y 6-cloro-4-nitro-2-piridin-carbonitrilo (0.69 gramos, 3.74 milimoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.98 gramos, 88 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.20 - 7.24 (1 H, m) 7.16 (1 H, d) 7.14 (1 H, d) 6.98 (1 H, d) 2.33 (3 H, d). LCMS: m/z 297 (M+1).

Paso D: 4-{[3-(Bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-2-piridin-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando 6-cloro-4-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-2-piridin-carbonitrilo (500 miligramos, 1.68 milimoles) para dar el compuesto del título como un gel incoloro (359 miligramos, 57 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.36 - 7.41 (1 H, m) 7.32 - 7.35 (1 H, m) 7.15 (1 H, d) 6.99 (1 H, d) 4.48 (2 H, s). LCMS: m/z 376 (M+1).

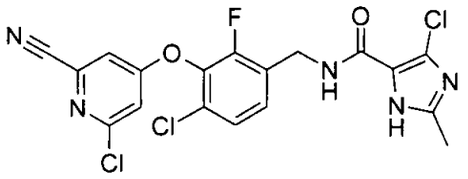
Paso E: 4-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-2-piridin-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando 4-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-2-piridin-carbonitrilo (359 miligramos, 0.96 milimoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (279 miligramos, 94 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.39 (1 H, t) 7.32 (1 H, d) 7.15 (1 H, d) 6.98 (1 H, d) 3.96 (2 H, s) 1.55 - 1.74 (2 H, m). LCMS: m/z 312 (M+1).

Paso F: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2-cloro-6-ciano-4-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

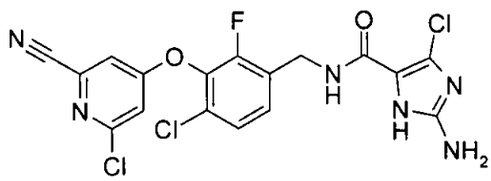
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando 4-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-2-piridin-carbonitrilo (50 miligramos, 0.16 milimoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (34 miligramos, 48 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.10 (1 H, br. s.) 8.25 (1 H, br. s.) 7.96 (1 H, d) 7.76 (1 H, s) 7.58 (1 H, d) 7.52 (1 H, d) 7.41 (1 H, t) 4.52 (2 H, br. s.). LCMS: m/z 440 (M+1).

Ejemplo 280: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2-cloro-6-ciano-4-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando 4-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-2-piridin-carbonitrilo (50 miligramos, 0.16 milimoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (30 miligramos, 42 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.76 (1 H, s) 8.06 (1 H, t) 7.96 (1 H, d) 7.58 (1 H, d) 7.52 (1 H, d) 7.39 (1 H, t) 4.53 (2 H, d) 2.24 (3 H, s). LCMS: m/z 454 (M+1).

Ejemplo 281: 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2-cloro-6-ciano-4-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 2-azido-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2-cloro-6-ciano-4-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

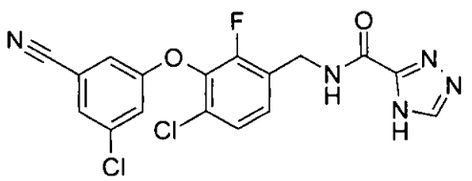
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando ácido 2-azido-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (48 mg. 0.26 milimoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (123 miligramos, >99 por ciento) el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación. LCMS: m/z 481 (M+1).

Paso B: 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2-cloro-6-ciano-4-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando 2-azido-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2-cloro-6-ciano-4-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-

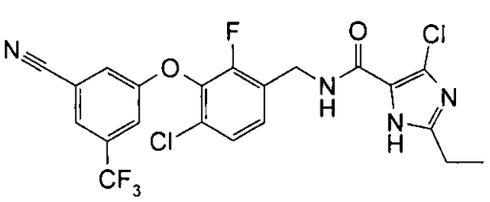
5-carboxamida (123 miligramos, 0.255 milimoles), una cantidad catalítica de Catalizador Lindlar en EtOAc (15 mililitros) bajo H2 (50 Psi [3.5 kilogramos/centímetro cuadrado]) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (52 miligramos, 45 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.96 (1 H, s) 7.98 (1 H, d) 7.78 (1 H, t) 7.59 (1 H, d) 7.53 (1 H, d) 7.39 (1 H, t) 5.83 (2 H, s) 4.50 (2 H, d). LCMS: m/z 455 (M+1).

Ejemplo 282: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente utilizando EDC (0.068 gramos, 0.354 milimoles), HOBT (0.048 gramos, 0.354 milimoles), 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.100 gramos, 0.321 milimoles) y ácido 1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0.036 gramos, 0.321 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) para dar compuesto del título(0.051 gramos, 39 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) (95°C) δ ppm 14.24 (br. s, 1 H), 8.60 (br. s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.33 - 7.49 (m, 5 H), 4.55 (d, 2 H). ES MS: m/z 406 (M+1).

Ejemplo 283: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo

A una solución de 6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenol (8.49 gramos, 52.9 milimoles) y 18-corona-6 (13.98 gramos, 52.9 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (80 mililitros) se le agregó terbutóxido de potasio (solución al 20 por ciento en peso en tetrahidrofurano) (31.2 gramos, 55.5 milimoles) (31.2 mililitros) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. En seguida, se agregó el 3-fluoro-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo (10.00 gramos, 52.9 milimoles) y la mezcla se calentó con agitación durante 5 horas a 135°C. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se vertió en 700 mililitros agua, y el precipitado se filtró para dar el compuesto del título (12.6 gramos, 38.2 milimoles, 72 por ciento de rendimiento) como un sólido gris. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.10 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.39 - 7.49 (m, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 2.28 (s, 3 H).

Paso B: 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo

A una solución de 3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo (12.2 gramos, 37.0 milimoles) y N-bromo-succinimida (6.59 gramos, 37.0 milimoles) en tetracloruro de carbono (300 mililitros) se le agregó AIBN (0.304 gramos, 1.850 milimoles) y la mezcla se agitó a 75°C durante 4 horas. Se agregó más AIBN (0.304 gramos, 1.850 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 75°C. La mezcla se filtró a través de un cojín de Celite y el filtrado se concentró. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo (7.33 gramos, 17.94 milimoles, 49 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.63 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H), 4.48 (s, 2 H).

Paso C: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-

(trifluoro-metil)-benzonitrilo

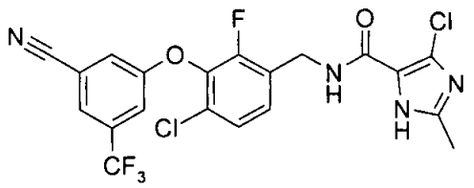
Una solución de 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo (5.00 gramos, 12.24 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros) se agregó por goteo a amoníaco (solución 7.0 M en MeOH) (69.9 mililitros, 490 milimoles) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió y el material crudo se neutralizó para dar el 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo (4.22 gramos, 12.24 milimoles, 100 por ciento de rendimiento) como un sólido bronceado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.24 (d, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 7.76 (d, 2 H), 7.62 - 7.69 (m, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 1 H), 4.12 (s, 2 H).

Paso D: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida

A una mezcla del 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo (197 miligramos, 0.573 milimoles), ácido 4-cloro-2-etil-1H-imidazol-5-carboxílico (100 miligramos, 0.573 milimoles) y HATU (218 miligramos, 0.573 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (4.0 mililitros) se le agregó di-isopropil-etil-amina (0.200 mililitros, 1.146 milimoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente . La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida (135 miligramos, 0.269 milimoles, 47 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8.11 (s, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 2.58 (q, 2 H), 1.16 (t, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 501.10, [M+H].

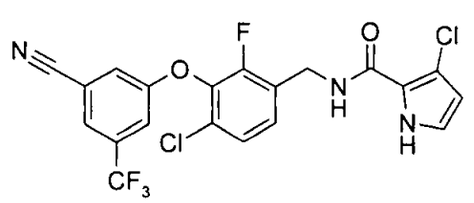
Ejemplo 284: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-

metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución del 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo (27.9 miligramos, 0.081 milimoles), ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (13.0 miligramos, 0.081 milimoles) y HATU (30.8 miligramos, 0.081 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1.5 mililitros), se le agregó di-isopropil-etil-amina (0.028 mililitros, 0.162 milimoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se purificó por medio de HPLC en fase inversa y se neutralizó para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (25 miligramos, 0.051 milimoles, rendimiento del 63 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.05 - 8.14 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 4.49 (d, 2 H), 2.21 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 486.94, [M+H].

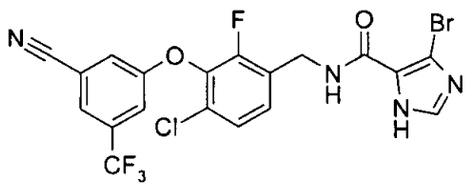
Ejemplo 285: 3-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-pirrol-2-carboxamida



A una solución del 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo (71.0 miligramos, 0.206 milimoles), ácido 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (30.0 miligramos, 0.206 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.036 mililitros, 0.206 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3.0 mililitros), se le agregaron HATU (78 miligramos, 0.206 milimoles), y la mezcla de

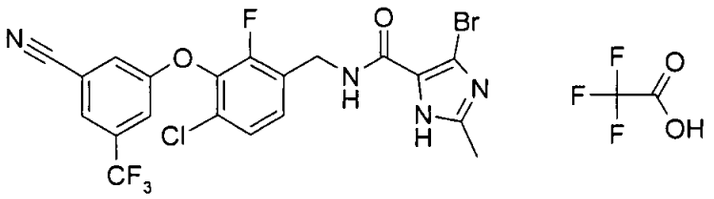
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y el solvente se removió. El material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 3-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-pirrol-2-carboxamida (83 miligramos, 0.176 milimoles, 85 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.78 (t, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.95 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 6.92 (t, 1 H), 6.18 (t, 1 H), 4.54 (d, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 472.12, [M+H].

Ejemplo 286: 4-bromo-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



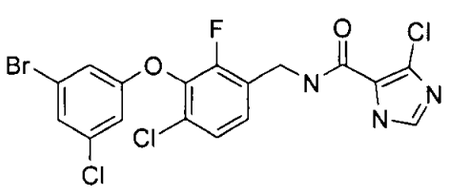
A una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo (36.1 miligramos, 0.105 milimoles), ácido 4-bromo-1H-imidazol-5-carboxílico (20.0 miligramos, 0.105 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.0366 mililitros, 0.210 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) se le agregó HATU (39.8 miligramos, 0.105 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-bromo-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (11.0 miligramos, 0.021 milimoles, 20 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.27 - 8.50 (m, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.76 - 7.89 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 4.50 (d, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 516.90, [M+H].

Ejemplo 287: Trifluoro-acetato de 4-bromo-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo (33.6 miligramos, 0:098 milimoles), ácido 4-bromo-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (20 miligramos, 0.098 milimoles) y HATU (37.1 miligramos, 0.098 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) se le agregó di-isopropil-etil-amina (0.034 mililitros, 0.195 milimoles) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar el trifluoro-acetato de 4-bromo-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (15.0 miligramos, 0.023 milimoles, rendimiento del 24 por ciento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.23 (t, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 4.49 (d, 2 H), 2.26 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 531.10, [M+H].

Ejemplo 288: N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno

A una solución de 6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenol (7.67

gramos, 47.7 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (100 mililitros) se le agregó una solución de terbutóxido de potasio 1.0 M en tetrahidrofurano) (50.1 mililitros, 50.1 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. En seguida, se agregó 1-bromo-3-cloro-5-fluoro-benceno (10.0 gramos, 47.7 milimoles) y la mezcla se calentó a 135°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió para dar el 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno (9.54 gramos, 27.3 milimoles, 57 por ciento de rendimiento) el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.44 (s, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 2.23 (d, 3 H).

Paso B: 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-(bromo-metil)-1-cloro-3-fluoro-benceno

A una solución de 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno (9.69 gramos, 27.7 milimoles) y NBS (4.93 gramos, 27.7 milimoles) en tetracloruro de carbono (250 mililitros) se le agregó AIBN (0.227 gramos, 1.384 milimoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Se agregó una porción adiciona de AIBN (0.227 gramos, 1.384 milimoles) y la mezcla se agitó durante otras 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-(bromo-metil)-1-cloro-3-fluoro-benceno (5.78 gramos, 49 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.38 - 7.67 (m, 3 H), 7.10 (s, 1 H), 6.98 - 7.07 (m, 1 H), 4.70 (s, 2 H)

Paso C: ({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina

A un matraz conteniendo amoníaco (solución 7.0 M en

metanol) (132 mililitros, 927 milimoles) se le agregó una solución de 2-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-(bromo-metil)-1-cloro-3-fluoro-benceno (4.97 gramos, 11.59 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros) por goteo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la ({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina (3.70 gramos, 10.14 milimoles, 87 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.34 - 7.85 (m, 3 H), 7.06 (s, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 3.72 (s, 2 H), 1.85 (s, 2 H).

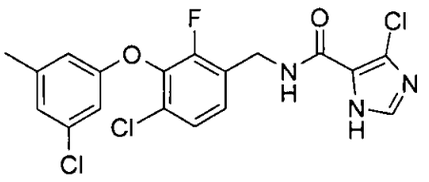
Paso D: N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de ({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina (667 miligramos, 1.828 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (506 miligramos, 1.828 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (0.669 mililitros, 3.83 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros) se le agregó HATU (695 miligramos, 1.828 milimoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (589 miligramos, 0.944 milimoles, 52 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.74 (t, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 2 H), 7.37 (t, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.46 (d, 2 H), 3.35 (t, 2 H), 0.72 (t, 2 H), -0.12 (s, 9 H).

Paso E: N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (120 miligramos, 0.192 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (1.0 mililitros) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (78 miligramos, 0.158 milimoles, 82 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.12 (d, 1 H), 8.02 - 8.42 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.41 - 7.54 (m, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.08 - 7.15 (m, 1 H), 6.95 - 7.06 (m, 1 H), 4.49 (d, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 491.87, [M+H].

Ejemplo 289: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

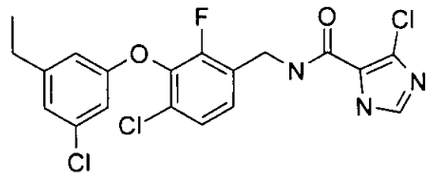
A una solución de N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (112 miligramos, 0.180 milimoles) y complejo de 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno-dicloro-paladio(II) / dicloro-metano (7.33 miligramos, 8.98 micromoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) a 0°C se le agregó una solución de DIBAL-H 1.0 M en dicloro-metano) (0.018 mililitros, 0.018 milimoles), seguida por una solución de dimetil-zinc 1.0 M en Heptano) (0.197 mililitros, 0.197 milimoles), y la mezcla de

reacción se agitó con calentamiento a 60°C durante una hora. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (75 miligramos, 0.134 milimoles, 75 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.72 - 8.86 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.45 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.71 (d, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 4.47 (d, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 0.75 (t, 2 H), -0.09 (s, 9 H

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (73.0 miligramos, 0.131 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (1.5 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó con bicarbonato de sodio saturado y la capa orgánica se separó. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (32 miligramos, 0.075 milimoles, 57 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.74 - 13.45 (m, 1 H), 7.97 - 8.44 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.69 (d, 2 H), 4.27 - 4.76 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 427.91, [M+H].

Ejemplo 290: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

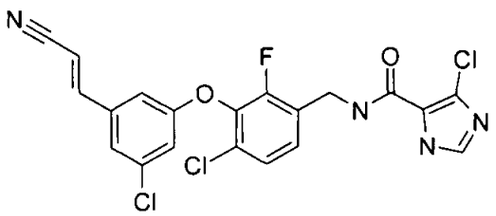
A una solución de la N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (112 miligramos, 0.180 milimoles) y complejo de 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno-dicloro-paladio(II) / dicloro-metano (7.33 miligramos, 8.98 micromoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) se le agregó una solución de DIBAL-H 1.0 M en dicloro-metano) (2.55 miligramos, 0.018 milimoles), seguida por una solución de dietilzinc 1.0 M en Heptano) (22.18 miligramos, 0.180 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 60°C, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo (64 miligramos) se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. LC-MS (ES+) m/z 572 [M+H].

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (64 miligramos, 0.112 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (2.0 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó con bicarbonato de sodio saturado y la capa orgánica se separó. El solvente se

removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (28 miligramos, 0.063 milimoles, 57 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 12.83 - 13.43 (m, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.48 (d, 2 H), 2.53 (q, 2 H), 1.08 (t, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 441.59, [M+H].

Ejemplo 291: 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(E)-2-ciano-etenil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (320 miligramos, 0.513 milimoles), vinil--trifluoro-borato de potasio (69.2 miligramos, 0.513 milimoles) y trietil-amina (0.214 mililitros, 1.539 milimoles) en propanol normal (3 mililitros), se le agregó complejo de 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno-dicloro-paladio(II) / dicloro-metano (84 miligramos, 0.103 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla se adsorbió sobre gel de sílice y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (246 miligramos, 0.431 milimoles, 84 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.74

(t, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.40 - 7.55 (m, 1 H), 7.22 - 7.39 (m, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 6.72 - 6.81 (m, 1 H), 6.64 (dd, 1 H), 5.89 (d, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 5.32 (d, 1 H), 4.45 (d, 2 H), 3.35 (t, 2 H), 0.72 (t, 2 H), -0.12 (s, 9 H).

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (240 miligramos, 0.420 milimoles) y peryodato de sodio (270 miligramos, 1.261 milimoles) en dioxano (5 mililitros) y agua (3 mililitros) se le agregó tetróxido de osmio (solución al 2.5 por ciento en terbutanol) (0.106 mililitros, 8.44 micromoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y el solvente se removió. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (189 miligramos, 0.330 milimoles, 78 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.92 (s, 1 H), 8.79 (t, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.65 - 7.82 (m, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 1 H), 7.37 - 7.49 (m, 2 H), 7.28 (d, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.51 (d, 2 H), 3.21 - 3.60 (m, 2 H), 0.77 (t, 2 H), -0.07 (s, 9 H)

Paso C: 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(E)-2-ciano-etenil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

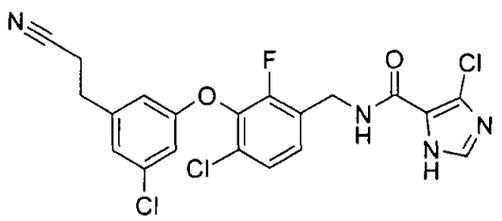
A una solución de cianometil-fosfonato de dietilo (56.1 miligramos, 0.317 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) a 0°C se le agregó una solución de terbutóxido de potasio (1.0 M en tetrahidrofurano) (0.317 mililitros, 0.317 milimoles) y la mezcla se

agitó a 0°C durante 30 minutos. En seguida, se agregó 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (165 miligramos, 0.288 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(E)-2-ciano-etenil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (113 miligramos, 0.190 milimoles, 66 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.74 (t, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 4.45 (d, 2 H), 3.36 (t, 2 H), 0.72 (t, 2 H), -0.12 (s, 9H).

Paso D: 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(E)-2-ciano-etenil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida

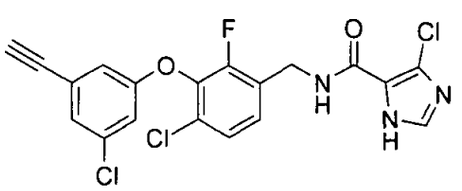
A una solución de 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(E)-2-ciano-etenil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (106 miligramos, 0.178 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (2.0 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(E)-2-ciano-etenil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida (72 miligramos, 0.155 milimoles, 87 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 12.81 - 13.40 (m, 1 H), 8.08 - 8.51 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.51 - 7.62 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 4.48 (d, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 464.94, [M+H].

Ejemplo 292: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-cloro-5-(2-ciano-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Una solución de 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(E)-2-ciano-etenil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida (32 miligramos, 0.069 milimoles), disulfuro de difenilo (1.145 microlitros, 6.87 micromoles) y Pd/C (7.31 miligramos, 6.87 micromoles) en metanol (5 mililitros) y acetato de etilo (5 mililitros), se agitó bajo gas de hidrógeno (presión de 45 psi [3.15 kg/cm2]) durante la noche. El paladio se filtró, el solvente se removió, y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-cloro-5-(2-ciano-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (22 miligramos, 0.047 milimoles, 69 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.69 (s, 1 H), 7.15 - 7.40 (m, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 2.87 (t, 2 H), 2.69 (t, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 467.02, [M+H].

Ejemplo 293: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(trimetil-silil)-etinil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-

metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (145 miligramos, 0.232 milimoles), yoduro de cobre (2.213 miligramos, 0.012 milimoles) y trietil-amina (162 microlitros, 1.162 milimoles) en tetrahidrofurano (8 mililitros), se le agregó trimetil-silil-acetileno (43 microlitros, 0.302 milimoles), y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó con agitación a 60°C durante 4 horas bajo nitrógeno. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(trimetil-silil)-etinil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (121 miligramos, 0.189 milimoles, 81 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.74 (t, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.46 (d, 2 H), 3.35 (t, 2 H), 0.72 (t, 2 H), 0.08 - 0.31 (m, 9 H), -0.12 (s, 9 H).

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

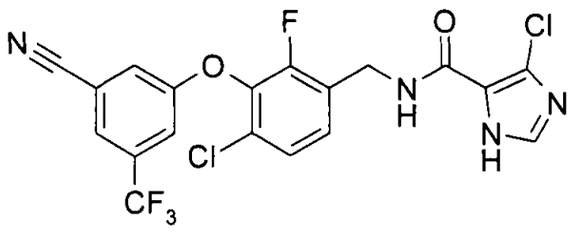
A una solución de la 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(trimetil-silil)-etinil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (120 miligramos, 0.187 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) se le agregó TBAF solución 1.0 M en tetrahidrofurano) (0.281 mililitros, 0.281 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (103 miligramos, 0.181 milimoles, 97 por ciento de rendimiento). LC-MS (ES-) m/z

566 [M-H].

Paso C: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (98.0 miligramos, 0.172 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (2.0 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se apagó con bicarbonato de sodio saturado, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se separó. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (50.0 miligramos, 0.114 milimoles, 66 por ciento de rendimiento) 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.09 - 8.30 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.22 - 7.36 (m, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 4.49 (d, 2 H), 4.37 (s, 1 H). LC-MS (ES+) m/z 438.01, [M+H].

Ejemplo 294: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

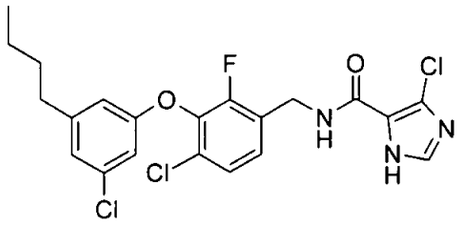
A una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo (85.0 miligramos, 0.247 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (68.3 miligramos, 0.247 milimoles) y HATU

(94 miligramos, 0.247 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros), se le agregó di-isopropil-etil-amina (0.086 mililitros, 0.493 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (97 miligramos, 0.161 milimoles, 65 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.74 (t, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.43 - 7.53 (m, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 4.46 (d, 2 H), 3.35 (t, 2 H), 0.59 - 0.81 (m, 2 H), -0.12 (s, 9 H).

Paso B: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (97 miligramos, 0.161 milimoles) en dicloro-metano (7 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (3 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se apagó con bicarbonato de sodio saturado y la capa orgánica se separó. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (45 miligramos, 0.095 milimoles, 59 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.82 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 2 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 473.07, [M+H].

Ejemplo 295: N-({3-[(3-butil-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: ({3-[(3-butil-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina

A una solución de ({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina (300 miligramos, 0.822 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (950 miligramos, 0.822 milimoles) en tetrahidrofurano (4 mililitros) se le agregó bromuro de n-butil-zinc (0.5 M solución en tetrahidrofurano) (1.644 mililitros, 0.822 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la ({3-[(3-butil-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina (210 miligramos, 0.614 milimoles, 75 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.43 (s, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 2.50 (t, 2 H), 1.88 (br. s, 2 H), 1.45 (quint, 2 H), 1.14 - 1.29 (m, 2 H), 0.82 (t, 3 H).

Paso B: N-({3-[(3-butil-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de ({3-[(3-butil-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina (105 miligramos, 0.307 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (85 miligramos, 0.307 milimoles) y HATU (117 miligramos, 0.307 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros), se le agregó di-isopropil-etil-amina (0.107 mililitros, 0.614 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

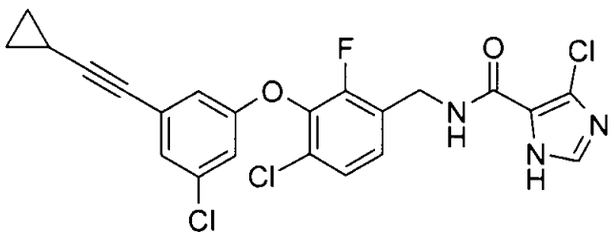
ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la N-({3-[(3-butil-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (151 miligramos, 0.251 milimoles, 82 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.73 (t, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 4.45 (d, 2 H), 3.36 (t, 2 H), 2.50 (t, 2 H), 1.46 (t, 2 H), 1.16 - 1.28 (m, 2 H), 0.82 (t, 3 H), 0.73 (t, 2 H), -0.12 (s, 9 H).

Paso C: N-({3-[(3-butil-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la N-({3-[(3-butil-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (148 miligramos, 0.246 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (3.0 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se separó. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la N-({3-[(3-butil-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (94 miligramos, 0.200 milimoles, 81 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.69 (s, 1 H), 7.24 - 7.37 (m, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 6.56 - 6.66 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 2.53 (t, 2 H), 1.51 (qd, 2 H), 1.20 - 1.35 (m, 2 H), 0.88 (t, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 469.93, [M+H].

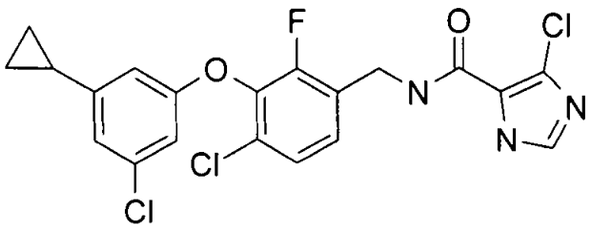
Ejemplo 296: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-cloro-5-(ciclopropil-etinil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-

carboxamida



A una solución de N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (125 miligramos, 0.253 milimoles), tetraquis-trifenil-fosfina paladio(0) (35.6 miligramos, 0.051 milimoles), yoduro de cobre(I) (4.82 miligramos, 0.025 milimoles) y trietil-amina (0.177 mililitros, 1.266 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) se le agregó ciclopropil-acetileno (0.043 mililitros, 0.507 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 60°C. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-cloro-5-(ciclopropil-etinil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (95 miligramos, 0.198 milimoles, 78 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.70 (s, 1 H), 7.21 - 7.39 (m, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.62 (br. s, 2 H), 1.35 - 1.50 (m, 1 H), 0.78 - 0.90 (m, 2 H), 0.57 - 0.77 (m, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 477.87, [M+H].

Ejemplo 297: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: ({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-

fenil}-metil)-amina

A una solución de ({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina (0.460 gramos, 1.260 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (0.029 gramos, 0.025 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) se le agregó bromuro de ciclopropil-zinc (0.5 M solución en tetrahidrofurano) (6.30 mililitros, 3.15 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la ({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amina (0.281 gramos, 0.861 milimoles, 68 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 7.20 - 7.44 (m, 3 H), 6.76 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 1.74 - 2.05 (m, 1 H), 0.83 - 1.08 (m, 2 H), 0.40 - 0.76 (m, 2 H).

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

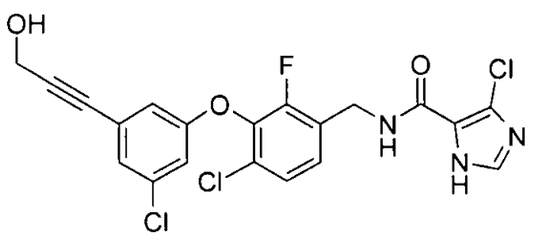
A una solución de ({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amina (86 miligramos, 0.264 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (73.0 miligramos, 0.264 milimoles) y HATU (100 miligramos, 0.264 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) se le agregó di-isopropil-etil-amina (0.092 mililitros, 0.527 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto deseado el cual fue sólo aproximadamente el 85 por ciento puro. Éste se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-

2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (98 miligramos, 0.168 milimoles, 64 por ciento de rendimiento).

Paso C: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (94 miligramos, 0.161 milimoles) en dicloro-metano (6 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (3.0 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (45 miligramos, 0.099 milimoles, 62 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.70 (s, 1 H), 7.25 - 7.39 (m, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 1.67 - 2.00 (m, 1 H), 0.96 (dd, 2 H), 0.63 (dd, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 454.02, [M+H].

Ejemplo 298: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-cloro-5-(3-hidroxi-1-propin-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

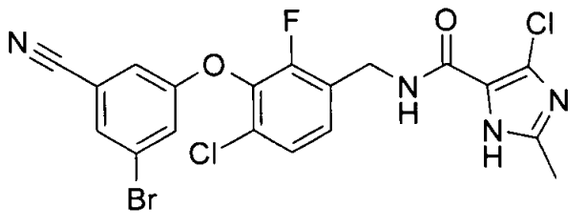


A una solución de la N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (100 miligramos, 0.203 milimoles), dicloro-bis-trifenil-fosfina-paladio(II) (14.22 miligramos, 0.020 milimoles), yoduro de cobre(I) (1.929 miligramos, 10.13 micromoles) y trietil-amina (0.141 mililitros,

1.013 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agregó alcohol propargílico (22.72 miligramos,. 0.405 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-cloro-5-(3-hidroxi-1-propin-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (18 miligramos, 0.038 milimoles, 19 por ciento de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.14 - 8.35 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H). 6.77 (s, 1 H), 5.34 (t, 1 H), 4.36 - 4.59 (m, 2 H), 4.24 (d, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 467.98, [M+H].

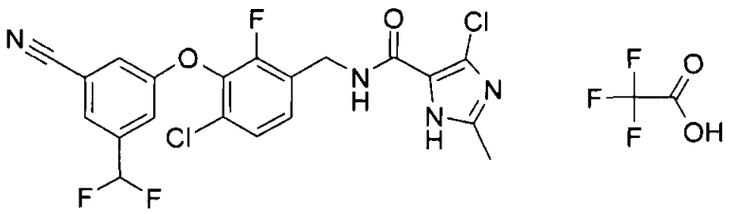
Ejemplo 299: N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución del 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (900 miligramos, 2.53 milimoles) y ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (813 miligramos, 2.53 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros) se le agregaron HOBT (388 miligramos, 2.53 milimoles) y EDC (485 miligramos, 2.53 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (.560 gramos, 1.124 milimoles, 44 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz,

METANOL-d4 δ ppm 7.68 (s, 1 H), 7.29 - 7.45 (m, 3 H), 7.25 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 496.87, [M+H].

Ejemplo 300: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A : 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.480 gramos, 0.964 milimoles), vinil-trifluoro-borato de potasio (0.194 gramos, 1.445 milimoles) y complejo de 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno-dicloro-paladio(II) / dicloro-metano (0.079 gramos, 0.096 milimoles) en propanol normal (8 mililitros), se le agregó trietil-amina (0.672 mililitros, 4.82 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.263 gramos, 0.591 milimoles, 61 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.05 (t, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.40 (br. s, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.26 (br. s, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 6.01 (d, 1 H), 5.41 (d, 1 H), 4.51 (d, 2 H), 2.23 (s, 3 H).

Paso B : 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

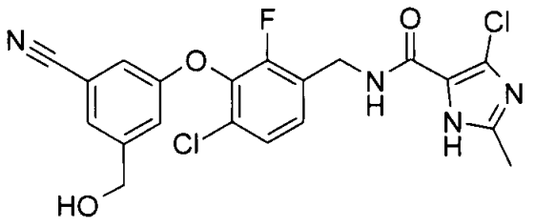
A una solución de la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

(0.260 gramos, 0.584 milimoles) y peryodato de sodio (0.375 gramos, 1.752 milimoles) en tetrahidrofurano (4 mililitros) y agua (2 mililitros) se le agregó tetróxido de osmio (al 2.5 por ciento en peso en terbutanol) (0.147 mililitros, 0.012 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.245 gramos, 0.548 milimoles, 94 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.95 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.45 - 7.56 (m, 1 H), 7.27 - 7.44 (m, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 2.23 (s, 3 H).

Paso C : Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

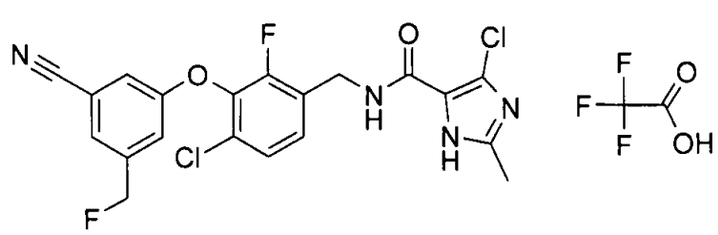
A una solución de la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.050 gramos, 0.112 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros) se le agregó trifluoruro de dietil-amonio-azufre (0.030 mililitros, 0.224 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar el trifluoro-acetato de 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.016 gramos, 0.027 milimoles, 25 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.65 (s, 1 H), 7.27 - 7.46 (mh, 4 H), 6.81 (t, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 469.02, [M+H].

Ejemplo 301: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(hidroxi-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.178 gramos, 0.398 milimoles) en metanol (5 mililitros) a 0°C se le agregó borohidruro de sodio (0.015 gramos, 0.398 milimoles), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se separó. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(hidroxi-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.135 gramos, 0.300 milimoles, 76 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.39 (s, 1 H), 7.27 - 7.38 (m, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 2.32 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 448.94, [M+H].

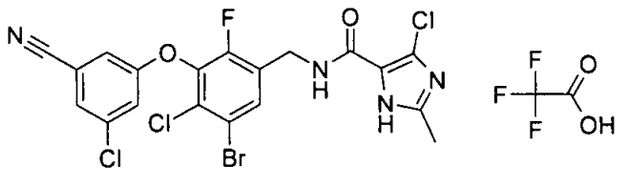
Ejemplo 302: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(fluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(hidroxi-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-

5-carboxamida (0.050 gramos, 0.111 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros) se le agregó trifluoruro de dietil-amonio-azufre (0.029 mililitros, 0.223 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se separó. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar el trifluoro-acetato de 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(fluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.013 gramos, 0.023 milimoles, 21 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.47 (s, 1 H), 7.28 - 7.42 (m, 2 H), 7.11 - 7.26 (m, 2 H), 5.45 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 451.05, [M+H].

Ejemplo 303: Trifluoro-acetato de N-({5-bromo-4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-[(2-amino-3-bromo-6-fluoro-5-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo

A una solución de 3-[(6-amino-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo (7.422 gramos, 26.8 milimoles) y acetato de amonio (0.207 gramos, 2.68 milimoles) en acetonitrilo (150 mililitros) se le agregó NBS (5.01 gramos, 28.2 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 3-[(2-amino-3-bromo-6-fluoro-5-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo (8.379 gramos, 23.56 milimoles, 88 por ciento de rendimiento). 1H RMN

(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.71 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 2.08 (s, 3 H).

Paso B: 3-[(3-bromo-2-cloro-6-fluoro-5-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo

A una solución de cloruro de cobre(II) (3.02 gramos, 22.50 milimoles) y nitrito de terbutilo (3.34 mililitros, 28.1 milimoles) en 40 mililitros acetonitrilo a 55°C, se le agregó una solución de 3-[(2-amino-3-bromo-6-fluoro-5-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo (4.00 gramos, 11.25 milimoles) en 60 mililitros de acetonitrilo, y la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 30 minutos. La reacción se apagó con HCl al 5 por ciento, se diluyó con EtOAc, y los orgánicos se separaron. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 3-[(3-bromo-2-cloro-6-fluoro-5-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo (2.75 gramos, 7.33 milimoles, 65 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.73 - 7.86 (m, 2 H), 7.56 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H)

Paso C: 3-{[3-bromo-5-(bromo-metil)-2-cloro-6-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

A una solución de 3-[(3-bromo-2-cloro-6-fluoro-5-metil-fenil)-oxi]-5-cloro-benzonitrilo (2.74 gramos, 7.31 milimoles) y NBS (1.300 gramos, 7.31 milimoles) en tetracloruro de carbono (200 mililitros) se le agregó AIBN (0.060 gramos, 0.365 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título de 3-{[3-bromo-5-(bromo-metil)-2-cloro-6-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (1.04 gramos, 1.604 milimoles, 22 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.01 (d, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.58 (s, 2 H), 4.68 (s, 2 H)

Paso D: 3-{[3-(amino-metil)-5-bromo-6-cloro-2-fluoro-

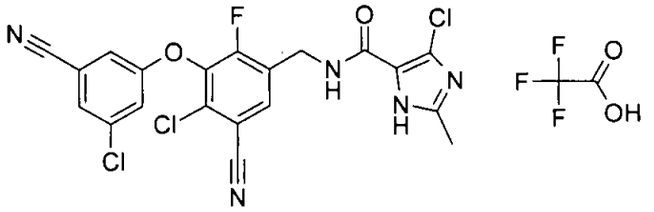
fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo

A una solución de amoníaco (solución 7.0 M en MeOH) (60.0 mililitros, 2771 milimoles) se le agregó por goteo el 3-{[3-bromo-5-(bromo-metil)-2-cloro-6-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo en dicloro-metano (40 mililitros) a 0°C, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió, el residuo se disolvió en EtOAc, y la mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado. El solvente se removió, y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título de 3-{[3-(amino-metil)-5-bromo-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (801 miligramos, 2.054 milimoles, 95 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 7.88 (d, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.25 - 7.60 (m, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 1.98 (br. s, 2 H)

Paso E: Trifluoro-acetato de N-({5-bromo-4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

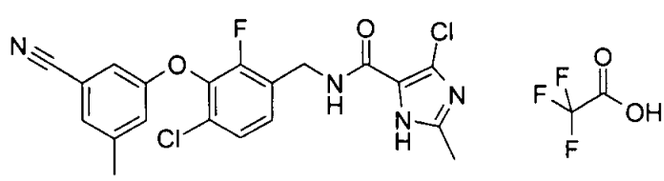
A una solución del 3-{[3-(amino-metil)-5-bromo-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (400 miligramos, 1.026 milimoles), ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (165 miligramos, 1.026 milimoles), y HOBT (157 miligramos, 1.026 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros), se le agregó EDC (197 miligramos, 1.026 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió, y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar el trifluoro-acetato de N-({5-bromo-4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (268 miligramos, 0.414 milimoles, 40 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.67 (d, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 530.92, [M+H].

Ejemplo 304: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-5-ciano-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Una solución de N-({5-bromo-4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (70 miligramos, 0.131 milimoles), cianuro de zinc (7.72 miligramos, 0.066 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (30.4 miligramos, 0.026 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1.5 mililitros) se irradió durante 35 minutos a 130°C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar el trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-5-ciano-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (5.8 miligramos, 9.79 micromoles, 7 por ciento de rendimiento) como la sal de ácido trifluoro-acético. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.79 (d, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 477.95, [M+H].

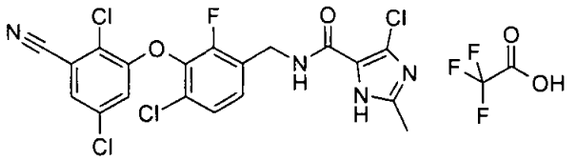
Ejemplo 305: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (73.0 miligramos, 0.147 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (169 miligramos, 0.147 milimoles) en

tetrahidrofurano (10.0 mililitros) se le agregó una solución de dimetil-zinc 1.0 M en tolueno) (0.220 mililitros, 0.220 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante una hora a 60°C. La mezcla se filtró a través de un cojín de Celite, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar el trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (11.5 miligramos, 0.021 milimoles, 14 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.21 - 7.42 (m, 3 H), 7.03 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 2.35 (s, 6 H). LC-MS (ES+) m/z 433.04, [M+H].

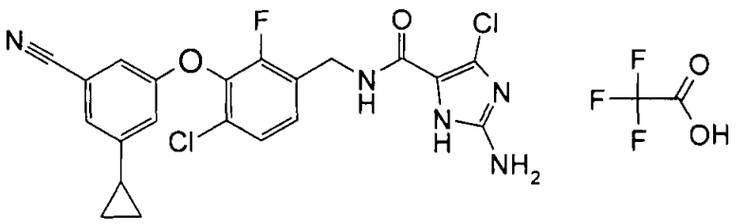
Ejemplo 306: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2,5-dicloro-3-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-2,5-dicloro-benzonitrilo (60 miligramos, 0.174 milimoles), ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (27.9 miligramos, 0.174 milimoles) y HOBT (26.6 miligramos, 0.174 milimoles), se le agregó EDC (33.3 miligramos, 0.174 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2,5-dicloro-3-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (28 miligramos, 0.046 milimoles, 27 por ciento de rendimiento) como la sal de ácido trifluoro-acético. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.66 (d, 1 H), 7.29 - 7.49 (m,

2 H), 6.97 (s, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 486.93, [M+H].

Ejemplo 307: Trifluoro-acetato de 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: ({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

A una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (3.00 gramos, 8.44 milimoles) en dicloro-metano (60 mililitros) a 0°C, se le agregó BOC-Anhídrido (1.959 mililitros, 8.44 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió para dar el ({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (3.84 gramos, 8.43 milimoles, 100 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.88 (s, 1 H), 7.35 - 7.59 (m, 4 H), 7.26 (t, 1 H), 4.14 (d, 2 H), 1.34 (s, 9 H).

Paso B: ({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

A una solución del ({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (3.80 gramos, 8.34 milimoles), vinil-trifluoro-borato de potasio (1.125 gramos, 8.34 milimoles) y complejo de 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno-dicloro-paladio(II) / dicloro-metano (0.340 gramos, 0.417 milimoles) en propanol (30 mililitros), se le agregó trietil-amina (5.81 mililitros, 41.7 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con

EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el ({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (1.78 gramos, 4.42 milimoles, 53 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 7.74 (s, 1 H), 7.34 - 7.55 (m, 3 H), 7.18 - 7.35 (m, 2 H), 6.70 (dd, 1 H), 5.99 (d, 1 H), 5.39 (d, 1 H), 4.14 (d, 2 H), 1.28 - 1.45 (m, 9 H).

Paso C: ({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

La N-metil-N-nitrosourea (4.56 gramos, 44.2 milimoles) se agregó lentamente como un sólido a una mezcla de dicloro-metano (650 mililitros) e hidróxido de potasio (in 450 mililitros agua) (136 gramos, 2430 milimoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C, entonces se vertió en un embudo de separación conteniendo hielo. La capa orgánica se separó y se secó sobre gránulos de KOH para dar una solución 0.068 M de diazometano. Esta solución se agregó por goteo a una solución de ({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (1.78 gramos, 4.42 milimoles) y acetil-acetonato de paladio(II) (0.134 gramos, 0.442 milimoles) en dicloro-metano (30 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La reacción se apagó con 4 mililitros de ácido acético y los orgánicos se separaron. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el ({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (886 miligramos, 2.125 milimoles, 48 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 7.36 - 7.51 (m, 2 H), 7.14 - 7.31 (m, 2 H), 7.03 (d, 2 H), 4.14 (d, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.24 (s, 1 H), 0.85 - 1.04 (m, 2 H),

Paso D: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-

ciclopropil-benzonitrilo

A una solución del ({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (880 miligramos, 2.111 milimoles) disuelto en dicloro-metano (15 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (5.0 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se separó. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-ciclo-propil-benzonitrilo (594 miligramos, 1.875 milimoles, 89 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.38 - 7.52 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 1.89 (br. s, 2 H), 0.89 - 1.04 (m, 2 H), 0.64 - 0.81 (m, 2 H).

Paso E: (4-cloro-5-{[({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo)

A una solución del 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-ciclopropil-benzonitrilo (95 miligramos, 0.299 milimoles), ácido 2-(bis{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (120 miligramos, 0.299 milimoles) y HOBT (45.7 miligramos, 0.299 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros), se le agregó EDC (57.2 miligramos, 0.299 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo de (4-cloro-5-{[({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (165 miligramos, 0.250 milimoles, 84 por ciento de rendimiento) se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS

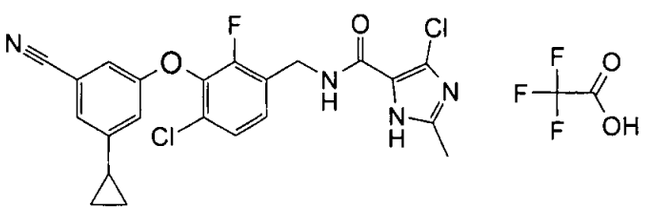
(ES+) m/z 660 [M+H].

Paso F: Trifluoro-acetato de 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de (4-cloro-5-{[({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-imidazol-2-il)-imido-dicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (161 miligramos, 0.244 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (2.5 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar el trifluoro-acetato de 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (59 miligramos, 0.103 milimoles, 42 por ciento de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.25 - 7.39 (m, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 1.77 - 1.97 (m, 1 H), 0.91 - 1.14 (m, 2 H), 0.55 - 0.84 (m, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 460.04, [M+H].

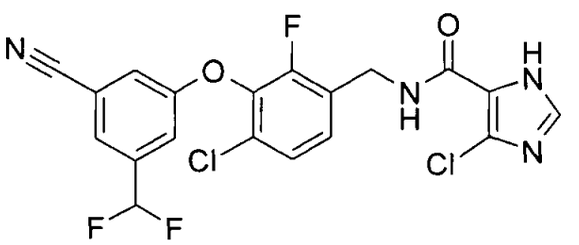
Ejemplo 308: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-ciclopropil-benzonitrilo (80 miligramos, 0.253 milimoles), ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (40.6 miligramos, 0.253 milimoles) y HOBT (38.7 miligramos, 0.253 milimoles) en

N,N-dimetil-formamida (4.5 mililitros), se le agregó EDC (48.4 miligramos, 0.253 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar el trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (49 miligramos, 0.085 milimoles, 34 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.24 - 7.46 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.81 - 2.00 (m, 1 H), 0.93 - 1.15 (m, 2 H), 0.47 - 0.82 (m, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 459.04, [M+H].

Ejemplo 309: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución del 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-etenil-benzonitrilo (630 miligramos, 2.081 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (576 miligramos, 2.081 milimoles) y HOBT (414 miligramos, 2.71 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10.0 mililitros), se le agregó EDC (479 miligramos, 2.497 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-

cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (1125 miligramos, 2.004 milimoles, 96 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.76 (t, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 6.02 (d, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.41 (d, 1 H), 4.47 (d, 2 H), 3.37 (t, 2 H), 0.74 (t, 2 H), -0.10 (s, 9 H)

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (1.12 gramos, 1.995 milimoles) y peryodato de sodio (1.280 gramos, 5.98 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros) y agua (10 mililitros) se le agregó tetróxido de osmio (2-butanol al 2.5 por ciento en peso) (0.501 mililitros, 0.040 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (930 miligramos, 1.650 milimoles, 83 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.94 (s, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.34 - 7.47 (m, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 4.47 - 4.70 (m, 2 H), 3.50 (t, 2 H), 0.83 (t, 2 H), -0.05 (s, 9 H).

Paso C: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

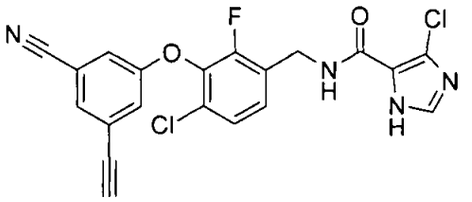
A una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-

fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (100 miligramos, 0.177 milimoles) en dicloro-metano (6 mililitros) se le agregó DAST (0.047 mililitros, 0.355 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo de 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (83 miligramos, 0.142 milimoles, 80 por ciento de rendimiento) se utilizó directamente en el siguiente paso. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.58 - 8.94 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.33 - 7.57 (m, 3 H), 6.81 - 7.25 (m, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.49 (d, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 0.75 (t, 2 H), -0.09 (s, 9 H).

Paso D: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (81 miligramos, 0.138 milimoles) disuelta en dicloro-metano (5 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (2.00 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (56 miligramos, 0.123 milimoles, 89 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.23 - 7.50 (m, 4 H), 6.81 (t, 1 H), 4.64 (s, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 454.97, [M+H].

Ejemplo 310: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

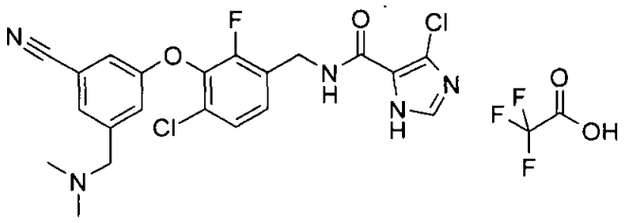
A una solución de la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (90 miligramos, 0.160 milimoles) y carbonato de potasio (66.2 miligramos, 0.479 milimoles) en metanol (5 mililitros), se le agregó 1-diazo-2-oxopropil-fosfonato de dimetilo (46.0 miligramos, 0.240 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (48 miligramos, 0.086 milimoles, 54 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.87 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.31 - 7.45 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 5.57 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 3.75 (s, 1 H), 3.47 (t, 2 H), 0.80 (t, 2 H), -0.07 (s, 9 H).

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (44.0 miligramos, 0.079 milimoles) en dicloro-metano (6 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (2.0 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El solvente se removió y el material

crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (23 miligramos, 0.042 milimoles, 54 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.72 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.74 (s, 1 H). LC-MS (ES+) m/z 429.00, [M+H].

Ejemplo 311: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-ciano-5-[(dimetil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-ciano-5-[(dimetil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

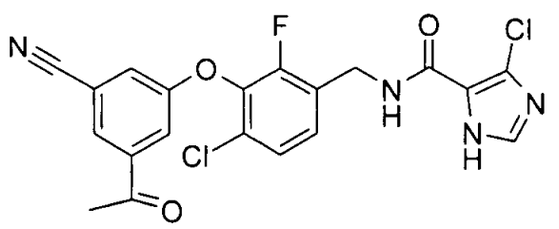
A una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (90 miligramos, 0.160 milimoles) y dimetil-amina (solución 2.0 M en tetrahidrofurano) (0.160 mililitros, 0.319 milimoles) en 1,2-dicloroetano (DCE) (5 mililitros), se le agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (47.4 miligramos, 0.224 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-ciano-5-[(dimetil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (85 miligramos, 0.143 milimoles, 90 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm

7.88 (s, 1 H), 7.31- 7.43 (m, 3 H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s,1H), 5.58 (s, 2H), 4.59 (s, 2 H), 3.38-3.60 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 0.81 (t, 2H), -0.07 (s, 9H)

Paso B: Trifluoro-acetato de 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-ciano-5-[(dimetil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-ciano-5-[(dimetil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (82 miligramos, 0.138 milimoles) en dicloro-metano (6.0 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (2.00 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar el trifluoro-acetato de 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-ciano-5-[(dimetil-amino)-metil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida (29 miligramos, 0.050 milimoles, 36 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.72 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.27 - 7.49 (m, 4 H), 4.63 (s, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 2.85 (s, 6 H). LC-MS (ES+) m/z 462.08, [M+H].

Ejemplo 312: N-({3-[(3-acetil-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-2-amino-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: N-({3-[(3-acetil-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-

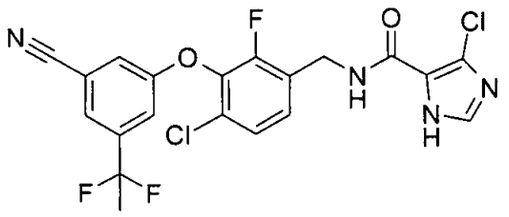
metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (500 miligramos, 0.814 milimoles), cloruro de tetraetil-amonio (409 miligramos, 2.442 milimoles) y dicloro-bis-trifenil-fosfina-paladio(II) (57.1 miligramos, 0.081 milimoles), se le agregó tributil-[1-(etiloxi)-etenil]-estanano (0.302 mililitros, 0.894 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (7.00 mililitros), y se le agregó HCl (solución 1.0 M) (4 mililitros, 4.00 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc, y los orgánicos se separaron. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la N-({3-[(3-acetil-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (384 miligramos, 0.665 milimoles, 82 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.08 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.33 - 7.49 (m, 3 H), 5.59 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.49 (t, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 0.83 (t, 2 H), -0.12 - 0.01 (m, 9 H).

Paso B: N-({3-[(3-acetil-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-2-amino-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la N-({3-[(3-acetil-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (209 miligramos, 0.362 milimoles) disuelta en dicloro-metano (6 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (3 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar el trifluoro-acetato de N-({3-[(3-acetil-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-2-amino-4-cloro-1H-

imidazol-5-carboxamida (153 miligramos, 0.342 milimoles, 95 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 8.07 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.49 (s, 1H), 7.30 - 7.44 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H). LC-MS (ES-) m/z 445.09, [M-H].

Ejemplo 313: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1,1-difluoro-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



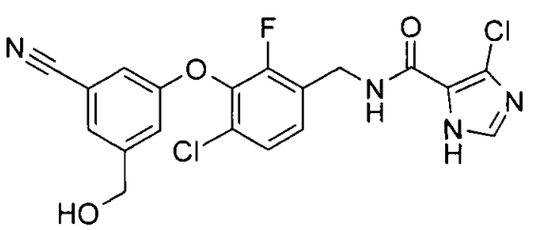
Paso A: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1,1-difluoro-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la N-({3-[(3-acetil-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (175 miligramos, 0.303 milimoles) en dicloro-metano (3 mililitros) se le agregó DAST (0.080 mililitros, 0.606 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1,1-difluoro-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (61 miligramos, 0.102 milimoles, 34 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 8.70 (t, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.60 (d, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 1.91 (t, 3 H), 0.81 (t, 2 H), -0.19 - 0.00 (m, 9 H).

Paso B: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1,1-difluoro-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1,1-difluoro-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (59 miligramos, 0.098 milimoles) en dicloro-metano (6 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (2.0 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1,1-difluoro-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (28 miligramos, 0.060 milimoles, 61 por ciento de rendimiento).. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.72 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.30 - 7.42 (m, 3 H), 7.28 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 1.90 (t, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 469.08, [M+H].

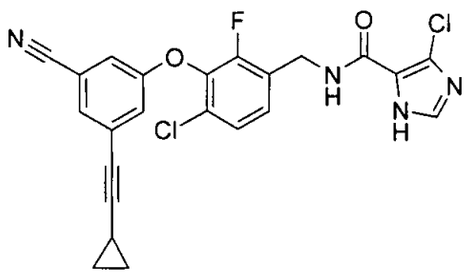
Ejemplo 314: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(hidroxi-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(hidroxi-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (53.0 miligramos, 0.094 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (2.0 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(hidroxi-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (37 miligramos, 0.085 milimoles, 91 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.73 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 435.01, [M+H].

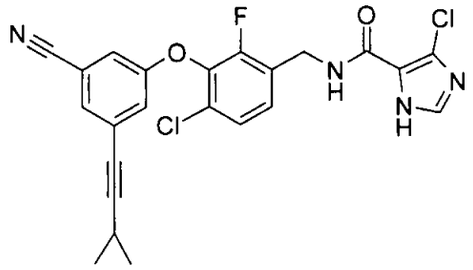
Ejemplo 315: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(ciclopropil-

etinil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



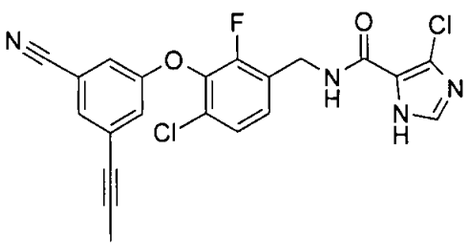
A una solución de la N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (95.0 miligramos, 0.196 milimoles), ciclopropil-acetileno (25.9 miligramos, 0.392 milimoles), yoduro de cobre(I) (1.869 miligramos, 9.81 micromoles) y bis-cloro-bis-trifenil-fosfina-paladio(II) (10.25 miligramos, 0.020 milimoles) en tetrahidrofurano (6 mililitros), se le agregó trietil-amina (0.137 mililitros, 0.981 milimoles), y la mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas personal durante 10 minutos a 120°C. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(ciclopropil-etinil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (48 miligramos, 0.102 milimoles, 52 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.28 (br. s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.39 - 7.53 (m, 2 H), 7.34 (t, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 4.51 (d, 2 H), 1.47 - 1.64 (m, 1 H), 0.83 - 1.01 (m, 2 H), 0.71 - 0.81 (m, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 469.09, [M+H].

Ejemplo 316: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(3-metil-1-butin-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de la N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (95 miligramos, 0.196 milimoles), dicloro-bis-trifenil-fosfina-paladio (103 miligramos, 0.196 milimoles), 3-metil-1-butino (26.7 miligramos, 0.392 milimoles) y yoduro de cobre(I) (1.869 miligramos, 9.81 micromoles) en tetrahidrofurano (4 mililitros), se le agregó trietil-amina (0.141 mililitros, 1.012 milimoles), y la mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas personal durante 10 minutos a 120°C. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(3-metil-1-butin-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (49 miligramos, 0.104 milimoles, 53 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.25 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 2 H), 7.32 (t, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 4.49 (d, 2 H), 2.76 (dt, 1 H), 1.15 (d, 6 H). LC-MS (ES+) m/z 471.13, [M+H].

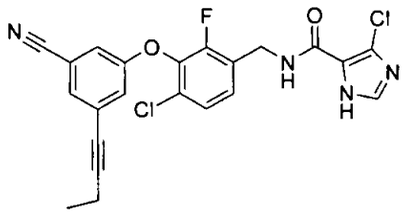
Ejemplo 317: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-propin-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de la N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida

(70.0 miligramos, 0.145 milimoles), dicloro-bis-trifenil-fosfina-paladio(II) (7.55 miligramos, 0.014 milimoles), yoduro de cobre(I) (1.377 miligramos, 7.23 micromoles) y trietil-amina (0.101 mililitros, 0.723 milimoles) en tetrahidrofurano (4 mililitros), se le burbujeó 1-propino (11.59 miligramos, 0.289 milimoles) durante 5 minutos, y la mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas personal durante 10 minutos a 120°C. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-propin-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (29 miligramos, 0.065 milimoles, 45 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.60 - 7.81 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 3 H), 7.16 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 1.99 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 443.13, [M+H].

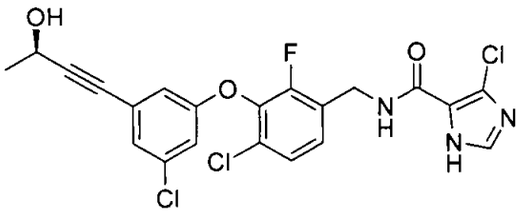
Ejemplo 318: N-[(3-{[3-(1-butin-1-il)-5-ciano-fenil]-oxi}-4-cloro-2-fluoro-fenil)-metil]-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de la N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (65 miligramos, 0.134 milimoles), dicloro-bis-trifenil-fosfina-paladio(II) (7.01 miligramos, 0.013 milimoles), yoduro de cobre(I) (25.6 miligramos, 0.134 milimoles) y trietil-amina (0.019 mililitros, 0.134 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le burbujeó 1-butino (7.26 miligramos, 0.134 milimoles) durante 5 minutos y la mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas personal durante 10 minutos a 120°C. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la N-[(3-{[3-(1-butin-1-il)-5-ciano-fenil]-oxi}-4-cloro-2-fluoro-

fenil)-metil]-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (17 miligramos, 0.037 milimoles, 28 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.71 (br. s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 3 H), 7.17 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 2.38 (q, 2 H), 1.17 (t, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 457.14, [M+H].

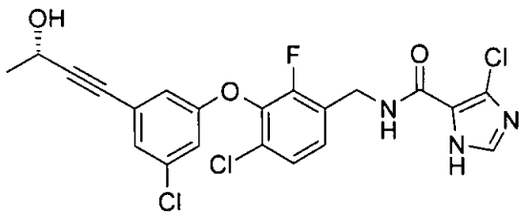
Ejemplo 319: 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(3R)-3-hidroxi-1-butin-1-il]fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de la N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (70 miligramos, 0.142 milimoles), bis-dicloro-bis-trifenil-fosfina-paladio (9.96 miligramos, 0.014 milimoles), yoduro de cobre(I) (1.351 miligramos, 7.09 micromoles) y trietil-amina (0.099 mililitros, 0.710 milimoles) en tetrahidrofurano (6 mililitros), se le agregó (2R)-3-butin-2-ol (24.85 miligramos, 0.355 milimoles), y la mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas personal durante 10 minutos a 120°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(3R)-3-hidroxi-1-butin-1-il]fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida (16 miligramos, 0.033 milimoles, 23 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.24 - 7.45 (m, 3 H), 7.11 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.47 - 4.70 (m, 3 H), 1.41 (d, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 482.03, [M+H].

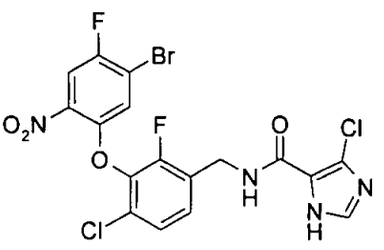
Ejemplo 320: 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(3S)-3-hidroxi-1-butin-1-il]fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-

carboxamida



Una solución de la N-({3-[(3-bromo-5-cloro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (86 miligramos, 0.174 milimoles), (2S)-3-butin-2-ol (30.5 miligramos, 0.436 milimoles), bis-dicloro-bis-trifenil-fosfina-paladio (12.23 miligramos, 0.017 milimoles), yoduro de cobre(I) (1.659 miligramos, 8.71 micromoles) y trietil-amina (0.121 mililitros, 0.871 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) se irradió en el reactor de microondas durante 10 minutos a 120°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(3S)-3-hidroxi-1-butin-1-il]fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida (37 miligramos, 0.077 milimoles, 44 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.54 - 7.94 (m, 1 H), 7.26 - 7.47 (m, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.24 - 4.71 (m, 3 H), 1.41 (d, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 481.95, [M+H].

Ejemplo 321: N-({3-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 2-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno

A una solución de 6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenol (12.8

gramos, 80 milimoles) y 18-corona-6 (4.21 gramos, 15.94 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (100 mililitros) a 0°C, se le agregó una solución de terbutóxido de potasio 1.0 M en tetrahidrofurano) (80 mililitros, 80 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. En seguida, se agregó por goteo 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitro-benceno (19.4 gramos, 80 milimoles) (en una solución de 60 mililitros de sulfóxido de dimetilo) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se trituró con metanol para dar el 2-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno (21.3 gramos, 56.3 milimoles, 71 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.26 (d, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.21 - 7.34 (m, 2 H), 2.23 (d, 3 H).

Paso B: 2-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-4-(bromo-metil)-1-cloro-3-fluoro-benceno

Una solución de 2-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-1-cloro-3-fluoro-4-metil-benceno (1.00 gramos, 2.64 milimoles), NBS (0.517 gramos, 2.91 milimoles) y peróxido de benzoílo (0.032 gramos, 0.132 milimoles) en tetracloruro de carbono (30 mililitros), se calentó durante la noche a 85°C. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 2-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-4-(bromo-metil)-1-cloro-3-fluoro-benceno (695 miligramos, 1.519 milimoles, 58 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.32 (d, 1 H), 7.50 - 7.60 (m, 2 H), 7.40 (d, 1 H), 4.73 (s, 2 H).

Paso C: ({3-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina

A una solución de amoníaco (solución 7.0 N en metanol) (50 mililitros, 350 milimoles) a 0°C, se le agregó por goteo 2-[(5-

bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-4-(bromo-metil)-1-cloro-3-fluoro-benceno (695 miligramos, 1.519 milimoles) en una solución de dicloro-metano (10 mililitros), y la reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió y el material crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.30 (d, 1 H), 7.40 - 7.60 (m, 2 H), 7.28 (d, 1 H), 6.53 (br. s, 2 H), 3.93 (s, 2 H).

Paso D: N-({3-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

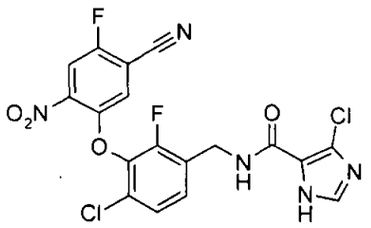
A una solución de la ({3-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-amina (690 miligramos, 1.454 milimoles), ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (403 miligramos, 1.454 milimoles) y HOBT (267 miligramos, 1.745 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (4 mililitros), se le agregó EDC (335 miligramos, 1.745 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo (942 miligramos) se utilizó directamente en el siguiente paso. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.77 (t, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.45 - 7.56 (m, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.48 (d, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 0.74 (t, 2 H), -0.09 (s, 9 H).

Paso E: N-({3-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la N-({3-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (55.0 miligramos, 0.084 milimoles) en dicloro-metano (6 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (3.00 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la N-({3-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (33 miligramos, 0.063 milimoles, 75 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.03 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.32 - 7.45 (m, 2 H), 7.10 (d, 1 H), 4.65 (s, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 520.92, [M+H].

Ejemplo 322: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(5-ciano-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: (4-cloro-N-({4-cloro-3-[(5-ciano-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

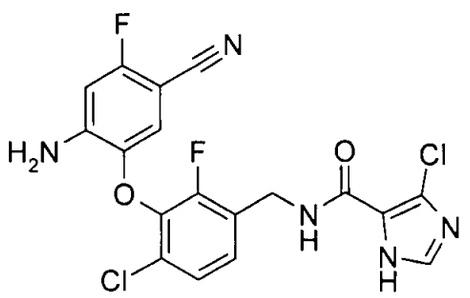
A una solución de la N-({3-[(5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (83.0 miligramos, 0.127 milimoles) y cianuro de zinc (19.42 miligramos, 0.165 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) se le agregó tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (14.70 miligramos, 0.013 milimoles), y la mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas personal durante 15 minutos a 130°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo (4-cloro-N-({4-cloro-3-[(5-ciano-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida) (81 miligramos) se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. LC-MS (ES+)

m/z 598 [M+H].

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(5-ciano-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(5-ciano-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (78.0 miligramos, 0.085 milimoles) en dicloro-metano (7 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (3.0 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(5-ciano-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (39 miligramos, 0.083 milimoles, 98 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 8.14 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.27 - 7.50 (m, 3 H), 4.64 (s, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 468.07, [M+H].

Ejemplo 323: N-({3-[(2-amino-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: N-({3-[(2-amino-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

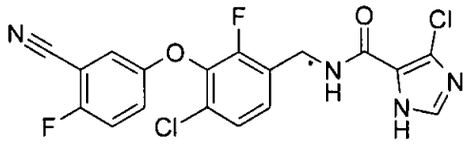
A una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(5-ciano-4-fluoro-2-nitro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (450 miligramos, 0.752 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) se le agregó hidrosulfito de sodio (85 por ciento técnico) (924 miligramos, 4.51 milimoles) en una solución de agua (6.00 mililitros), y la mezcla de

reacción se agitó a 60°C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la N-({3-[(2-amino-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (386 miligramos, 0.679 milimoles, 90 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.76 (t, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.39 - 7.49 (m, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 6.56 - 6.68 (m, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 4.47 (d, 2 H), 3.39 (t, 2 H), 0.75 (t, 2 H), -0.08 (s, 9 H).

Paso B : N-({3-[(2-amino-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de N-({3-[(2-amino-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (35 miligramos, 0.062 milimoles) en dicloro-metano (6 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (3.0 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa, y se neutralizó para dar la N-({3-[(2-amino-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (9.0 miligramos, 0.021 milimoles, 33 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.70 (s, 1 H), 7.20 - 7.42 (m, 2 H), 6.58 (d, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 4.62 (s, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 438.13, [M+H].

Ejemplo 324: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)-

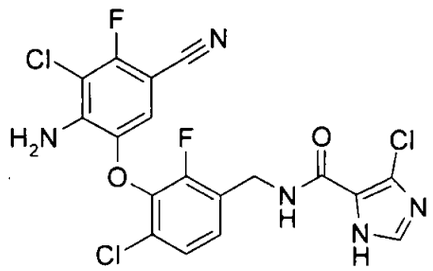
oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de la N-({3-[(2-amino-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (110 miligramos, 0.194 milimoles) en acetonitrilo (8 mililitros) se le agregó nitrito de terbutilo (0.046 mililitros, 0.387 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (49 miligramos, 0.089 milimoles, 46 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.76 (t, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.42 - 7.59 (m, 3 H), 7.29 - 7.42 (m, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 4.48 (d, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 0.75 (t, 2 H), -0.09 (s, 9 H).

Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

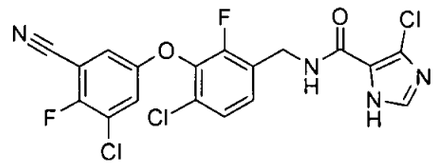
A una solución de la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (45 miligramos, 0.081 milimoles) en dicloro-metano (4 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (2.0 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (19 miligramos, 0.045 milimoles, 55 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4 δ ppm 7.74 (s, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 3 H) 7.13 - 7.29 (m, 2 H) 4.61 (s, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 423.12, [M+H].

Ejemplo 325: N-({3-[(2-amino-3-cloro-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



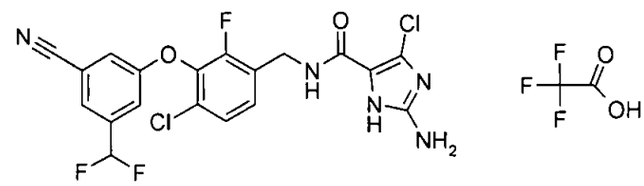
A una solución de N-({3-[(2-amino-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (188 miligramos, 0.331 milimoles) y acetato de amonio (2.55 miligramos, 0.033 milimoles) en acetonitrilo (4 mililitros) se agregó NCS (46.4 miligramos, 0.347 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 5 horas. El solvente se removió y el material crudo se eluyó a través de un tapón de gel de sílice para dar 125 miligramos de un inseparable mezcla del producto/material de partida (aproximadamente 7/1 mediante LCMS). Esta mezcla se disolvió en dicloro-metano (4.00 mililitros) y se trató con ácido trifluoro-acético (2.0 mililitros) durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa y se neutralizó para dar N-({3-[(2-amino-3-cloro-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (74 miligramos, 0.157 milimoles, 47 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.19 (br. s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 6.81 (d, 1H), 4.48 (d, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 472.01, [M+H].

Ejemplo 326: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de N-({3-[(2-amino-3-cloro-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida (38 miligramos, 0.080 milimoles) en acetonitrilo (10 mililitros) se agregó nitrito de terbutilo (0.021 mililitros, 0.161 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó con metanol, el solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-4-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (17 miligramos, 0.037 milimoles, 46 por ciento de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6 δ ppm 8.25 (br. s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.69 (dd, 1 H) 7.60 (t, 1 H) 7.45 (d, 1 H) 7.32 (t, 1 H) 4.48 (d, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 457.05, [M+H].

Ejemplo 327: 2-amino-4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida trifluoro-acetato



Paso A : ({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

A una solución de ({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (600 miligramos, 1.489 milimoles) y peryodato de sodio (956 miligramos, 4.47 milimoles) en tetrahidrofurano (8 mililitros) y agua (4.00 mililitros) se le agregó tetróxido de osmio (2.5 por ciento en peso en 2-butanol) (0.374 mililitros, 0.030 milimoles), y la mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar ({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (595 miligramos, 1.470 milimoles, 99 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.95 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 1 H), 7.41 - 7.55 (m, 2 H), 7.31 (t, 1 H), 4.18 (d, 2 H), 1.35 (s, 9 H).

Paso B : [(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

A una solución de ({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (595 miligramos, 1.470 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros) se le agregó DAST (0.291 mililitros, 2.205 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar [(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (215 miligramos, 0.504 milimoles, 34 por ciento de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6) δ ppm 7.83 (s, 1 H) 7.68 (br. s, 1 H) 7.41 - 7.55 (m, 3 H) 7.29 (t, 1 H) 6.88 - 7.22 (m, 1 H) 4.18 (d, 2 H) 1.37 (s, 9 H).

Paso C : Trifluoro-acetato de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(difluoro-metil)-benzonitrilo

A una solución de [(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (210 miligramos, 0.492 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (3.0 mililitros, 38.9 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30

minutos. El solvente se removió y el material crudo de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(difluoro-metil)-benzonitrilo trifluoro-acetato (183 miligramos, 0.415 milimoles, 84 por ciento de rendimiento) se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. 1H RMN

(DMSO-d6) d ppm 8.24 (br. s, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 7.44 - 7.75 (m, 4 H) 6.54 - 7.28 (m, 1 H) 4.09 (d, 2 H).

Paso D: Trifluoro-acetato de 2-azido-4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

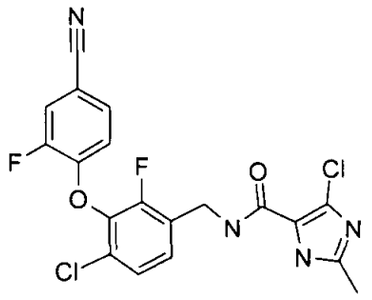
A una solución de clorhidrato de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(difluoro-metil)-benzonitrilo (58 miligramos, 0.132 milimoles), ácido 2-azido-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (24.68 miligramos, 0.132 milimoles), Base de Hunig's (0.046 mililitros, 0.263 milimoles) y HOBT (20.15 miligramos, 0.132 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (6 mililitros) se le agregó EDC (25.2 miligramos, 0.132 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar trifluoro-acetato de 2-azido-4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (58 miligramos, 0.095 milimoles, 72.2 por ciento de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6) d ppm 8.13 (br. s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.48 (d, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 1 H) 7.03 (t, 1 H) 4.48 (d, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 496.06, [M+H].

Paso E: Trifluoro-acetato de 2-amino-4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de trifluoro-acetato de 2-azido-4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-

1H-imidazol-5-carboxamida (39.0 miligramos, 0.079 milimoles) en tetrahidrofurano (6 mililitros) se le agregó agua (2.83 microlitros, 0.157 milimoles) seguida por trimetilo fosfina (2.0 M solución en tetrahidrofurano) (0.039 mililitros, 0.079 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente se removió y el material crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar trifluoro-acetato de 2-amino-4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida (28 miligramos, 0.048 milimoles, 61.0 por ciento de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6) δ ppm 7.76 - 7.88 (m, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.39 - 7.54 (m, 2 H) 7.31 (t,1H) 6.84-7.20 (m,1 H) 5.97 (br. s., 2H) 4.45 (d, 2H). LC-MS (ES+) m/z 470.05 [M+H].

Ejemplo 328: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-3-fluoro-benzonitrilo

A una solución de 6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenol (3.25 gramos, 20.24 milimoles) y 18-corona-6 (0.535 gramos, 2.024 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (40 mililitros) se le agregó terbutóxido de potasio (20 por ciento en peso en tetrahidrofurano) (12.49 gramos, 22.26 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. En seguida, se agregó 4-bromo-3-fluoro-benzonitrilo (4.05 gramos, 20.24 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a 135°C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con

agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 4-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-3-fluoro-benzonitrilo (4.56 gramos, 16.30 milimoles, 81 por ciento de rendimiento) . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.05 (dd, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 6.89 (t, 1 H), 2.24 (d, 3 H).

Paso B: 4-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-3-fluoro-benzonitrilo

A una solución de 4-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-3-fluoro-benzonitrilo (2.41 gramos, 8.62 milimoles) y NBS (1.534 gramos, 8.62 milimoles) en tetracloruro de carbono (150 mililitros) se agregó AIBN (1.415 gramos, 8.62 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 4-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-3-fluoro-benzonitrilo (1.60 gramos, 4.46 milimoles, 52 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.08 (dd, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 2 H), 6.92 (t, 1 H), 4.70 (s, 2 H).

Paso C: 4-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-3-fluoro-benzonitrilo

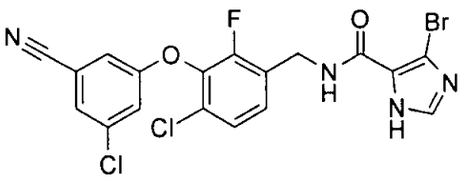
A una solución de amoníaco (7.0 N solución in MeOH) (47.5 mililitros, 332 milimoles) se agregó por goteo 4-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-3-fluoro-benzonitrilo (1.49 gramos, 4.16 milimoles) en solución de 20 mililitros dicloro-metano. La mezcla se agitó durante la noche y el solvente se removió para dar el bromhidrato de de 4-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-3-fluoro-benzonitrilo (1.26 gramos, 3.35 milimoles, 81 por ciento de rendimiento) . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8.10 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.02 (br. s, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 4.00 (s, 2 H). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6 δ ppm 8.10 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.54 (t, 1

H), 7.02 (br. s, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 4.00 (s, 2 H).

Paso D: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución de 4-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-3-fluoro-benzonitrilo (40.0 miligramos, 0.136 milimoles), ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (21.79 miligramos, 0.136 milimoles) y HATU (51.6 miligramos, 0.136 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) se le agregó di-isopropil-etil-amina (0.047 mililitros, 0.271 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC en fase inversa y se neutralizó para dar 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (13 miligramos, 0.030 milimoles, 22 por ciento de rendimiento) 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.73 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.29 - 7.42 (m, 2 H), 6.87 (t, 1 H), 4.52 - 4.73 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 437.11, [M+H].

Ejemplo 329: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 2,4,5-tribromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

Una solución de 2,4,5-tribromo-1H-imidazol (3.00 gramos, 9.84 milimoles) en tetrahidrofurano (25 mililitros) se agregó lentamente a una solución a 0°C de NaH (0.41 gramos de una suspensión al 60 por ciento en aceite mineral, 10.34 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C, se

agregó por goteo SEMCl (1.83 mililitros, 10.34 milimoles), y se continuó la agitación durante la noche. Se agregó NaHCO3 saturado y la solución se extrajo con CH2Cl2. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-25 por ciento EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (4.21 gramos, 98 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.34 (s, 2 H), 3.62 (t, J=8.15 Hz, 2 H), 0.95 (t, J=8.10 Hz, 2 H), 0.02 (s, 9 H).

Paso B: 4-bromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

El nBuLi (4.9 mililitros de a 2.37 M solución en Hexanos, 11.73 milimoles) se agregó por goteo a -78°C una solución de 2,4,5-tribromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (5.10 gramos, 11.73 milimoles) en tetrahidrofurano (120 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se agregó por goteo TMSCl (1.49 mililitros, 11.73 milimoles). El baño de enfriamiento se removió y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 4 horas a temperatura ambiente, la solución se enfrió a -78°C y se agregó por goteo nBuLi (4.9 mililitros de a 2.37 M solución en Hexanos, 11.73 milimoles). Después de 20 minutos, se agregó por goteo dimetil-formamida (4.9 mililitros, 58.66 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se apagó mediante la adición de NH4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1.93 gramos, 54 por ciento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.80 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 5.68 (s, 2 H), 3.62 (t, J=8.29 Hz, 2 H), 0.95 (t, J=8.29 Hz, 2 H), 0.00 (s, 9 H).

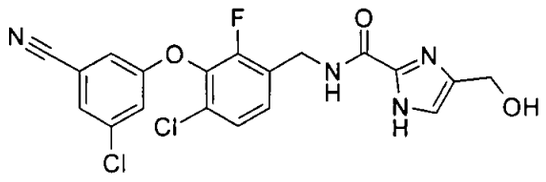
Paso C: Ácido 4-bromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

Una solución de NaClO2 (5.73 gramos, 63.3 milimoles) y NaH2PO4.H2O (5.24 gramos, 38.0 milimoles) en H2O (13.6 mililitros) y t-BuOH (4.5 mililitros) se agregó a una solución de 4-bromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (1.93 gramos, 6.3 milimoles) y 2-metil-2-buteno (38.0 mililitros de a 2M solución en tetrahidrofurano, 76.0 milimoles) en tetrahidrofurano (19.0 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco que se asumió que fue cuantitativo y se utilizó sin mayor purificación. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 3.58 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 0.89 (t, J=7.8 Hz, 2 H), -0.03 (s, 9 H).

Paso D: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título (0.18 gramos, 53 por ciento) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2,4,5-tribromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.32 gramos, 1.04 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. El ácido anterior y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.17 gramos, 0.55 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.19 gramos, 70 por ciento) como un sólido blanco después de la desprotección y la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-3 por ciento metanol (2M NH3)/ CH2Cl2). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.76 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 483.0, 484.9, 486.9 (M+1).

Ejemplo 330: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida



Paso A: 4-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

Una solución de 1H-imidazol-4-il-metanol (2 gramos, 20.4 milimoles), TBSCl (3.7 gramos, 24.5 milimoles), y imidazol (2.1 gramos, 30.6 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros) se agitó a 50°C durante 20 horas. Se agregó NaHCO3 saturado y la solución se extrajo con CH2Cl2. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol del 0 al 10 por ciento (2M NH3) en CH2Cl2) para proporcionar el compuesto del título (3.5 gramos, 82 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 0.92 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H).

Paso B: 4-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (+ isómero)

Se agregó NaH al 60 por ciento (0.4 gramos, 10 milimoles) en dos porciones a una solución de 4-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1H-imidazol en N,N-dimetil-formamida a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se le agregó por goteo SEMCl (1.8 mililitros, 10 milimoles). Después de 20 horas a temperatura ambiente, Se agregó NaHCO3 saturado y la solución se extrajo con CH2Cl2. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 60 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2.3

gramos, 70 por ciento) como un aceite amarillo y como una mezcla de dos isómeros esperados. Isómero mayor: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.64 - 7.70 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 0.91 - 0.93 (m, 2 H), 0.90 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H), -0.01 (s, 9 H).

Paso C: 4-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (+ isómero)

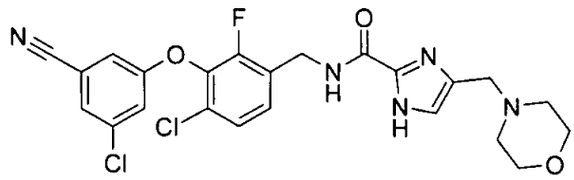
El nBuLi (2.2 mililitros de a 1.9M solución en Hexanos, 4.2 milimoles) se agregó por goteo a -78°C una solución de 4-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (1.20 gramos, 3.5 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 2 horas, se enfrió a -78°C y se agregó por goteo cloro-formato de etilo (0.70 mililitros, 7.3 milimoles). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente, se apagó mediante la adición de NaHCO3 saturado y se extrajo con CH2Cl2. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1.21 gramos, 83 por ciento) como un aceite color café claro y como una mezcla del dos isómeros esperados. Isómero mayor: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.05 (s, 1 H), 5.90 (s, 2 H), 4.75 (s, 2 H), 4.34 - 4.43 (m, 2 H) 3.48 - 3.58 (m, 2 H) 1.40 (t, J=7.15 Hz, 3 H), 0.91-0.89 (m, 2H), 0.87 (s, 9 H), 0.06 (s, 6 H), -0.06 (s, 9 H).

Paso D: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida

Una solución de 4-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (0.201 gramos, 0.49 milimoles) en KOH 6N

(0.10 mililitros, 0.6 milimoles) y etanol (1.5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evapora a sequedad. El residuo se agitó con 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.10 gramos, 0.32 milimoles), HATU (0.203 gramos, 0.53 milimoles) y DIEA (0.085 mililitros, 0.49 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó NaHCO3 saturado y la capa acuosa se extrajo con CH2Cl2. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 por ciento/hexanos) para proporcionar N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida (0.13 miligramos, 58 por ciento) como un aceite color café y como una mezcla de dos isómeros esperados. Este material se agitó en TBAF (2 mililitros de una solución 1N en tetrahidrofurano, 0.2 milimoles) durante 1 hora. Se agregó NaHCO3 saturado y la capa acuosa se extrajo con CH2Cl2. El residuo se agitó con ácido trifluoro-acético (0.4 mililitros) en EtOH (0.02 mililitros) y CH2Cl2 (0.8 mililitros) durante 8 horas y la solución se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 por ciento/hexanos, entonces metanol del 0 al 5 por ciento (2M NH3)/CH2Cl2) para proporcionar el compuesto del título (0.0163 gramos, 20 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.55 (t, J=1.51 Hz, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.28 (t, J=2.06 Hz, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.15 (br. s, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 435.1, 437.0 (M+1).

Ejemplo 331: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(4-morfolinil-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida



Paso A: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-formil-1H-imidazol-2-carboxamida

Una solución de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida (0.40 gramos, 0.92 milimoles) y MnO2 (0.80 gramos, 9.2 milimoles) en CH2Cl2 (10 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se filtró a través de Celite y se evaporó para proporcionar el compuesto del título crudo el cual se utilizó sin mayor purificación.

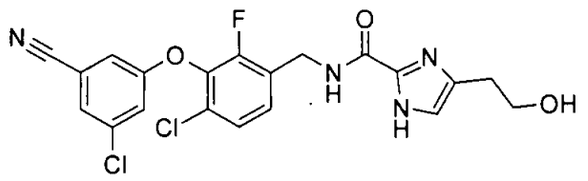
Paso B: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(4-morfolinil-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida

Una solución de N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-formil-1H-imidazol-2-carboxamida (0.11 milimoles), morfolina (0.020 mililitros, 0.22 milimoles), NaBH(OAc)3 (0.047 gramos, 0.22 milimoles) en CH2Cl2 (1.5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Se agregó NaHCO3 saturado y la solución se extrajo con CH2Cl2. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) y gel de sílice cromatografía para proporcionar el compuesto del título (0.006 gramos, 11 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.55 (t, J=1.47 Hz, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 2 H), 7.28 (t, J=2.06 Hz, 1 H), 7.22 - 7.25 (m, 1 H), 7.20 (br. s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.65 - 3.75 (m, 4 H), 3.54 (br. s, 2 H), 2.44 - 2.60 (m, 4 H). ES-LCMS: m/z 504.1, 506.0 (M+1).

Ejemplo 332: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-

fluoro-fenil}-metil)-4-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-carboxamida



Paso A: 1H-imidazol-4-il-acetato de metilo

El cloruro de tionilo (3 mililitros, 41.1 milimoles) se agregó lentamente durante el curso de 30 minutos a una solución a 0°C de sal sódica del ácido imidazol-acético (1.84 gramos, 10.0 milimoles) en metanol (40 mililitros) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó. Se agregó NH4OH acuoso lentamente y la solución se extrajo con 9:1 CH2Cl2:MeOH para proporcionar el compuesto del título (1.18 gramos, 84 por ciento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.69 (d, J=5.22 Hz, 1 H), 7.02 (br. s, 1 H), 3.63 - 3.82 (m, 5 H).

Paso B: [1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-4-il]-acetato de metilo (+isómero)

La dispersión de NaH al 60 por ciento en aceite mineral (0.40 gramos, 10.0 milimoles) se agregó lentamente a 0°C a una solución de 1H-imidazol-4-il-acetato de metilo (1.18 gramos, 8.4 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió a 0°C, y se agregó por goteo SEMCl (1.5 mililitros, 8.5 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se agregó NaHCO3 saturado y la solución se extrajo con CH2Cl2. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1.44 gramos, 5.3 milimoles) como un aceite color café como una mezcla de isómeros esperados. Isómero mayor: 1H RMN (400

MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.54 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 3.72 (d, J=3.02 Hz, 5 H), 3.44 - 3.54 (m, 2 H), 0.83 - 0.95 (m, 2 H), -0.01 (s, 9 H).

Paso C: 4-(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(difenil)silil]-oxi}etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

Una solución de [1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-4-il]-acetato de metilo (1.44 gramos, 5.3 milimoles) y LAH (10.6 mililitros de una solución 1M en tetrahidrofurano, 10.6 milimoles) en tetrahidrofurano (30 mililitros) se calentó bajo reflujo durante 7 horas. Se agregó por goteo Na2CO3 1M hasta que el LAH residual se apagó y la solución se agitó con CH2Cl2 durante la noche y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar el alcohol como un aceite color café claro. Una solución de este alcohol, imidazol (0.28 gramos, 4.0 milimoles) y TBDPSCl (0.85 mililitros, 3.27 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3.5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 10 al 100 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.56 gramos, 22 por ciento) como un aceite transparente y como una mezcla de isómeros esperados. Isómero mayor: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.61 (d, J=6.96 Hz, 4 H), 7.48 (s, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 6 H), 6.87 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 3.86 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.39 (t, J=8.15 Hz, 2 H), 2.91 (t, J=6.68 Hz, 2 H), 1.04 (s, 9 H), 0.84 (t, J=8.15 Hz, 2 H), -0.02 (s, 9 H)

Paso D: 4-(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(difenil)silil]-oxi}etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

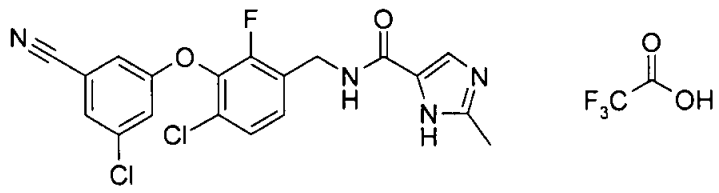
El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se utilizó se empleó 4-(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(difenil)silil]-oxi}etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.56 gramos, 1.15 milimoles) para proporcionar el

compuesto del título (0.52 gramos, 81 por ciento) como un aceite amarillo y como una mezcla de isómeros esperados. Isómero mayor: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.63 (d, J=6.78 Hz, 4 H), 7.30 - 7.47 (m, 6 H), 7.10 (s, 1 H), 5.73 (s, 2 H), 4.37 - 4.48 (m, 2 H), 3.89 - 3.99 (m, 2 H), 3.47 - 3.60 (m, 2 H), 2.89 - 2.98 (m, 2 H), 1.35 - 1.50 (m, 3 H), 1.04 (s, 9 H), -0.03 (s, 9 H).

Paso E: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-carboxamida

El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se utilizó se empleó 4-(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(difenil)silil]-oxi}etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (0.52 gramos, 0.94 milimoles) para proporcionar el compuesto del título (0.086 gramos, 21 por ciento total) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 7.54 (s, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.00 (br. s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.79 (t, J=6.68 Hz, 2 H), 2.82 (t, 2 H). ES-LCMS: m/z 449.0, 451.0 (M+1).

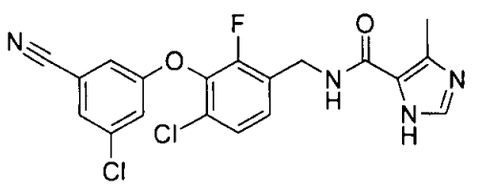
Ejemplo 333: Trifluoro-acetato N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



Una solución de NaClO2 (2.5 gramos, 27.5 milimoles) y NaH2PO4.H2O (2.3 gramos, 16.3 milimoles) en agua (6.1 mililitros) se agregó a una solución de 4-formil-2-metil-imidazol (0.30 gramos, 2.72 milimoles), 2-metil-2-buteno (17.0 mililitros de a 2M solución en tetrahidrofurano, 34.0 milimoles), tBuOH (2.0 mililitros), y tetrahidrofurano (8.5 mililitros). La solución se agitó a

temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó EtOAc (10 mililitros) y el sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico ácido (0.33 gramos, 97 por ciento) como un sólido blanco el cual se utilizó sin mayor purificación. Una solución del ácido anterior (0.035 gramos, 0.28 milimoles) en cloruro de oxalilo (0.15 mililitros, 1.67 milimoles) se calentó bajo reflujo durante 1 hora y entonces se evaporó a sequedad. El residuo se agitó con 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.061 gramos, 0.28 milimoles) en CH3CN (3. mililitros), dimetil-formamida (1 mililitro), y DIEA (0.4 mililitros, 2.3 milimoles) a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Na2CO3 acuoso, y la solución se extrajo con 9:1 CH2Cl2:MeOH. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.010 gramos, 7 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.15 (br. s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.83 (t, J=1.47 Hz, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.48 (t, J=2.11 Hz, 1 H), 7.39 (t, J=7.97 Hz, 1 H), 4.55 (d, J=5.59 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 419.3, 421.3 (M+1).

Ejemplo 334: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 5-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (+ isómero)

Una solución de 4-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (1.00 gramos, 9.1 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (25 mililitros) se

le agregó por goteo a una solución a 0°C de NaH (0.36 gramos de una dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 9.1 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C y se trató con una solución de SEMCl (1.6 mililitros, 9.1 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la solución se apagó mediante la adición de agua y se extrajo con CH2Cl2. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 10 al 70 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2.11 gramos, 97 por ciento) como un aceite transparente y como una mezcla de isómeros esperados. Isómero mayor: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.89 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 3.57 - 3.65 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 0.87 - 0.99 (m, 2 H), 0.00 (d, J=0.73 Hz, 9 H).

Paso B: Ácido 5-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-4-carboxílico

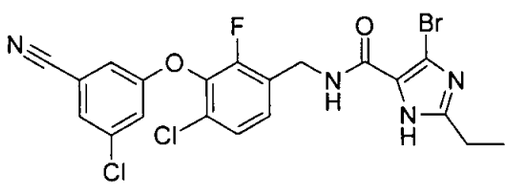
El compuesto del título se obtuvo de 5-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-4-carbaldehído empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. El compuesto del título, el cual es un solo isómero, precipitado fuera de la solución como un sólido blanco (0.48 gramos, 45 por ciento) y se recolectó mediante filtración. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 3.46 (t, J=7.90 Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 0.84 (t, J=7.90 Hz, 2 H), -0.05 (s, 9 H).

Paso C: N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se utilizó se empleó ácido 5-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (0.077 gramos, 0.30 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-

fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.093 gramos, 0.30 milimoles) se emplearon para proporcionar el compuesto del título (0.32 gramos, 25 por ciento total) como un sólido blanco después de la desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con 0.1 por ciento NH4OH. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.29 (br. s, 1 H), 8.43 (t, J=5.84 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 3 H), 7.32 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 4.45 (d, J=6.04 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 419.0, 421.0 (M+1).

Ejemplo 335: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-bromo-2-etil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

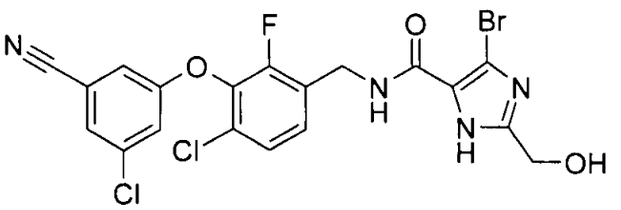
El n-BuLi (1.42 mililitros de a solución 1.6 M en Hexanos, 2.24 milimoles) se agregó por goteo a -78°C a una solución de 2,4,5-tribromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.98 gramos, 2.24 milimoles) en tetrahidrofurano (46 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se agregó por goteo bromo-etano (0.17 mililitros, 2.24 milimoles). La solución se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se enfrió a -78°C, y se agregó por goteo n-BuLi (1.42 mililitros de a solución 1.6 M en Hexanos, 2.24 milimoles). Después de 30 minutos, dimetil-formamida (2 mililitros, 23.9 milimoles) se le agregó. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se apagó mediante la adición de NH4Cl saturado y se extrajo con CH2Cl2. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0

al 70 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.16 gramos, 22 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.69 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 3.50 - 3.60 (m, 2 H), 2.79 (q, J=7.51 Hz, 2 H), 1.35 (t, J=7.56 Hz, 3 H), 0.78 - 0.98 (m, 2 H), -0.04 (s, 9 H).

Paso B: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-etil-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se utilizó se empleó 4-bromo-2-etil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.16 gramos, 0.49 milimoles) para proporcionar el ácido como un aceite transparente, el cual se utilizó sin mayor purificación. El ácido anterior y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.15 gramos, 0.49 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.18 gramos, 47 por ciento) como un sólido blanco después de la desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) seguida por neutralización. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.21 - 11.75 (m, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 7.15 (t, J=2.11 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=2.29, 1.28 Hz, 1 H), 4.72 (d, J=6.14 Hz, 2 H), 2.72 (q, J=7.64 Hz, 2 H), 1.28 (t, J=7.65 Hz, 3 H). ES-LCMS: m/z 511.03, 513.0, 515.0 (M+1).

Ejemplo 336: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: [4,5-dibromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]-metanol

El n-BuLi (3.16 mililitros de a solución 1.6 M en Hexanos, 4.96 milimoles) se agregó por goteo a -78°C una solución de 2,4,5-tribromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (2.16 gramos, 4.96 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros). Después de 30 minutos, para-formaldehído (0.74 gramos, 24.82 milimoles) se le agregó. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se apaga mediante la adición de NAH4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-60 por ciento EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.57 gramos, 302 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.44 (d, J=0.46 Hz, 2 H), 4.74 - 4.88 (m, 2 H), 3.49 - 3.69 (m, 2 H), 0.88 - 1.02 (m, 2 H), -0.13 - 0.22 (m, 9 H).

Paso B: 4,5-dibromo-2-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

El compuesto del título (0.58 gramos, 79 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de [4,5-dibromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]metanol (0.47 gramos, 1.47 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.48 (s, 2 H), 4.82 (br. s, 2 H), 3.58 (t, J=8.03 Hz, 2 H), 0.74 - 1.05 (m, 11 H), 0.11 (s, 6 H), 0.01 (s, 9 H).

Paso C: 4-bromo-2-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

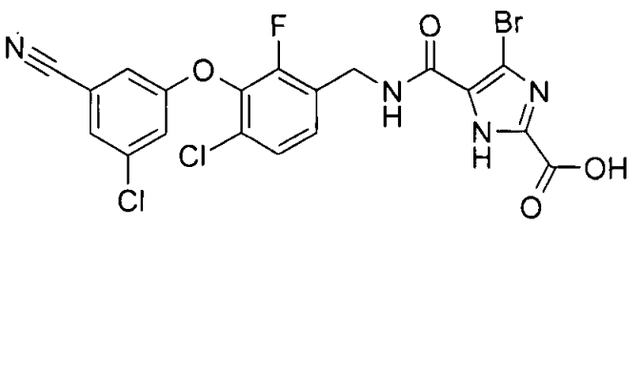
El compuesto del título (0.45 gramos, 88 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de 4,5-dibromo-2-

({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.57 gramos, 1.14 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.77 (s, 1 H), 5.86 (s, 2 H), 4.84 (s, 2 H), 3.47 - 3.67 (m, 2 H), 0.89 (s, 11 H), 0.10 (s, 6 H), -0.02 (s, 9 H).

Paso D: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se empleó 4-bromo-2-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.45 gramos, 1.00 milimoles) para proporcionar el ácido como un aceite transparente, el cual se utilizó sin mayor purificación. El ácido anterior y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.31 gramos, 1.00 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.28 gramos, 44 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) seguida por neutralización. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.88 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 513.0, 515.0, 517.0 (M+1).

Ejemplo 337: Ácido 4-bromo-5-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-imidazol-2-carboxílico



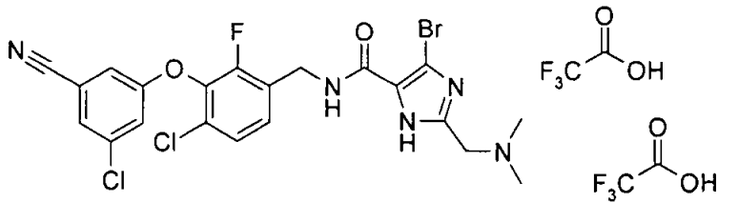
Paso A: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-formil-1H-imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título (0.19 gramos, 83 por ciento) se obtuvo como un sólido blanco de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.23 gramos, 0.44 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.43 (br. s, 1 H), 9.74 (s, 1 H), 7.29 - 7.47 (m, 3 H), 7.17 (t, J=2.11 Hz, 1 H), 7.03 (br. s, 1 H), 4.75 - 4.85 (m, 2 H).

Paso B: Ácido 4-bromo-5-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-imidazol-2-carboxílico

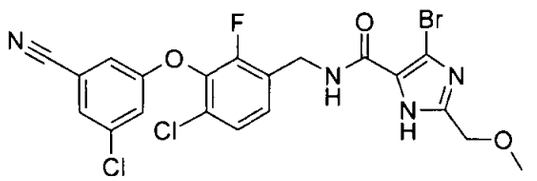
El compuesto del título (0.013 gramos, 35 por ciento) se obtuvo como un sólido blanco de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-formil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.035 gramos, 0.07 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. La purificación se logró utilizando HPLC en fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.52 - 7.56 (m, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.27 (t, J=2.06 Hz, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 4.63 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 526.9, 529.1, 531.0 (M+1).

Ejemplo 338: bis-(trifluoro-acetato) de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



El compuesto del título (0.021 gramos, 37 por ciento) se obtuvo como un sólido blanco de 4 a bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-formil-1H-imidazol-5-carboxamida (0.038 gramos, 0.074 milimoles) y dimetil-amina (0.4 mililitros de a 2M solución en tetrahidrofurano, 0.74 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. La purificación se logró utilizando HPLC en fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.53 - 7.58 (m, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.28 (t, J=2.11 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=2.15, 1.24 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 2.97 (s, 6 H). ES-LCMS: m/z 540.0, 542.1, 544.1 (M+1).

Ejemplo 339: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[(metiloxi)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4,5-dibromo-2-[(metiloxi)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

NaH (0.016 gramos de una dispersión al 60 por ciento n aceite mineral, 0.41 milimoles) se le agregó a 0°C una solución de [4,5-dibromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]-metanol (0.15 gramos, 0.39 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, reenfriado a 0°C y se agregó yodo-metano (0.052 mililitros, 0.78 milimoles). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó mediante la adición de NaHCO3 saturado y se extrajo con CH2Cl2. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en

gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.084 gramos, 54 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.39 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 3.57 (t, J=8.19 Hz, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 0.91 (t, J=8.15 Hz, 2 H), -0.01 (s, 9 H).

Paso B: 4-bromo-2-[(metiloxi)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

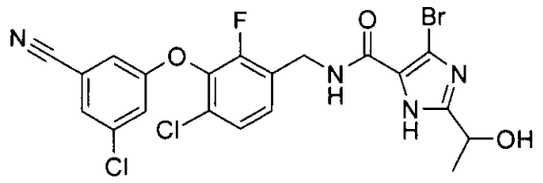
El compuesto del título (0.045 gramos, 61 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de 4,5-dibromo-2-[(metiloxi)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.084 gramos, 0.24 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.78 (s, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 3.53 - 3.64 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 0.87 - 0.95 (m, 2 H), -0.02 (s, 9 H).

Paso C: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[(metiloxi)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se empleó 4-bromo-2-[(metiloxi)-metil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.045 gramos, 0.11 milimoles) para proporcionar el ácido como un aceite transparente, el cual se utilizó sin mayor purificación. El ácido anterior y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.035 gramos, 0.11 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.045 gramos, 76 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) seguida por neutralización. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.98 - 13.57 (m, 1 H), 8.31 (br. s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.43 - 7.59 (m, 3 H), 7.38 (br. s, 1 H), 4.50 (br. s, 2 H), 4.37 (s, 2

H), 3.28 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 527.0, 529.0, 531.0 (M+1).

Ejemplo 340: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(1-hidroxi-etil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 1-[4,5-dibromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]-etanol

El compuesto del título (1.28 gramos, 77 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de 2,4,5-tribromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (2.04 gramos, 4.68 milimoles) y acetaldehído (1.3 mililitros, 23.4 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.34 - 5.51 (m, 2 H), 4.94 - 5.05 (m, 1 H), 3.61 (t, J=8.24 Hz, 2 H), 1.65 (d, J=6.50 Hz, 3 H), 0.93 (t, J=8.24 Hz, 2 H), 0.01 (s, 9 H).

Paso B: 4,5-dibromo-2-(1-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

El compuesto del título (1.36 gramos, 82 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de 1-[4,5-dibromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]-etanol (1.28 gramos, 3.21 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.70 (d, J=10.44 Hz, 1 H), 5.33 (d, J=10.44 Hz, 1 H), 5.14 (q, J=6.47 Hz, 1 H), 3.63 (t, J=8.24 Hz, 2 H), 1.59 (d, J=6.59 Hz, 3 H), 0.90 - 1.01 (m, 2 H), 0.88 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.02 (s, 12 H).

Paso C: 4-bromo-2-(1-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-

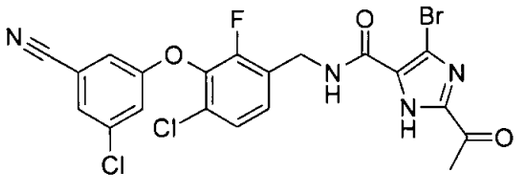
carbaldehído

El compuesto del título (1.36 gramos, 82 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de 4,5-dibromo-2-(1-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (1.36 gramos, 2.64 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.76 (s, 1 H), 5.80 - 6.02 (m, 2 H), 5.18 (q, J=6.41 Hz, 1 H), 3.63 (t, J=8.29 Hz, 2 H), 1.61 (d, J=6.50 Hz, 3 H), 0.81 - 1.00 (m, 11 H), 0.09 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.00 (s, 9 H).

Paso D: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(1-hidroxi-etil)-1H-imidazol-5-carboxamida

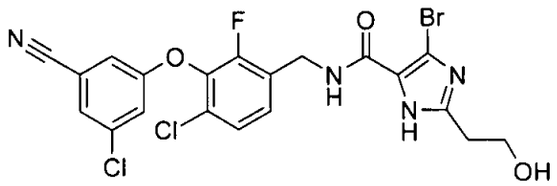
El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se empleó 4-bromo-2-(1-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.75 gramos, 1.63 milimoles) para proporcionar el ácido como un aceite transparente, el cual se utilizó sin mayor purificación. El ácido anterior y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.51 gramos, 1.63 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.36 gramos, 42 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) seguida por neutralización. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.46 (t, J=5.49 Hz, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 3 H), 7.19 (t, J=2.06 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.99 - 5.10 (m, 1 H), 4.71 (d, J=5.91 Hz, 2 H), 1.61 (d, J=6.73 Hz, 3 H). ES-LCMS: m/z 527.1, 529.1, 531.1 (M+1).

Ejemplo 341: 2-acetil-4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



El compuesto del título (0.055 gramos, 53 por ciento) se obtuvo como un sólido blanco mediante la oxidación MnO2 de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(1-hidroxi-etil)-1H-imidazol-5-carboxamida utilizando un proceso similar al que se describió en la presente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 14.51 (br. s, 1 H), 8.72 - 8.79 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.45 - 7.56 (m, 3 H), 7.31 - 7.41 (m, 1 H), 4.51 (br. s, 2 H), 2.55 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 524.8, 526.8, 528.7 (M+1).

Ejemplo 342: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 2-[4,5-dibromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]-etanol

El n-BuLi (4.30 mililitros de a solución 1.6 M en Hexanos, 6.80 milimoles) se agregó por goteo a -78°C a una solución de 2,4,5-tribromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (2.96 gramos, 6.80 milimoles) en tetrahidrofurano (55 mililitros). Después de 25 minutos, se burbujeó gas de oxirano a través de la solución durante 25 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se apagó mediante la adición de NAH4Cl saturado y se extrajo con CH2Cl2. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 5 al 50 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del

título (0.83 gramos, 31 por ciento) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.36 (s, 2 H), 3.82 (t, J=6.09 Hz, 2 H), 3.55 (dd, J=8.94, 7.65 Hz, 2 H), 3.10 (br. s, 1 H), 2.90 (t, J=6.09 Hz, 2 H), 0.85 - 0.98 (m, 2 H), -0.02 (s, 9 H).

Paso B: 4,5-dibromo-2-(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

El compuesto del título (0.70 gramos, 66 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de 2-[4,5-dibromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]etanol (0.83 gramos, 2.09 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.33 (s, 2 H), 3.70 - 3.77 (m, 2 H), 3.47 - 3.55 (m, 2 H), 2.81 - 2.91 (m, 2 H), 0.84 - 0.95 (m, 2 H), 0.80 (s, 9 H), -0.08 - -0.02 (m, 15 H).

Paso C: 4-bromo-2-(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

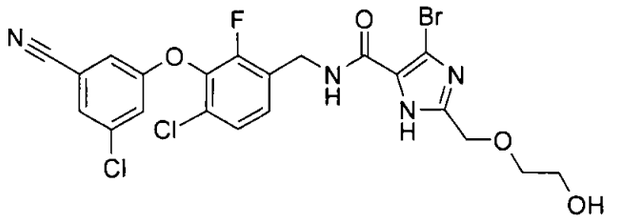
El compuesto del título (0.70 gramos, 66 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de 4,5-dibromo-2-(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.70 gramos, 1.37 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.66 (s, 1 H), 5.90 (s, 2 H), 3.84 (t, J=6.19 Hz, 2 H), 3.48 - 3.60 (m, 2 H), 2.97 (t, J=6.19 Hz, 2 H), 0.85 - 0.92 (m, 2 H), 0.81 (s, 9 H), -0.03 (s, 9 H), -0.05 (s, 6 H).

Paso D: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se empleó 4-bromo-2-(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}etil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-

imidazol-5-carbaldehído (0.28 gramos, 0.60 milimoles) para proporcionar el ácido crudo como un aceite transparente, el cual se utilizó sin mayor purificación. El ácido anterior y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.19 gramos, 0.60 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.05 gramos, 2 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y las purificaciones múltiples mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) y gel de sílice cromatografía (0-5 por ciento MeOH/CH2Cl2). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.20 (br. s, 1 H), 7.57 - 7.68 (m, 1 H), 7.35 (t, J=1.51 Hz, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 2 H), 7.16 (t, J=2.11 Hz, 1 H), 6.98 - 7.03 (m, 1 H), 4.64 (d, J=6.23 Hz, 2 H), 3.91 (t, J=5.64 Hz, 2 H), 2.87 (t, J=5.64 Hz, 2 H). ES-LCMS: m/z 527.2, 529.2, 531.3 (M+1).

Ejemplo 343: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-{[(2-hidroxi-etil)-oxi]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4,5-dibromo-2-{[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}etil)-oxi]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

El compuesto del título (0.12 gramos, 23 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de [4,5-dibromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]-metanol (0.37 gramos, 0.95 milimoles), [(2-bromoetil)-oxi](1,1-dimetil-etil)-dimetil-silano (1.0 gramos, 4.2 milimoles), y NaH (0.042 gramos dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 1.10 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la

presente con la modificación de que la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 8 horas. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.44 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 3.74 (t, J=4.90 Hz, 2 H), 3.50 - 3.59 (m, 4 H), 0.85 - 0.95 (m, 11 H), 0.05 (s, 6 H), 0.00 (s, 9 H).

Paso B: 4-bromo-2-{[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}etil)-oxi]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

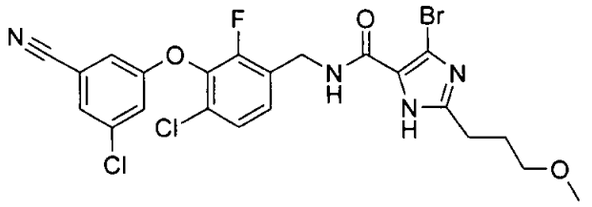
Se agregó EtMgBr 3N (0.086 mililitros de una solución 3N en dietil-éter, 0.26 milimoles) a una solución de 4,5-dibromo-2-{[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}etil)-oxi]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.12 gramos, 0.21 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se agregó dimetil-formamida (0.5 mililitros, 4.9 milimoles), y se continuó agitando durante la noche. La solución se apagó mediante la adición de NAH4Cl saturado y se extrajo con EtOAc y CH2Cl2. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.073 gramos, 69 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.77 (s, 1 H), 5.84 (s, 2 H), 5.27 - 5.47 (m, 1 H), 4.60 - 4.77 (m, 1 H), 3.74 (ddd, J=9.16, 4.85, 4.67 Hz, 2 H), 3.47 - 3.62 (m, 4 H), 0.83 - 0.95 (m, 11 H), 0.04 (s, 6 H), -0.06 - 0.01 (m, 9 H).

Paso C: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-{[(2-hidroxi-etil)-oxi]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se empleó 4-bromo-2-{[(2-{[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}etil)-oxi]-metil}-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.073 gramos, 0.15 milimoles)

para proporcionar el ácido como un aceite transparente, el cual se utilizó sin mayor purificación. El ácido anterior y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.046 gramos, 0.15 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.016 gramos, 19 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) seguida por neutralización. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.56 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.26 - 7.29 (m, 1 H), 7.24 (br. s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.69 - 3.74 (m, 2 H), 3.59 - 3.63 (m, 2 H). ES-LCMS: m/z 557.0, 559.0, 561.0 (M+1).

Ejemplo 344: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[3-(metiloxi)propil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4,5-dibromo-2-[3-(metiloxi)propil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

El compuesto del título (0.17 gramos, 35 por ciento) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 2,4,5-tribromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.48 gramos, 1.11 milimoles) y 3-bromo-propil-metil-éter (0.20 gramos, 1.31 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.27 (s, 2 H), 3.52 - 3.61 (m, 2 H), 3.43 (t, J=5.95 Hz, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.84 (t, J=7.55 Hz, 2 H), 2.00 - 2.09 (m, 2 H), 0.86 - 0.97 (m, 2 H), 0.00 (s, 9 H).

Paso B: 4-bromo-2-[3-(metiloxi)propil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

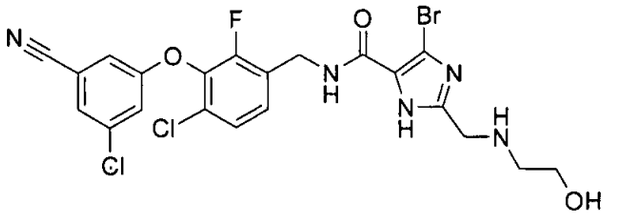
El compuesto del título (0.084 gramos, 58 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de 4,5-dibromo-2-[3-(metiloxi)propil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.17 gramos, 0.38 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.69 (s, 1 H), 5.71 (s, 2 H), 3.53 - 3.61 (m, 2 H), 3.42 (t, J=5.91 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.86 (t, J=7.55 Hz, 2 H), 2.07 (t, J=7.33 Hz, 2 H), 0.84 - 0.97 (m, 2 H), -0.03 (s, 9 H).

Paso C: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[3-(metiloxi)propil]-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se empleó 4-bromo-2-[3-(metiloxi)propil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.084 gramos, 0.22 milimoles) para proporcionar el ácido como un aceite transparente, el cual se utilizó sin mayor purificación. El ácido anterior y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.069 gramos, 0.22 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.045 gramos, 36 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) seguida por neutralización. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.55 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.41 (t, J=6.11 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.76 (t, J=7.62 Hz, 2 H), 1.88 - 2.00 (m, 2 H). ES-LCMS: m/z 555.0, 556.9, 558.6 (M+1).

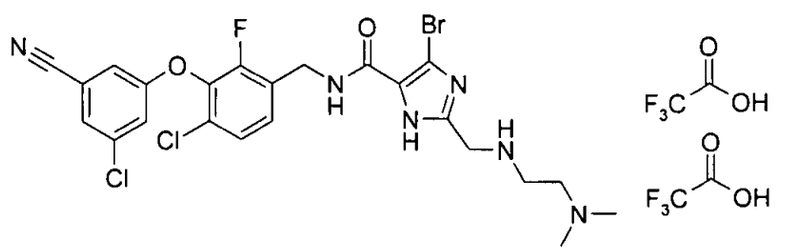
Ejemplo 345: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-

oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-{[(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agregó MsCl (0.020 mililitros, 0.26 milimoles) a una solución de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.045 gramos, 0.09 milimoles) y Et3N (0.14 mililitros, 1.00 milimoles) en CH2Cl2 (1 mililitros). Después de 1 hora, se agregó etanolamina (0.20 mililitros, 3.31 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La purificación se logró mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con 0.1 por ciento NH4OH). El compuesto del título (0.010, 21 por ciento) se aisló como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.56 (s, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.27 (br. s, 1 H), 7.24 (br. s, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.66 (t, J=5.36 Hz, 2 H), 2.77 (t, J=5.13 Hz, 2 H). ES-LCMS: m/z 556.1, 558.4, 560.0 (M+1).

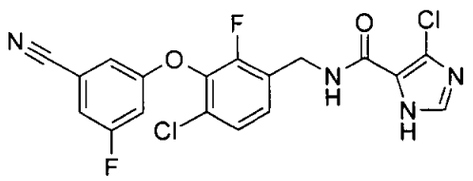
Ejemplo 346: bis-(trifluoro-acetato) de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-({[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



El compuesto del título (0.09 gramos, 11 por ciento) se obtuvo como un sólido blanco de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(hidroxi-metil)-1H-

imidazol-5-carboxamida (0.045 gramos, 0.09 milimoles) (0.052 gramos, 0.10 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.54 - 7.58 (m, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.29 (t, J=1.92 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.21 (s, 2 H), 3.37 - 3.45 (m, 4 H), 2.95 (s, 6 H). ES-LCMS: m/z 583.1, 585.1, 587.1 (M+1).

Ejemplo 347: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-fluoro-benzonitrilo

Se agregó KOtBu (6.23 mililitros de una solución 1M en tetrahidrofurano, 6.23 milimoles) a una solución de 6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenol (1.00 gramos, 6.23 milimoles) y 18-CORONA-6 (0.823 gramos, 3.11 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (12 mililitros) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se agregó 3,5-difluoro-benzonitrilo (0.87 gramos, 6.23 milimoles) y la solución se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mililitros) y se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-25 por ciento EtOAc/hexanos) para proporcionar 3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-fluoro-benzonitrilo (1.15 gramos, 66 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.21 (dd, J=8.42, 1.46 Hz, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 2 H), 6.87 - 6.95 (m, 2 H), 2.33 (d, J=2.11 Hz, 3 H).

Paso B: 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-

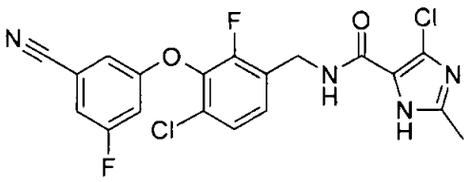
fluoro-benzonitrilo

El compuesto del título (0.95 gramos, 65 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de 3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-fluoro-benzonitrilo (1.15 gramos, 4.11 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.22 - 7.37 (m, 2 H), 7.01 - 7.16 (m, 1 H), 6.83 - 6.97 (m, 2 H), 4.48 (s, 2 H).

Paso C: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

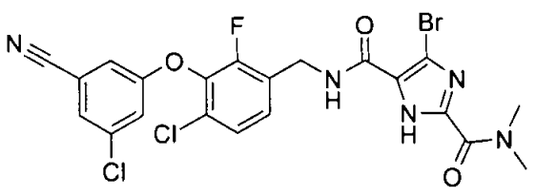
El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se empleó 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-fluoro-benzonitrilo (0.95 gramos, 2.66 milimoles) para proporcionar la amina como un sólido grisáceo (0.71 gramos, 89 por ciento) el cual se utilizó sin mayor purificación. La amina anterior (0.059 gramos, 0.20 milimoles) y ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.055 gramos, 0.20 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.030 gramos, 36 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.25 (br. s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.28 - 7.44 (m, 3 H) 7.13 (s, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 1 H) 4.66 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 422.9, 425.0 (M+1).

Ejemplo 348: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-fluoro-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



La amina anterior (0.059 gramos, 0.20 milimoles) y ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.032 gramos, 0.20 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.043 gramos, 49 por ciento) como un sólido blanco después de la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) seguida por neutralización. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.28 - 7.44 (m, 3 H), 7.12 (s, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 2.35 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 437.0, 439.0 (M+1).

Ejemplo 349: 4-bromo-N5-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N2,N2-dimetil-1H-imidazol-2,5-dicarboxamida



Paso A: 4,5-dibromo-N,N-dimetil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida

El compuesto del título (0.34 gramos, 69 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de 2,4,5-tribromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.48 gramos, 1.11 milimoles) y cloruro de dimetil-carbamoílo (0.74 mililitros, 8.05 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.68 (s, 2 H), 3.55 (t, J=8.15 Hz, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 0.90 (t, J=8.24 Hz, 2 H), -0.01 (s, 9 H).

Paso B: 4-bromo-5-formil-N,N-dimetil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida

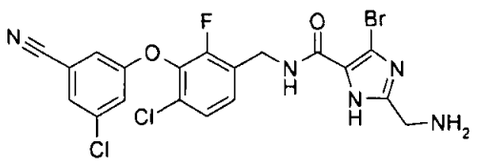
El compuesto del título (0.17 gramos, 58 por ciento) se obtuvo como un aceite amarillo claro a partir de 4,5-dibromo-N,N-

dimetil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida (0.34 gramos, 0.79 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.83 (s, 1 H), 5.89 (s, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 0.88 (m, 2 H), -0.04 (s, 9 H).

Paso C: 4-bromo-N5-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-N2,N2-dimetil-1H-imidazol-2,5-dicarboxamida

El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se empleó 4-bromo-5-formil-N,N-dimetil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-carboxamida (0.17 gramos, 0.46 milimoles) para proporcionar el ácido como un aceite transparente, el cual se utilizó sin mayor purificación. El ácido anterior (0.080 gramos, 0.20 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.062 gramos, 0.20 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.004 gramos, 4 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.05 (br. s, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 3 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 7.03 (br. s, 1 H), 4.73 (d, J=5.04 Hz, 2H), 3.66 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 554.0, 556.0, 558.0 (M+1).

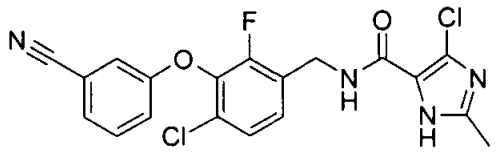
Ejemplo 350: 2-(amino-metil)-4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agregó Ms-Cl (0.023 mililitros, 0.30 milimoles) a una

solución de 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(hidroxi-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.097 gramos, 0.15 milimoles) y DIEA (0.26 mililitros, 1.50 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó amoníaco (1 mililitro de a 7M solución en metanol, 7.00 milimoles) y se continuó la agitación durante la noche. Desprotección utilizando los procedimientos similares que se describen en la presente, y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con 0.1 por ciento NH4OH) proporcionó el compuesto del título (0.004 gramos, 5 por ciento) como un sólido grisáceo. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.32 (br. s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.33 - 7.45 (m, 2 H), 7.28 (br. s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 4.65 (br. s, 2 H), 4.19 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 511.9, 513.9, 515.9 (M+1).

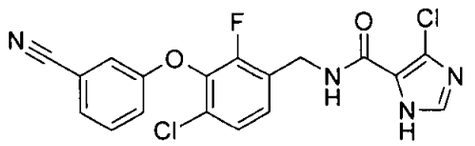
Ejemplo 351: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



Una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (.20 gramos, 0.56 milimoles), formato de sodio (0.057 gramos, 0.84 milimoles) y Pd(Ph3P)4 (0.032 gramos, 0.028 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1.13 mililitros) se calentó a 100°C durante 6 horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se secó para proporcionar 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-benzo-nitrilo, el cual se utilizó sin mayor purificación. La amina anterior (0.28 milimoles) y 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico ácido (0.040 gramos, 0.25 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el

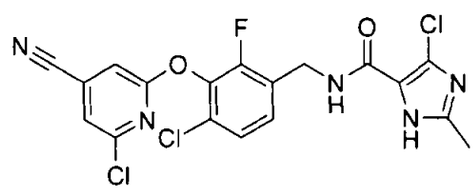
compuesto del título (0.042 gramos, 40 por ciento) como un sólido blanco después de la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) seguida por neutralización. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.89 (br. s, 1 H), 7.32 - 7.45 (m, 2 H), 7.12 - 7.31 (m, 4 H), 7.08 (s, 1 H), 4.70 (d, J=5.91 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 419.0, 421.0 (M+1).

Ejemplo 352: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-benzonitrilo anteriormente descrito (0.28 milimoles) y ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.055 gramos, 0.20 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.056 gramos, 69 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.73 (s, 1 H) 7.42 - 7.55 (m, 2 H) 7.29 - 7.42 (m, 2 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H) 4.65 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 405.0, 407.0 (M+1).

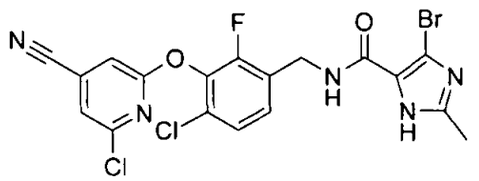
Ejemplo 353: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(6-cloro-4-ciano-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



El 2-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-4-piridin-carbonitrilo anteriormente descrito (0.040 gramos, 0.13

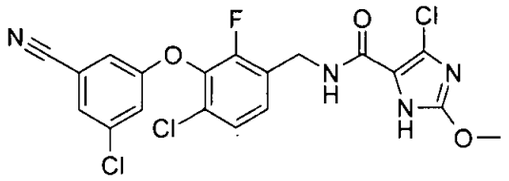
milimoles) y ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.023 gramos, 0.14 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.037 gramos, 64 por ciento) como un sólido blanco después de la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) seguida por neutralización. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.92 (br. s, 1 H) 7.13 - 7.34 (m, 5 H) 4.72 (d, J=5.91 Hz, 2 H) 2.36 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 453.9, 456.0 (M+1).

Ejemplo 354: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(6-cloro-4-ciano-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



El 2-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-6-cloro-4-piridin-carbonitrilo anteriormente descrito (0.040 gramos, 0.13 milimoles) y ácido 4-bromo-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.064 gramos, 0.14 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.064 gramos, cuantitativo) como un sólido blanco después de la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) seguida por neutralización. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 12.11 (br. s, 1 H) 7.36 (t, J=5.84 Hz, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 4 H) 4.73 (d, J=5.91 Hz, 2 H) 2.37 (s, 3H). ES-LCMS: m/z 497.9, 499.9, 501.9 (M+1).

Ejemplo 355: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(metiloxi)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4,5-dicloro-2-(metiloxi)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

Una solución de 2-bromo-4,5-dicloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.12 gramos, 0.35 milimoles), metóxido de sodio (0.12 mililitros de a 25 por ciento solución en metanol, 0.53 milimoles) y CuBr (0.010 gramos, 0.07 milimoles) en metanol (0.5 mililitros) se calentó a 100°C durante 6 horas. NaCN acuoso diluido y CH2Cl2 se agregaron y la solución se agitó durante unos cuantos minutos. La solución se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 40 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.070 gramos, 67 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.11 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 3.51 - 3.63 (m, 2 H) 0.88 - 0.97 (m, 2 H) -0.01 (s, 9 H).

Paso B: 4-cloro-2-(metiloxi)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

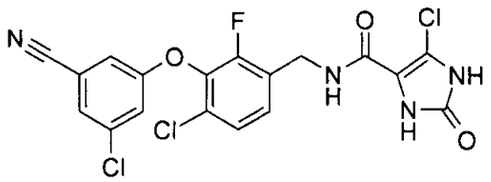
El compuesto del título (0.42 gramos, 80 por ciento) se obtuvo como un aceite transparente a partir de 4,5-dicloro-2-(metiloxi)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.54 gramos, 1.82 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.68 (s, 1 H) 5.53 (s, 2 H) 4.15 (s, 3 H) 3.57 - 3.65 (m, 2 H) 0.87 - 0.96 (m, 2 H) -0.01 (s, 9 H).

Paso C: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(metiloxi)-1H-imidazol-5-carboxamida

El procedimiento y proceso son similares a los descritos en

la presente, excepto que se empleó 4-cloro-2-(metiloxi)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.42 gramos, 1.46 milimoles) para proporcionar el ácido como un aceite transparente, el cual se utilizó sin mayor purificación. El ácido anterior (0.60 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.19 gramos, 0.60 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.16 gramos, 56 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.67 (br. s, 1 H) 7.28 - 7.40 (m, 3 H) 7.17 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 6.99 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 4.69 (d, J=5.91 Hz, 2 H) 4.04 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 469.0, 471.0 (M+1).

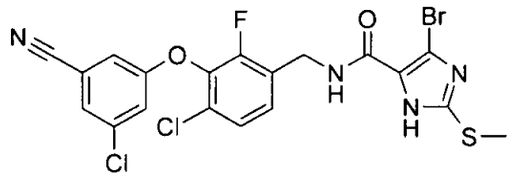
Ejemplo 356: 5-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxamida



Se agregó BBr3 (0.28 mililitros de una solución 1M en CH2Cl2, 0.28 milimoles) a una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(metiloxi)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.044 gramos, 0.093 milimoles) en CH2Cl2 (1 mililitro). Después de 2 horas, se agregó BBr3 adicional (0.30 mililitros de una solución 1M en CH2Cl2, 0.30 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La solución se evaporó, se le agregó BBr3 adicional (1 mililitro de una solución 1M en CH2Cl2, 1 milimol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 días. Se agregó NaHCO3 saturado y la mezcla se

extrajo con EtOAc y entonces CH2Cl2. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.006 gramos, 15 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.38 (s, 1 H) 10.41 (s, 1 H) 8.06 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 7.46 (t, J=1.97 Hz, 1H) 7.38 (t, J=8.00 Hz, 1 H) 4.46 (d, J=5.57 Hz, 2 H). ES-LCMS: m/z 454.9, 456.9, 458.9 (M+1).

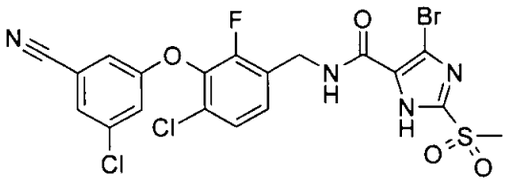
Ejemplo 357: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(tiometil)-1H-imidazol-5-carboxamida



El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se empleó 2-azido-4-bromo-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.20 gramos, 0.60 milimoles) para proporcionar el ácido como un aceite transparente, el cual se utilizó sin mayor purificación. El ácido anterior (0.29 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.089 gramos, 0.29 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.067 gramos, 44 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) seguida por neutralización. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.99 (br. s, 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 4 H) 7.17 (s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 4.75 (d, J=6.04 Hz, 2 H) 2.65 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 528.9, 530.9, 532.9 (M+1).

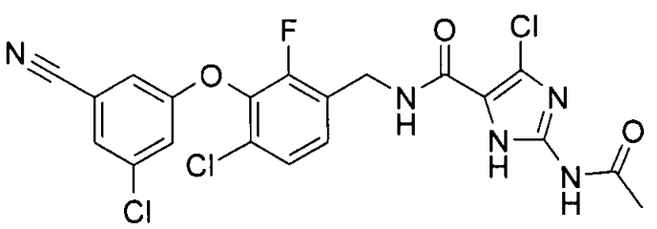
Ejemplo 358: 4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-

oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(metil-sulfonil)-1H-imidazol-5-carboxamida



El procedimiento y proceso son similares a los descritos en la presente, excepto que se empleó 4-bromo-2-(metil-sulfonil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (0.043 gramos, 0.11 milimoles) para proporcionar el ácido como un aceite transparente, el cual se utilizó sin mayor purificación. El ácido anterior y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.035 gramos, 0.11 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.037 gramos,59 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11.45 (br. s, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 3 H) 7.18 (s, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 4.77 (br. s, 2 H) 3.31 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 560.9, 562.9, 564.9 (M+1).

Ejemplo 359: 2-(acetil-amino)-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[(trimetil-λ5-fosfaniliden)-amino]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

A 0°C se agregó una solución de 2-azido-4-cloro-N-({4-cloro-

3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (1.86 gramos, 3.05 milimoles) en tetrahidrofurano (25 mililitros) una solución 1M de trimetil-fosfina en tetrahidrofurano (6.10 mililitros, 6.10 milimoles). La evolución del gas pasó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y se retomó en EtOAc y agua. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1.96 gramos, 97 por ciento) como una espuma grisácea.

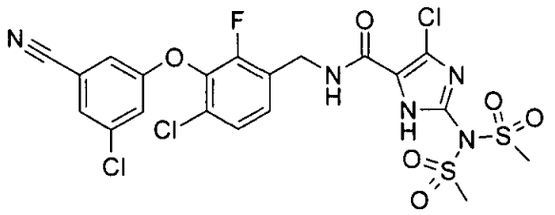
Paso B: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(diacetil-amino)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

Se agregó cloruro de acetilo (0.10 mililitros, 1.41 milimoles) a una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[(trimetil-λ5-fosfaniliden)-amino]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.11 gramos, 0.16 milimoles) en CH2Cl2 (1.0 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 1 hora. Se agregó NaHCO3 saturado acuoso y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na2SO4), se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 40 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.047 gramos, 44 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.32 - 7.35 (m, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 2 H) 7.19 (t, J=6.04 Hz, 1 H) 7.13 (t, J=2.01 Hz, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 5.56 (s, 2 H) 4.67 (d, J=6.13 Hz, 2 H) 3.55 - 3.63 (m, 2 H) 2.30 (s, 6 H) 0.80 - 0.89 (m, 2 H) -0.04 (s, 9 H).

Paso C: 2-(acetil-amino)-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida

Una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(diacetil-amino)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.047 gramos, 0.071 milimoles) y ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.5 milimoles) en CH2Cl2 (1.0 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.007 gramos, 21 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.88 (br. s, 1 H) 11.52 (br. s, 1 H) 8.81 (br. s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.51 - 7.55 (m, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.47 (t, J=2.01 Hz, 1 H) 7.39 (t, J=7.87 Hz, 1 H) 4.49 (d, J=5.59 Hz, 2 H) 2.09 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 496.4, 498.4, 500.3 (M+1).

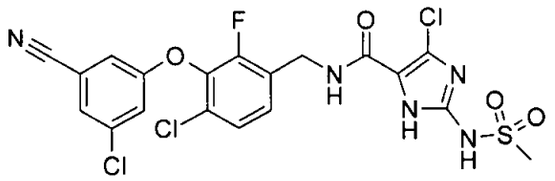
Ejemplo 360: 2-[bis(metil-sulfonil)-amino]-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agregó Ms-Cl (0.013 mililitros, 0.17 milimoles) a una solución de 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.097 gramos, 0.17 milimoles) y DIEA (0.032 mililitros, 0.18 milimoles) en CH2Cl2 (1.7 mililitros) a temperatura ambiente, después de 1 hora, se agregaron los reactivos adicionales: Ms-Cl (0.013 mililitros, 0.17 milimoles) y DIEA (0.032 mililitros, 0.18 milimoles). Se agregó NaHCO3 saturado y la solución se extrajo con CH2Cl2. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró y se trató con ácido trifluoro-acético/CH2Cl2 (como se describe en la presente), y se

purificó mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.033 gramos, 33 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.97 (br. s, 1 H) 8.47 (t, J=4.99 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.44 - 7.55 (m, 3 H) 7.40 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 4.40 - 4.64 (m, 2 H) 3.64 (s, 6 H). ES-LCMS: m/z 609.9, 611.9, 613.9 (M+1).

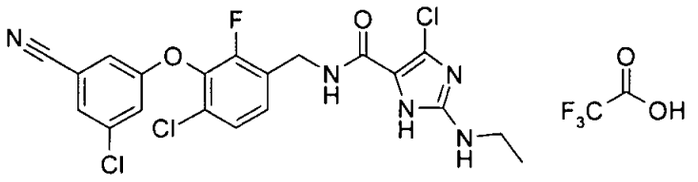
Ejemplo 361: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[(metil-sulfonil)-amino]-1H-imidazol-5-carboxamida



Una solución de 2-[bis(metil-sulfonil)-amino]-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.030 gramos, 0.049 milimoles) y TBAF (0.059 mililitros de una solución 1M en tetrahidrofurano, 0.059 milimoles) en tetrahidrofurano (0.5 mililitros) se calentó durante la noche bajo reflujo. Se agregó TBAF adicional (0.050 mililitros, 0.050 milimoles) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La solución se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.012 gramos, 46 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.79 (br. s, 1 H) 10.64 (br. s, 1 H) 8.35 (br. s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.44 - 7.55 (m, 3 H) 7.39 (t, J=6.59 Hz, 1 H) 4.51 (br. s, 2 H) 3.20 (br. s, 3 H). ES-LCMS: m/z 532.1, 534.1, 536.0 (M+1).

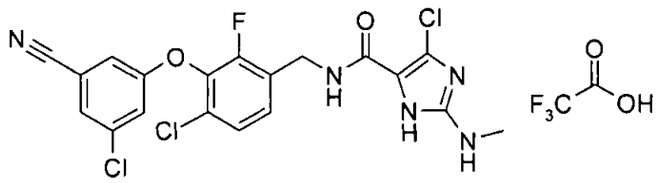
Ejemplo 362: trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(etil-amino)-1H-

imidazol-5-carboxamida



La trimetil-fosfina (0.24 mililitros de una solución 1M en tetrahidrofurano, 0.24 milimoles) se agregó a una solución de 2-azido-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.058 gramos, 0.12 milimoles) en CH2Cl2 (1 mililitro) después de 2 horas, se agregó acetaldehído (0.2 mililitros, 3.54 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se enfrió a 0°C y metanol (2 mililitros) y entonces se agregó NaBH4 (50 miligramos, 1.32 milimoles). Después de 20 minutos, se agregó NaHCO3 saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.028 gramos, 39 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.56 (s, 1 H) 7.34 - 7.45 (m, 2 H) 7.27 (t, J=2.01 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 4.63 (s, 2 H) 1.24 (t, J=7.23 Hz, 3 H). ES-LCMS: m/z 482.1, 484.1, 486.1 (M+1).

Ejemplo 363: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(metil-amino)-1H-imidazol-5-carboxamida trifluoro-acetato



Paso A: [4-cloro-5-[(({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil){[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-

amino)carbonil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]-imidodicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo)

Una solución de 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.48 gramos, 0.82 milimoles), Boc2O (1.44 gramos, 6.59 milimoles), trietil-amina (0.34 mililitros, 2.47 milimoles) y DMAP (0.02 gramos, 0.16 milimoles) en CH2Cl2 (2.1 mililitros) y CH3CN (2.1 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó NaHCO3 saturado y la solución se extrajo con CH2Cl2. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 35 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.62 gramos, 85 por ciento) como una espuma blanca. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.32 - 7.38 (m, 2 H) 7.28 (br. s, 1 H) 7.14 (t, J=1.99 Hz, 1 H) 7.04 (br. s, 1 H) 5.66 (d, J=10.58 Hz, 1 H) 5.05 - 5.21 (m, 2 H) 4.82 - 4.97 (m, 1 H) 3.47 - 3.67 (m, 2 H) 1.56 (s, 9 H) 1.47 (s, 18 H) 1.38 (s, 9 H) 0.80 - 0.97 (m, 2 H) -0.01 (s, 9 H).

Paso B: [4-cloro-5-[(({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)-carbonil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

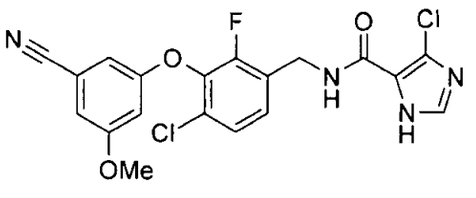
Una solución de) [4-cloro-5-[(({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-{[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)carbonil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]-imidodicarbonato de bis-(1,1-dimetil-etilo (0.62 gramos, 0.70 milimoles) y bromuro de litio (0.19 gramos, 2.17 milimoles) en CH3CN (8 mililitros) se agitó a 65°C durante 5 horas. La solución se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.27 gramos, 50 por ciento) como una

espuma blanca. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 7.27 - 7.29 (m, 1 H) 7.14 (t, J=1.92 Hz, 1 H) 7.03 (br. s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 5.60 (d, J=10.44 Hz, 1 H) 5.36 (d, J=10.71 Hz, 1 H) 5.06 - 5.20 (m, 1 H) 4.76 - 4.88 (m, 1 H) 3.60 (t, J=7.55 Hz, 2 H) 1.52 (s, 9 H) 1.37 (s, 9 H) 0.86 - 0.98 (m, 2 H) 0.00 (s, 9 H).

Paso C: trifluoro-acetato de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(metil-amino)-1H-imidazol-5-carboxamida

Se agregó NaH (8 miligramos de a 60 por ciento suspensión en aceite mineral, 0.20 milimoles) a una solución de [4-cloro-5-[(({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil){[(1,1-dimetil-etil)-oxi]-carbonil}-amino)carbonil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-il]-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (0.103 gramos, 0.13 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). Después de 30 minutos, se agregó yodo-metano (0.2 mililitros, 3.20 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se evaporó. El residuo se trató con ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros) en CH2Cl2 (1 mililitro) y entonces evaporó y se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.015 gramos, 20 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.56 (s, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 2 H) 7.27 (t, J=1.97 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 4.63 (s, 2 H) 2.89 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 468.1, 470.0, 472.0 (M+1).

Ejemplo 364: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(metiloxi)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 3-[(2,3-difluoro-6-nitro-fenil)-oxi]-5-(metiloxi)-benzonitrilo

Se agregó NaH (2.05 gramos, 51.2 milimoles) en porciones a 0°C a una solución de 3-hidroxi-5-(metiloxi)-benzonitrilo (7.63 gramos, 51.2 milimoles) (preparada siguiendo el procedimiento en Magano y colaboradores, J. Org. Chem. 2006, 71, 7103) en tetrahidrofurano (205 mililitros). Cuando la adición se completó, la suspensión espesa se agitó a esta temperatura durante otros 30 minutos, y entonces se agregó trifluoronitro-benceno (9.51 gramos, 53.7 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se le agregó HCl diluido y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (14.44 gramos, 92 por ciento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.96 (ddd, J=9.36, 4.97, 2.24 Hz, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 6.95 (d, J=0.73 Hz, 1 H) 6.78 (t, J=2.15 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 3.85 (s, 3 H).

Paso B: (3-{[3-ciano-5-(metiloxi)-fenil]-oxi}-2-fluoro-4-nitro-fenil)-propandioato de bis-(1,1-dimetil-etilo)

Se agregó por goteo malonato de di-terbutilo (11.22 gramos, 51.9 milimoles) a 0°C a solución de NaH (5.09 gramos, 127 milimoles) en tetrahidrofurano (150 mililitros). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos adicionales, y se enfrió a 0°C. Una solución de 3-[(2,3-difluoro-6-nitro-fenil)-oxi]-5-(metiloxi)-benzonitrilo (14.44 gramos, 47.2 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros) se agregó lentamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó cuidadosamente HCl diluido y la solución se extrajo con EtOAc(100 mililitros, 3 veces). La

capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 35 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (22.9 gramos, 97 por ciento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.88 (dd, J=8.79, 1.46 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=8.65, 6.46 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 6.68 - 6.79 (m, 2 H) 4.81 (s, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 1.49 (s, 16 H).

Paso C: 3-[(2-fluoro-3-metil-6-nitro-fenil)-oxi]-5-(metiloxi)-benzonitrilo

Una solución de (3-{[3-ciano-5-(metiloxi)-fenil]-oxi}-2-fluoro-4-nitro-fenil)-propandioato de bis-(1,1-dimetil-etilo) (12.79 gramos, 25.5 milimoles) en CH2Cl2 (25 mililitros) y ácido trifluoro-acético (25 mililitros, 324 milimoles) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron (Na2SO4), se filtraron, se evaporaron, para dar ácido (3-{[3-ciano-5-(metiloxi)-fenil]-oxi}-2-fluoro-4-nitro-fenil)acético como un sólido color café que se utilizó sin mayor purificación. Una solución del ácido anterior y Cu2O (0.74 gramos, 5.2 milimoles) en acetonitrilo (50 mililitros) se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-25 por ciento EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2.20 gramos, 29 por ciento) como un sólido color café claro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.77 (dd, J=8.61, 1.56 Hz, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 1 H) 6.73 (t, J=2.06 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=0.73 Hz, 1H) 3.80 (s, 3 H) 2.39 (d, J=2.20 Hz, 3 H).

Paso D: 3-[(6-amino-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-(metiloxi)-benzonitrilo

El compuesto del título (1.10 gramos, 64 por ciento) se

obtuvo como un aceite transparente a partir de 3-[(2-fluoro-3-metil-6-nitro-fenil)-oxi]-5-(metiloxi)-benzonitrilo (2.20 gramos, 7.3 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6.84 - 6.91 (m, 2 H) 6.73 - 6.79 (m, 2 H) 6.54 (dd, J=8.24, 1.37 Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.70 (br. s, 2 H) 2.20 (d, J=1.74 Hz, 3 H).

Paso E: 3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-(metiloxi)-benzonitrilo

El compuesto del título (0.84 gramos, 72 por ciento) se obtuvo a partir de 3-[(6-amino-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-(metiloxi)-benzonitrilo (1.10 gramos,4.04 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.15 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.04 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.71 (t, J=2.2 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.28 (d, J=2.0 Hz, 3 H).

Paso F: 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(metiloxi)-benzonitrilo

El compuesto del título (0.68 gramos, 64 por ciento) se obtuvo a partir de 3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-oxi]-5-(metiloxi)-benzonitrilo (0.84 gramos,2.89 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.28 - 7.32 (m, 2 H) 6.88 - 6.92 (m, 1 H) 6.73 (t, J=2.24 Hz, 1 H) 6.68 (br. s, 1 H) 4.50 (s, 2 H) 3.83 (s, 3 H).

Paso G: 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(metiloxi)-benzonitrilo

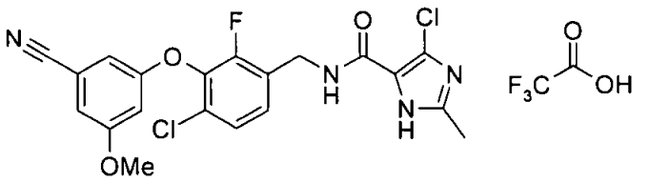
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(metiloxi)-benzonitrilo (0.68 gramos, 1.84 milimoles) empleando un procedimiento y proceso similar al descrito en la presente. El producto se asumió que fue

cuantitativo y se utiliza sin mayor purificación.

Paso H: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(metiloxi)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida

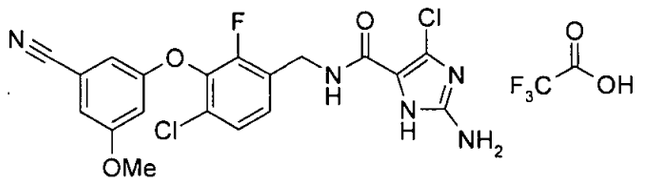
El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(metiloxi)-benzonitrilo (0.30 milimoles) y ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.083 gramos, 0.30 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.096 gramos, 74 por ciento) como un sólido blanco después de la desprotección y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.74 (s, 1 H) 7.29 - 7.46 (m, 2 H) 7.04 (s, 1 H) 6.69 - 6.83 (m, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 3.83 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 435.8, 437.7 (M+1).

Ejemplo 365: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(metiloxi)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida trifluoro-acetato



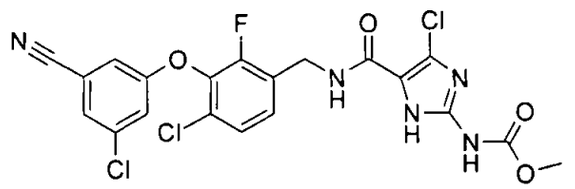
El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(metiloxi)-benzonitrilo (0.30 milimoles) y ácido 4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (0.048 gramos, 0.30 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.053 gramos, 32 por ciento) como un sólido blanco después de la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.31 - 7.41 (m, 2 H) 7.04 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 6.77 (t, J=2.20 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 4.64 (s, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 448.8, 450.9 (M+1).

Ejemplo 366: trifluoro-acetato de 2-amino-4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(metiloxi)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



El 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(metiloxi)-benzonitrilo (0.30 milimoles) y ácido 2-azido-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxílico (0.056 gramos, 0.30 milimoles) se emplearon en un proceso similar descrito en la presente, para preparar el compuesto del título (0.14 gramos, 80 por ciento) como un sólido blanco después de la reducción y la purificación mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.29 - 7.43 (m, 2 H) 7.04 (s, 1 H) 6.77 (t, J=2.01 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 4.62 (s, 2 H) 3.83 (s, 3 H), ES-LCMS: m/z 450.9, 452.8 (M+1).

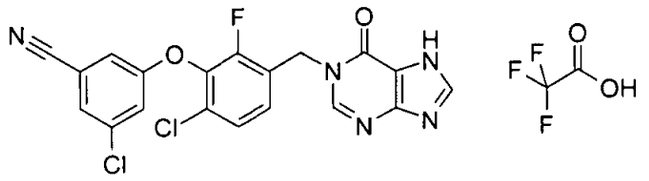
Ejemplo 367: (4-cloro-5-{[({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-amino]-carbonil}-1H-imidazol-2-il)-carbamato de metilo



El cloroformato de metilo (0.020 mililitros, 0.26 milimoles) se agregó a una solución de 2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (0.050 gramos, 0.086 milimoles) y DIEA (0.075 mililitros, 0.43 milimoles) en CH2Cl2 (0.5 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

otra hora. La mezcla de reacción entonces se evaporó y se recuperó en metanol (1 mililitro). Se agregó NaBH4 (0.030 gramos, 0.80 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregaron CH2Cl2 y NaHCO3 saturado y la solución se extrajo con CH2Cl2. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.008 gramos, 19 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.56 (s, 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 2 H) 7.25 - 7.29 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 4.57 - 4.70 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 512.01, 513.97 (M+1).

Ejemplo 368: Trifluoro-acetato de 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1H-purin-1-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo



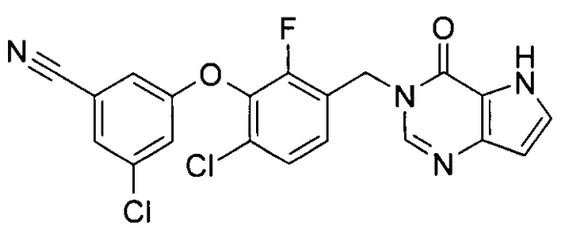
Paso A: 4-{[(1E)-(dimetil-amino)-metiliden]-amino}-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

Una solución de 4-amino-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0.65 gramos, 4.19 milimoles) y DMF-DMA (11.22 mililitros, 84 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 días. Los excesos de DMF-DMA y dimetil-formamida se removieron al vacío para dar el compuesto deseado como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.34 - 13.68 (m, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 4.12 (q, 2 H), 2.96 (d, 6 H), 1.22 (t, 3 H).

Paso B: Trifluoro-acetato de 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1H-purin-1-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo

Una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.1 gramos, 0.321 milimoles), 4-{[(1E)-(dimetil-amino)-metiliden]-amino}-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0.074 gramos, 0.354 milimoles) y fenol (0.091 gramos, 0.964 milimoles) en dicloro-metano (3 mililitros) se puso en un baño de aceite a 150°C bajo nitrógeno durante 5 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó metanol (5 mililitros). Después de 15 minutos se formó un precipitado blanco, el cual se filtró y se secó. Se agregó EtOH (10 mililitros) al sólido blanco y se calentó a reflujo entonces se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se secó para dar el compuesto deseado en una pureza de ~90 por ciento. El material se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para dar 0.04 gramos (22 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.45 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.41 - 7.51 (m, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 2.55 (t, 1 H). LCMS m/z 430.1 (M+H).

Ejemplo 369: 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(4-oxo-4,5-dihidro-3H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-3-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo



Paso A: 3-{[(1E/Z)-(dimetil-amino)-metiliden]-amino}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

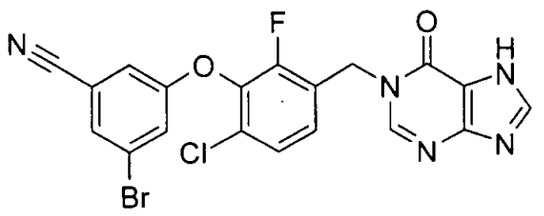
Una solución de 3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato clorhidrato de etilo (0.7 gramos, 3.67 milimoles) y DMF-DMA (9.83 mililitros, 73.4 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 días. Los excesos

de DMF-DMA y dimetil-formamida se removieron al vacío para dar un sólido oleoso amarillo. Acetato de etilo (20 mililitros) y Et2O (10 mililitros) se agregaron y la mezcla se sonicó. El sólido blanco se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite que se utilizó sin mayor purificación.

Paso B: 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(4-oxo-4,5-dihidro-3H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-3-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente, utilizando 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.1 gramos, 0.321 milimoles), 3-{[(1E/Z)-(dimetil-amino)-metiliden]-amino}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0.135 gramos, 0.643 milimoles) y fenol (0.091 gramos, 0.964 milimoles) en dicloro-metano (3 mililitros) para dar 0.074 gramos (53 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.19 (br. s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.34 - 7.59 (m, 4 H), 7.16 (t, 1 H), 6.41 (t, 1 H), 5.29 (s, 2 H). LCMS m/z 427.2 (M-H).

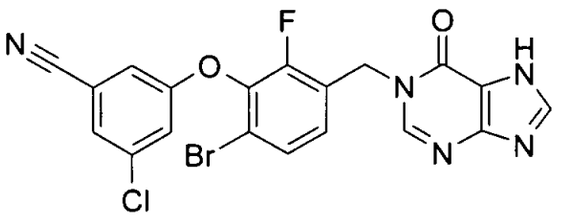
Ejemplo 370: 3-bromo-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1H-purin-1-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente, utilizando 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-bromo-benzonitrilo (0.61 gramos, 1.715 milimoles), 4-{[(1E)-(dimetil-amino)-metiliden]-amino}-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0.397 gramos, 1.887 milimoles) y fenol (0.484 gramos, 5.15 milimoles) en dicloro-metano (3 mililitros) para dar 0.31 gramos (38 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.58

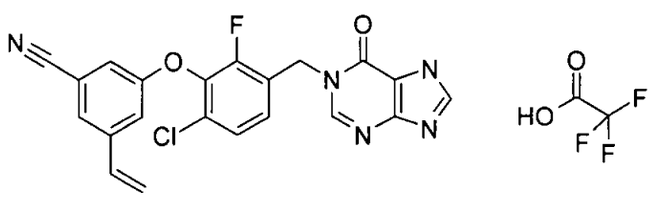
(br. s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.17 (br. s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.47 (d, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 5.30 (s, 2 H). LCMS m/z 474.1 (M-H).

Ejemplo 371: 3-({6-bromo-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1H-purin-1-il)-metil]-fenil}-oxi)-5-cloro-benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en la presente, utilizando 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.15 gramos, 0.422 milimoles), 4-{[(1E)-(dimetil-amino)-metiliden]-amino}-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0.098 gramos, 0.464 milimoles) y fenol (0.052 gramos, 0.548 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros) para dar 0.070 (34 por ciento) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.44 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 5.28 (s, 2 H).

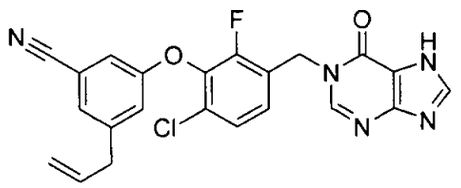
Ejemplo 372: 3-({6-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1H-purin-1-il)-metil]-fenil}-oxi)-5-etenil-benzonitrilo trifluoro-acetato



Una mezcla de 3-bromo-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1H-purin-1-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (150 miligramos, 0.316 milimoles), vinil-trifluoro-borato de potasio (85 miligramos, 0.632 milimoles), Aducto de PdCl2(dppf)-CH2Cl2 (25.8 miligramos, 0.032 milimoles) y trietil-amina (0.220 mililitros, 1.580 milimoles) en propanol normal (10 mililitros) se calentó a 100°C

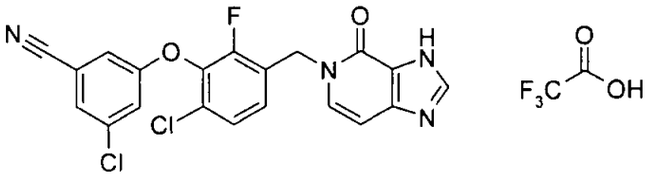
durante 48 horas. La mezcla se enfrió más bajo que 0°C y se agregó agua (30 mililitros) para proporcionar un sólido. El sólido se lavó 5 veces adicionales con agua y entonces 3 veces con éter. El sólido se purificó con HPLC en fase inversa para dar un sólido blanco trifluoro-acetato de 3-({6-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1H-purin-1-il)-metil]-fenil}-oxi)-5-etenil-benzonitrilo (35 miligramos, 20.67 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.41 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 1 H) 7.16 (t, 1 H) 6.70 (dd, 1 H) 5.99 (d, 1 H) 5.39 (d, 1 H) 5.25 (s, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 421.65, [M+1].

Ejemplo 373: 3-({6-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1H-purin-1-il)-metil]-fenil}-oxi)-5-(2-propen-1-il)-benzonitrilo



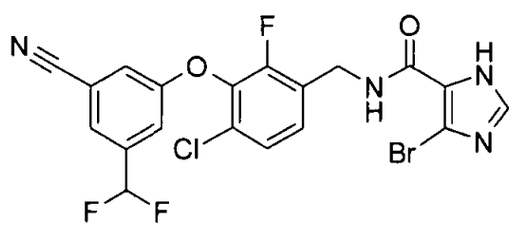
Una mezcla de 3-bromo-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1H-purin-1-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo (78 miligramos, 0.164 milimoles), trialil-n-butil-estaño (0.082 mililitros, 0.263 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (18.99 miligramos, 0.016 milimoles) se calentó en un reactor de microondas personal a 160°C durante 20 minutos. La mezcla se filtró y se purificó con HPLC en fase inversa para proporcionar un sólido blanco 3-({6-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1H-purin-1-il)-metil]-fenil}-oxi)-5-(2-propen-1-il)-benzonitrilo (20 miligramos, 27.9 por ciento de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.41 (s, 1 H) 8.06 - 8.20 (m, 1 H) 7.35 - 7.52 (m, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 5.79 - 5.98 (m, 1 H) 5.27 (s, 2 H) 5.02 (s, 1 H) 3.38 (d, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 435.50, [M+1].

Ejemplo 374: trifluoro-acetato de 3-cloro-5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(4-oxo-1,4-dihidro-5H-imidazo-[4,5-c]-piridin-5-il)-metil]-fenil}-oxi)-benzonitrilo



Se agregó NaH (0.033 gramos, 0.833 milimoles) a una solución de 3-deaza-hipoxantina a 0°C (0.045 gramos, 0.33 milimoles) (preparado de acuerdo con la literatura de referencia: Kotera y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 9532) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregaron sulfóxido de dimetilo (2 mililitros) y 3-{[3-(bromo-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.048 gramos, 0.13 milimoles) y la solución se continuó agitando durante la noche. Se agregó agua y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para proporcionar el compuesto del título (0.038 gramos, 21 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.44 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.59 (d, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.45 - 7.50 (m, 2 H) 7.10 (t, 1H) 6.72 (d, 1 H) 5.30 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 429.2, 431.1 (M+1).

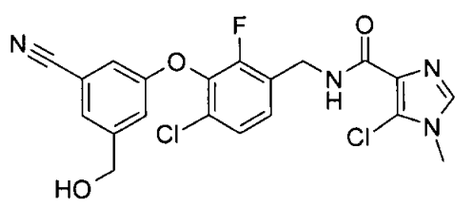
Ejemplo 375: 4-bromo-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



A una solución de trifluoro-acetato de 3-{[3-(amino-metil)-6-

cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-(difluoro-metil)-benzonitrilo (90 miligramos, 0.204 milimoles), ácido 4-bromo-1H-imidazol-5-carboxílico (39.0 miligramos, 0.204 milimoles) y HOBT (31.3 miligramos, 0.204 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros) se le agregó EDC (39.1 miligramos, 0.204 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título (56 miligramos, 55 por ciento de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6) δ ppm 8.42 (br. s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.47 - 7.58 (m, 2 H) 7.38 (t, 1 H) 7.07 (t, 1 H) 4.51 (d, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 499.00 [M+H].

Ejemplo 376: 5-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(hidroxi-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



Paso A: ({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil){[4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-il]-carbonil}-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

A una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (117 miligramos, 0.208 milimoles) y DMAP (2.54 miligramos, 0.021 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros) se agregó BOC-anhídrido (0.145 mililitros, 0.623 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar

el compuesto del título (102 miligramos, 74 por ciento de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6) δ ppm 9.93 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 7.36 (t, 1 H) 5.58 (d, 1 H) 5.31 (d, 1 H) 4.94 - 5.12 (m, 1 H) 4.68 - 4.90 (m, 1 H) 3.33 - 3.49 (m, 2 H) 1.21 (s, 9 H) 0.66 - 0.92 (m, 2 H) -0.11 (s, 9 H).

Paso B: [(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(hidroxi-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]{[4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-il]-carbonil}-carbamato de 1,1-dimetil-etilo

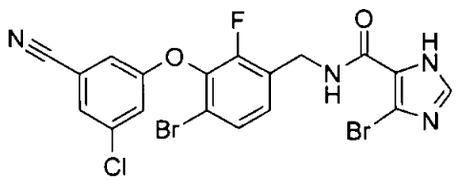
A una solución de ({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil){[4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-il]-carbonil}-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (101 miligramos, 0.152 milimoles) en metanol (10 mililitros) se le agregó borohidruro de sodio (5.76 miligramos, 0.152 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (82 miligramos, 81 por ciento de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6) δ ppm 8.06 (s, 1 H) 7.43 - 7.55 (m, 2 H) 7.34 (t, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 5.61 (d, 1 H) 5.44 (t, 1 H) 5.29 - 5.39 (m, 1 H) 4.98 - 5.09 (m, 1 H) 4.78 - 4.90 (m, 1 H) 4.49 (d, 2 H) 3.34 - 3.53 (m, 2 H) 1.25 (s, 9 H) 0.70 - 0.96 (m, 2 H) -0.08 (s, 9 H).

Paso C: 5-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(hidroxi-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

A una solución de [(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(hidroxi-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]{[4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-il]-carbonil}-carbamato de 1,1-dimetil-etilo (66 miligramos, 0.099 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros) se le agregó reactivo Meerwein's (16.13 miligramos,

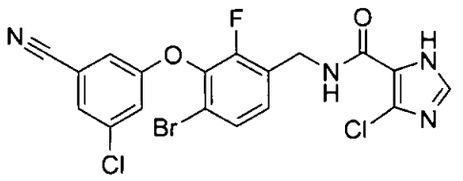
0.109 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregó ácido trifluoro-acético (2.0 mililitros, 26.0 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. El solvente se removió y el material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título (34 miligramos, 76 por ciento de rendimiento). 1H RMN (DMSO-d6) δ ppm 8.66 (t, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.44 - 7.57 (m, 2 H) 7.25 - 7.39 (m, 2 H) 7.19 (s, 1 H) 4.51 (s, 2 H) 4.45 (d, 2 H) 2.50 (s, 3 H). LC-MS (ES+) m/z 449.11 [M+H].

Ejemplo 377: 4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



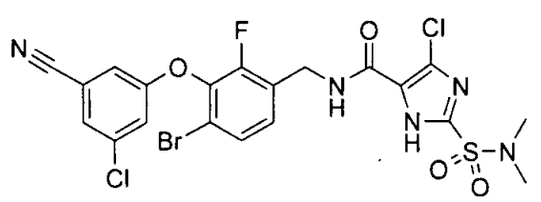
Se agregaron EDC (0.059 gramos, 0.309 milimoles) y HOBT (0.042 gramos, 0.309 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.100 gramos, 0.281 milimoles) y ácido 4-bromo-1H-imidazol-5-carboxílico (0.054 gramos, 0.281 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0.1 por ciento) dio 0.068 gramos (45 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.34 (br. s, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 4.45 (d, 2 H). ES MS: m/z 527 (M+1).

Ejemplo 378: N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agregaron EDC (0.028 gramos, 0.148 milimoles) y HOBT (0.020 gramos, 0.148 milimoles) a una solución de 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.053 gramos, 0.148 milimoles) y ácido 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.041 gramos, 0.148 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar a un aceite amarillo, el cual se disolvió en dicloro-metano (1.5 mililitros). Se agregó ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La purificación mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0.1 por ciento) dio el compuesto del título 0.002 gramos, 2.5 por ciento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 7.69 (s, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.29 (t, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H). ES MS m/z 483 (M+1).

Ejemplo 379: N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-[(dimetil-amino)sulfonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: cloruro de 4,5-dicloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-

metil)-1H-imidazol-2-sulfonilo

El BuLi (0.69 mililitros de una solución 2.4M en Hexanos, 1.65 milimoles) se agregó por goteo a -78°C a una solución de 2-bromo-4,5-dicloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.57 gramos, 1.65 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros). Después de 15 minutos, SO2 se burbujeó a través de la mezcla de reacción mediante una aguja durante 15 minutos. La reacción agitada se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante la noche. La solución entonces se enfrió a 0°C y se agregó una solución de NCS (0.44 gramos, 3.30 milimoles) en CH2Cl2 (4 mililitros) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título como un residuo color café claro que se utilizó sin purificación y se asumió que fue cuantitativo.

Paso B : 4,5-dicloro-N,N-dimetil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonamida

Una solución de cloruro de 4,5-dicloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonilo (0.826 milimoles) en acetona (2.5 mililitros) y tetrahidrofurano (1.5 mililitros) se le agregó a dimetil-amina (2.0 mililitros de a 2M solución en tetrahidrofurano, 4.0 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se evaporó a sequedad. El residuo se absorbió en EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.18 gramos, 57 por ciento) como un aceite amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.62 (s, 2 H), 3.61 - 3.75 (m, 2 H), 3.06 (s, 6 H), 0.84 - 1.00 (m, 3 H), 0.00 (s, 9 H).

Paso C: 4-cloro-5-formil-N,N-dimetil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonamida

El nBuLi (0.21 mililitros de una solución 2.4M en Hexanos, 0.51 milimoles) se agregó por goteo a -78°C a una solución de 4,5-dicloro-N,N-dimetil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonamida (0.18 gramos, 0.47 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y dimetil-formamida (0.4 mililitros, 5.17 milimoles) se le agregó. Después de 10 minutos, el baño de enfriamiento se removió y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Se agregó NaHCO3 saturado y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 20 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.085 gramos, 49 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.93 (s, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 3.63 - 3.70 (m, 2 H), 3.09 (s, 6 H), 0.89 - 0.98 (m, 2 H), -0.02 (s, 9 H).

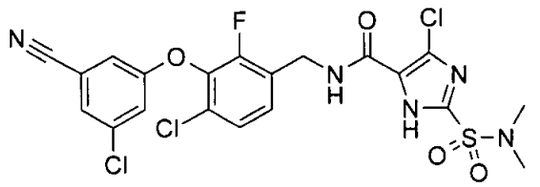
Paso D: N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-[(dimetil-amino)-sulfonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

Una solución de NaClO2 (0.21 gramos, 2.31 milimoles) y NaH2PO4.H2O (0.19 gramos, 1.39 milimoles) en H2O (0.5 mililitros) se agregó a una solución de 4-cloro-5-formil-N,N-dimetil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonamida (0.085 gramos, 0.23 milimoles) y 2-metil-2-buteno (1.39 mililitros de una solución 2M en tetrahidrofurano, 2.77 milimoles) en tetrahidrofurano (0.70 mililitros) y t-BuOH (0.16 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se secó para proporcionar ácido 4-cloro-2-

[(dimetil-amino)sulfonil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico como un aceite transparente que se asumió que fue cuantitativo y se utilizó sin mayor purificación.

El ácido anterior (0.12 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.051 gramos, 0.14 milimoles) se emplearon utilizando un procedimiento similar al que se describe en la presente, para proporcionar el compuesto del título (0.022 gramos, 32 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC en fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.51 - 7.58 (m, 2 H), 7.34 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.25 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 2.87 (s, 6 H). ES-LCMS: m/z 590.1, 592.0, 594.0 (M+1).

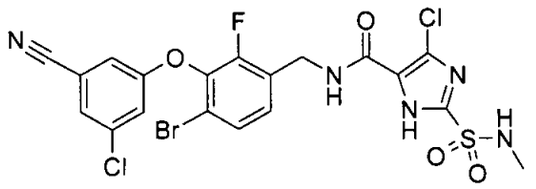
Ejemplo 380: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[(dimetil-amino)sulfonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



El ácido 4-cloro-2-[(dimetil-amino)sulfonil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.12 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.045 gramos, 0.14 milimoles) se emplearon utilizando un procedimiento similar al que se describe en la presente, para proporcionar el compuesto del título (0.039 gramos, 59 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC en fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.54 (s, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 2.86 (s, 6 H). ES-LCMS: m/z 546.1, 547.9, 550.0

(M+1).

Ejemplo 381: N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-[(metil-amino)sulfonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol

El borohidruro de sodio (0.37 gramos, 9.78 milimoles) se agregó a 0°C una solución de 4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (1.70 gramos, 6.52 milimoles) en metanol (26 mililitros). Se observó la evolución del gas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evaporó. Se agregaron NaHCO3 saturado y CH2Cl2 al residuo y la capa acuosa se extrajo con CH2Cl2 (20 mililitros, 4 veces). La fase orgánica combinada se secó (Na2SO4), se filtró, y se evaporó, para dar [4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-il]-metanol como un aceite amarillo claro. Una solución de este alcohol, imidazol (0.89 gramos, 13.0 milimoles) y TBSCl (1.47 gramos, 9.78 milimoles) en CH2Cl2 (22 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó NaHCO3 saturado y la capa acuosa se extrajo con CH2Cl2 (20 mililitros, 2 veces). La fase orgánica combinada se secó (Na2SO4), se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 35 por ciento/hexanos) para dar el compuesto del título (2.19 gramos, 89 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.44 (s, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 3.51 (t, J=8.2 Hz, 2 H), 0.90 - 0.96 (m, 2 H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s,

6 H), 0.00 (s, 9 H).

Paso B: Cloruro de 4-cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonilo

El BuLi (0.60 mililitros de una solución 2.4M en hexanos, 1.43 milimoles) se le agregó por goteo a -78°C una solución de 4-cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol (0.54 gramos, 1.43 milimoles) en tetrahidrofurano (7 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos y entonces a -60°C durante 2 horas. La solución se enfrió a -78°C y se burbujeó SO2 a través de la mezcla de reacción mediante una aguja durante 15 minutos. La reacción agitada se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Se agregó CH2Cl2 (3 mililitros) y la solución entonces se enfrió a 0°C y se agregó NCS (0.38 gramos, 2.87 milimoles) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título como un residuo color café claro que se utilizó sin purificación y se asumió que fue cuantitativo.

Paso C: 4-cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-N-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonamida

Una solución de cloruro de 4-cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonilo (0.341 gramos, 0.72 milimoles) en acetona (4.5 mililitros) y tetrahidrofurano (2.5 mililitros) se agregó a 0°C una solución de metil-amina (3.6 mililitros de a 2M solución en tetrahidrofurano, 7.2 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se evaporó. El residuo se absorbió en EtOAc y se lavó con

salmuera. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 25 por ciento/hexanos) para dar el compuesto del título (0.23 gramos, 68 por ciento) como un aceite amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.85 (br. s, 1 H), 5.73 (s, 2 H), 4.75 (s, 2 H), 3.59 - 3.68 (m, 2 H), 2.86 (d, J=5.1 Hz, 3 H), 0.93 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 0.89 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H), -0.01 (s, 9 H).

Paso D: 4-cloro-5-formil-N-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonamida

Una solución 1M de TBAF (1.2 mililitros, 1.2 milimoles) se neutralizó con una gota de HOAc y se agregó a una solución de 4-cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-N-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonamida en tetrahidrofurano (3 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó NaHCO3 saturado y la fase acuosa se extrajo con CH2Cl2. La fase orgánica combinada se secó (Na2SO4), se filtró, y se evaporó, para dar 4-cloro-5-(hidroxi-metil)-N-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonamida como un aceite amarillo claro que se utilizó sin purificación y se asumió que fue cuantitativo.

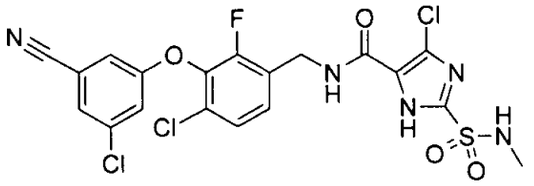
Una solución del alcohol anterior, MnO2 (0.42 gramos, 4.86 milimoles) en CH2Cl2 (5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó MnO2 adicional (0.42 gramos, 4.86 milimoles) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante la noche y entonces se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 35 por ciento/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0.083 gramos, 48 por ciento) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.93 (s, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 5.33 (br. s, 1 H), 3.60 - 3.69 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), -0.02 (s, 9 H).

Paso E: N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-[(metil-amino)-sulfonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

Una solución de NaClO2 (0.21 gramos, 2.34 milimoles) y NaH2PO4.H2O (0.19 gramos, 1.41 milimoles) en H2O (0.5 mililitros) se agregó a una solución de 4-cloro-5-formil-N-metil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonamida (0.083 gramos, 0.23 milimoles) y 2-metil-2-buteno (1.41 mililitros de solución a 2M en tetrahidrofurano, 2.81 milimoles) en tetrahidrofurano (0.70 mililitros) y t-BuOH (0.16 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, y se secó para proporcionar ácido 4-cloro-2-[(metil-amino)sulfonil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico como un aceite transparente que se asumió que fue cuantitativo y se utilizó sin mayor purificación.

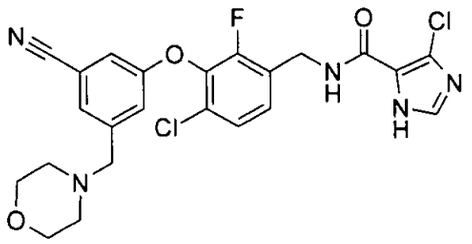
El ácido anterior (0.12 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.050 gramos, 0.13 milimoles) se emplearon utilizando un procedimiento similar al que se describe en la presente, para proporcionar el compuesto del título (0.026 gramos, 38 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC en fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.51 - 7.61 (m, 2 H), 7.33 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 2.72 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 575.9, 577.8, 579.8 (M+1).

Ejemplo 382: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-[(metil-amino)sulfonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



El ácido 4-cloro-2-[(metil-amino)sulfonil]-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.12 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.040 gramos, 0.13 milimoles) se emplearon utilizando un procedimiento similar al que se describe en la presente, para proporcionar el compuesto del título (0.034 gramos, 54 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC en fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.55 (s, 1 H), 7.40 (s, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 2.70 (s, 3 H). ES-LCMS: m/z 532.1, 534.1, 536.0 (M+1).

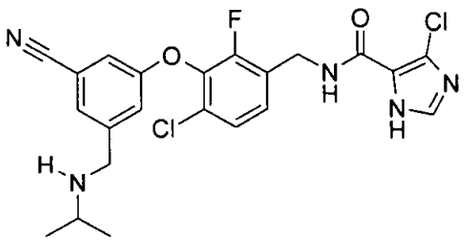
Ejemplo 383: 4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(4-morfolinil-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida



La 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (40 miligramos, 0.071 milimoles) y morfolina (6.18 miligramos, 0.071 milimoles) se mezclaron en 1,2-dicloroetano (2 mililitros) y se trataron con triacetoxi-borohidruro de sodio (21 miligramos, 0.099 milimoles) y ácido acético (4.06 microlitros, 0.071 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora entonces ácido trifluoro-acético (2 mililitros, 26.0 milimoles) se le agregó a la solución y se agitó durante 30

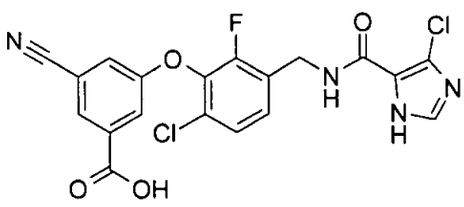
minutos. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua ácido fórmico al 0.1 por ciento) para dar 30 miligramos (84 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δppm 8.08 (s, 1 H), 7.61 - 7.81 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.29 - 7.41(m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.08 - 7.19 (m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.52 - 3.84 (m, 4 H), 2.53 (m s, 4 H). LC-MS (ES+) m/z 502.9 [M+1].

Ejemplo 384: 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-{[(1-metil-etil)-amino]-metil}-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a como se describe en la presente utilizando 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (40 miligramos, 0.071 milimoles) y 2-propanamina (4.20 miligramos, 0.071 milimoles) para dar 25 miligramos (74 por ciento) de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δppm 8.29 (s, 2H), 7.72 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.26 - 7.53 (m, 3 H), 4.63 (s, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 3.36 - 3.56 (m, 1 H),1.36 (d, 6 H). LC-MS (ES+) m/z 476.2, [M+1].

Ejemplo 385: Ácido 3-{[6-cloro-3-({[(4-cloro-1H-imidazol-5-il)-carbonil]-amino}metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-ciano-benzoico



Paso A: Ácido 3-({6-cloro-3-[({[4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-il]-carbonil}-amino)-metil]-2-fluoro-fenil}-oxi)-5-cianobenzoico

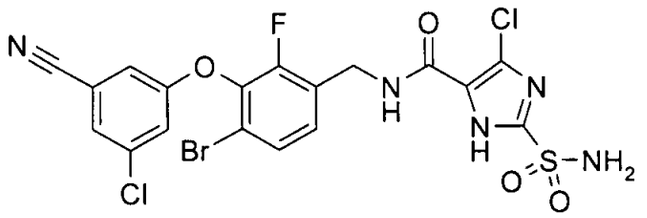
A una solución de 4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-formil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida (200 miligramos, 0.355 milimoles) en 2-metil-2-buteno (4.44 mililitros, 4.44 milimoles) se le agregó una solución de clorito de sodio (401 miligramos, 3.55 milimoles) y monohidruro de dihidrogen-fosfato de sodio (302 miligramos, 2.130 milimoles) en agua (2 mililitros). La mezcla se agitó durante 4 horas y el solvente se removió al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua ácido fórmico al 0.1 por ciento) para dar 130 miligramos (63 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.78 (t, 1 H), 7.88 - 8.14(m, 2 H), 7.81(s, 1 H), 7.31 - 7.61(m, 3 H), 5.49(s, 2 H), 4.35 - 4.59(m, 2 H), 3.31(s, 2 H), 0.57 - 0.85(m, 2 H), -0.09(s, 9 H). LC-MS (ES+) m/z 578.25, [M+H].

Paso B: Ácido 3-{[6-cloro-3-({[(4-cloro-1H-imidazol-5-il)-carbonil]-amino}metil)-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-ciano-benzoico

A una solución de ácido 3-({6-cloro-3-[({[4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-il]-carbonil}-amino)-metil]-2-fluoro-fenil}-oxi)-5-cianobenzoico (30 miligramos, 0.052 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros) se le agregó ácido trifluoro-acético (2 mililitros). La mezcla se agitó durante 30 minutos y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/agua ácido fórmico al 0.1 por ciento) para dar 20 miligramos (86 por ciento) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 8.02 (s, 1 H) 7.58 - 7.79 (m, 2 H) 7.49 (d, 1 H)

7.23 - 7.43 (m, 2 H) 4.63 (s, 2 H). LC-MS (ES+) m/z 448.10, [M+H].

Ejemplo 386: 2-(amino-sulfonil)-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida



Paso A: 4-cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonamida

El hidróxido de amonio (5.0 mililitros, 128 milimoles) se agregó a 0°C una solución de cloruro de 4-cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonilo (1.33 gramos, 2.8 milimoles) en acetona (4.5 mililitros) y tetrahidrofurano (2.5 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evaporó. El residuo se absorbió en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 25 por ciento/hexanos) para dar el compuesto del título (0.95 gramos, 74 por ciento) como un aceite amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5.71 (s, 2 H), 5.37 (br. s, 2 H), 4.75 (s, 2 H), 3.59 - 3.70 (m, 2 H), 0.92 - 0.97 (m, 2 H), 0.91 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H), 0.02 (s, 9 H).

Paso B: 4-cloro-5-formil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonamida

El compuesto del título (0.18 gramos, 25 por ciento) se obtuvo como un aceite amarillo de 4 a cloro-5-({[(1,1-dimetil-etil)-(dimetil)-silil]-oxi}-metil)-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-

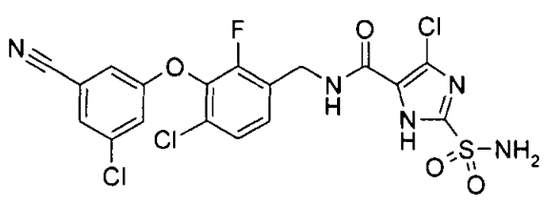
imidazol-2-sulfonamida (0.95 gramos, 2.1 milimoles) utilizando un procedimiento similar al descrito en la presente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.96 (s, 1 H), 6.07 (s, 2 H), 3.62 - 3.73 (m, 2 H), 2.58 (br. s, 2 H), 0.94 - 0.98 (m, 2 H), 0.01 (s, 9 H).

Paso C: 2-(amino-sulfonil)-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida

Se utilizaron un procedimiento y un proceso similar a los descritos en la presente, para obtener 4-cloro-5-formil-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-2-sulfonamida del ácido 2-(amino-sulfonil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.18 gramos, 0.52 milimoles) . El ácido fue un aceite transparente que se asumió que fue cuantitativo y se utilizó sin mayor purificación.

El ácido anterior (0.26 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-bromo-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzonitrilo (0.102 gramos, 0.29 milimoles) se emplearon utilizando un procedimiento similar al que se describe en la presente, para proporcionar el compuesto del título (0.059 gramos, 40 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC en fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.52 - 7.58 (m, 2 H), 7.34 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.26 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 561.9, 563.9, 565.9 (M+1).

Ejemplo 387: 2-(amino-sulfonil)-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida



El ácido 2-(amino-sulfonil)-4-cloro-1-({[2-(trimetil-silil)-etil]-

oxi}-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (0.26 milimoles) y 3-{[3-(amino-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-oxi}-5-cloro-benzo-nitrilo (0.089 gramos, 0.29 milimoles) se emplearon utilizando un procedimiento similar al que se describe en la presente, para proporcionar el compuesto del título (0.055 gramos, 41 por ciento) como un sólido blanco después de desprotección y la purificación mediante HPLC en fase inversa (agua:acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1 por ciento). 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.55 (t, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.27 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H). ES-LCMS: m/z 516.0, 518.0, 519.9 (M-1).

SECCIÓN BIOLÓGICA

Inhibición de la Réplica Viral

I. Ensayo de Células HeLa

El ensayo de células HeLa descrito en la presente es una versión modificada de Kimpton J. y Emerman M., *Detection of replication-competent and pseudotyped human immunodeficiency virus with a sensitive cell line on the basis of activation of an integrated β-galactosidase gene*, *J. Virol.* 66: 2232-2239 (1992), en donde se detecta la infección por VIH-1 mediante la activación de un reportero de ß-galactosidasa impulsado por VIH-LTR que se integra en el genoma de una línea celular HeLa CD4+. La cuantificación de la ß-galactosidasa se logra midiendo la activación de un sustrato quimiluminiscente (Applied Biosystems). Se determina la concentración de cada compuesto requerida para inhibir el 50 por ciento (IC_{50}) de la señal de ß-galactosidasa inducida por VIH-1, en relación con los controles no tratados, para cada virus recombinante isogénico.

A. Materiales

Línea celular HeLa-CD4-LTR-β-gal (AIDS Research and Reference Reagent Program, Division of AIDS, NIAID)

DMEM (GibcoBRL # 12430-047)

Tripsina-EDTA (GibcoBRL #25300-054)

Suero bovino fetal inactivado por calor (FBS) (Hyclone # SH30070.03)

Geneticina (GibcoBRL # 10131-035)

Higromicina B (GibcoBRL #1687-010)

Placas tratadas con cultivo de tejido, negras, de fondo transparente, de 96 pozos (Costar # 3904)

Unidad de filtración de acetato de celulosa de 0.45 micras (Corning # 430768)

DEAE-dextrano (Sigma # D-9885)

Suero regulado con fosfato (PBS) (GibcoBRL #14190-144)

Sulfóxido de dimetilo (DMSO) (ATCC # 741625)

Sistema de ensayo de gen reportero de rastreo de Gal (Applied Biosystems # T1031)

B. Crecimiento y Mantenimiento de la línea celular CD4-HIV-LTR-β-gal HeLa.

Las células HeLa-CD4-LTR-β-gal se propagan en DMEM que contiene suero bovino fetal al 10 por ciento + 0.2 miligramos/mililitro de geneticina + 0.1 miligramos/mililitro de higromicina B. Las células se dividen mediante tripsinización estándar cuando la confluencia alcanza el 80 por ciento (aproximadamente cada 2 a 3 días).

C. Construcción de mutantes de transcriptasa inversa (RT) de VIH-1.

El ADN que codifica la transcriptasa inversa de VIH-1 se subclona a partir de un fago M13 en un vector de lanzamiento general, pBCSK+, como un fragmento de ADN de extremos de EcoRI/HindIII de aproximadamente 1.65 kbp. El inserto de ADN de VIH del plásmido resultante se secuencia completamente sobre ambas cadenas antes de utilizarse en los experimentos de mutagénesis dirigida al sitio. Se hacen reemplazos de aminoácidos específicos utilizando los reactivos y los oligonucleótidos mutagénicos Stratagene Quick Change. Las mutaciones que se hacen incluyen K103N, V106A, Y181C, e Y188L. En seguida de la mutagénesis, se verifica la secuencia de codificación de transcriptasa inversa mutante entera mediante secuenciación de ambas cadenas de ADN.

D. Construcción de virus mutante de transcriptasa inversa de VIH-1 isogénico

Las cepas de VIH-1 mutantes K103N, V106A, Y181C, e Y188L y las cepas de tipo silvestre se aíslan mediante un Ensayo

de Virus Recombinante modificado (Kellam P. y Larder B., *Recombinant virus assay: a rapid, fenotypic assay for assessment of drug susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 isolates, Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* 38: 23-30, 1994). Diez millones de células-T MT4 (mantenidas en RPMI que contiene suero bovino fetal al 10 por ciento, divididas a 1:5 cada 5 a 6 días) se co-transfectan con el plásmido de transcriptasa inversa mutante digerido con EcoRI/HindIII y el ADN de VIH-$1_{HXB2\Delta RT}$ digerido con Bst EII en la presencia del reactivo de transfección DMRIE-C (Gibco) de acuerdo con el protocolo recomendado por el proveedor. Cada secuencia de codificación de transcriptasa inversa mutante se cruza en la estructura base del ADN viral de VIH-1 con la transcriptasa inversa suprimida, mediante recombinación homóloga *in vivo*. Los cultivos celulares transfectados se expanden y se monitorean hasta que es extensa la formación de sincicios y la CPE. El virus se cosecha mediante centrifugación clara de los sobrenadantes de cultivo, la filtración de los sobrenadantes a través de una membrana de 0.45 micras, y se congelan a -80°C como los suministros primarios. El virus de progenie recombinante se secuencia en la región de transcriptasa inversa para confirmar el genotipo mutante. Algunos suministros de virus requieren de una expansión adicional mediante la infección de las células MT4, se cosechan como anteriormente, y se almacenan como alícuotas congeladas. Todos los suministros se titulan en células HeLa MAGI para el ensayo.

E. Titulación de los suministros de virus.

Los suministros del virus HIV-1 se titulan en el sistema de ensayo de HeLa-CD4-LTR-β-gal, para establecer la dosis de infección apropiada. El punto final para este ensayo está en unidades de luz relativas (RLUs), y la titulación se registra como RLUs/ml. Los suministros del virus se diluyen (serie 1:2) en DMEM

que contiene suero bovino fetal al 10 por ciento más 25 microgramos/mililitro de DEAE-dextrano, y se ensayan como se describe en la sección de "Protocolo Experimental" más adelante sin compuesto de prueba.

Usualmente no se calcula una "multiplicidad de infección" (MOI) definida como las unidades infecciosas por célula, pero típicamente es de <<1.0. La relación de RLUs/ml con otras medidas de infectividad, tales como Unidades Formadoras de Placas de HeLa por mililitro, o MT4 TCID50/mililitro, pueden no ser consistentes de lote a lote o de cepa a cepa, y se deben determinar para cada lote.

F. Protocolo Experimental

Día 1

1. Se siembran placas de 96 pozos (Costar #3904) con aproximadamente 3 x 103 células HeLa-CD4-LTR-β-gal por pozo en 100 microlitros de DMEM que contiene suero bovino fetal al 10 por ciento. Se incuban a aproximadamente 317°C, con CO_2 al 5 por ciento durante la noche.

Día 2

1. Se descongela el suministro de virus en un baño de agua (temperatura ambiente) y se diluye en DMEM + suero bovino fetal al 10 por ciento + 25 microgramos/mililitro de DEAE-dextrano, para una dosis infecciosa de aproximadamente 10 millones de RLU/mililitro. La dilución del virus variará dependiendo de la titulación del suministro (véase "Titulación de suministros del virus" anteriormente).

2. Se remueven todos los medios de cada pozo con una aspiradora de múltiple de 8 ó 12 canales. Se trabaja con una placa a la vez para prevenir que se seque la monocapa de HeLa-CD4-LTR-β-gal. Se agregan 35 microlitros (aproximadamente 350,000 RLUs en total) del virus diluido a cada pozo. Se incuban a

aproximadamente 37°C, con CO_2 al 5 por ciento durante 2 horas.

3. Durante el período de adsorción del virus, se preparan placas de titulación de los compuestos a una concentración final de 1.35X. En general, los compuestos de prueba se titulan robóticamente en una estación de trabajo de automatización de laboratorio Beckman 2000 (Beckman Coulter), de una manera por pasos cuatro veces a partir de 2.7 µM (2µM final) bajando hasta 0.01nM (0.008 nM final). Este esquema permitirá que se prueban 8 compuestos de prueba por placa de 96 pozos con 10 puntos de dilución y 2 controles por compuesto (n=1). Los compuestos de prueba se titulan en DMEM + suero bovino fetal al 10 por ciento + sulfóxido de dimetilo al 0.135 por ciento (0.1 por ciento final). El volumen final del compuesto titulado en cada pozo debe ser de cuando menos 150 microlitros, y el sulfóxido de dimetilo debe estar en el 0.135 por ciento (0.1 por ciento final), incluyendo los controles sin compuesto.

4. Con un sistema de manejo de líquidos RapidPlate 96/384 (Zymark), se remueven 100 microlitros del compuesto titulado de cada pozo de la placa de titulación preparada en el paso 3 anterior, y se agregan a la placa de adsorción de virus (paso 2 anterior).

5. Se incuban a aproximadamente 37°C, con CO_2 al 5 por ciento durante 72 horas.

Día 5

1. Con un sistema de manejo de líquidos RapidPlate 96/384 (Zymark), se reducen los sobrenadantes hasta 50 microlitros, y se agregan 50 microlitros de Gal-Screen reconstituido de acuerdo con el protocolo recomendado por el fabricante.

2. Se mezclan las placas vigorosamente sobre un agitador de plataforma.

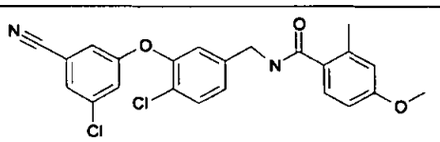
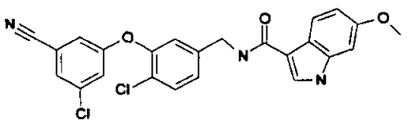
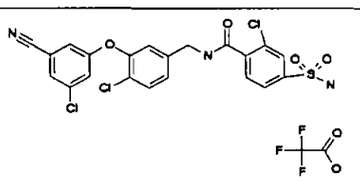
3. Se leen las placas en un luminómetro Topcount (Packard) a 1 s/pozo.

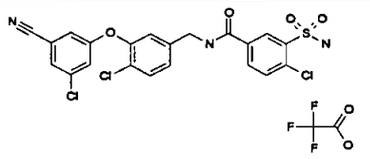
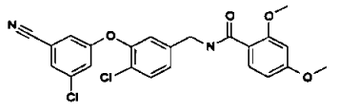
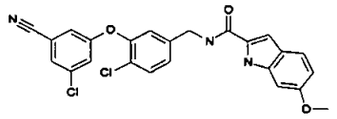
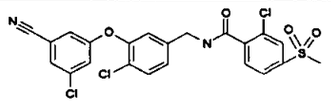
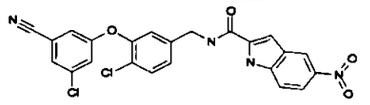
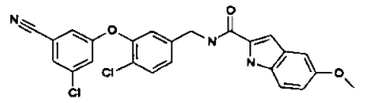
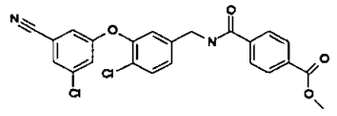
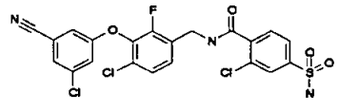
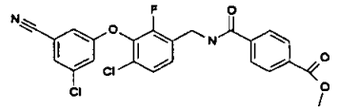
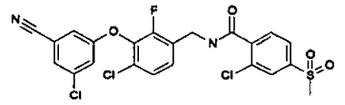
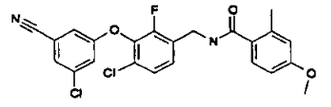
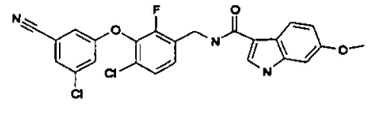
G. Análisis de Datos

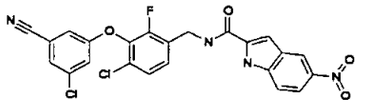
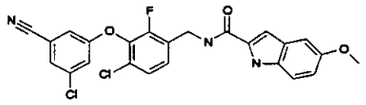
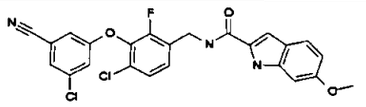
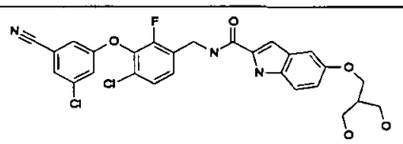
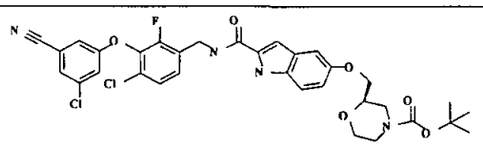
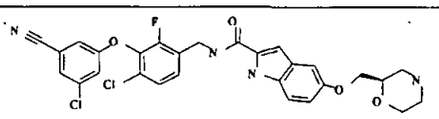
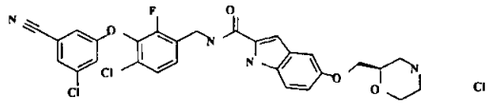
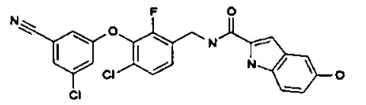
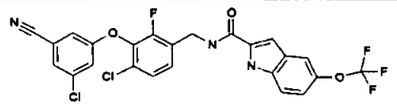
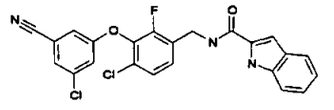
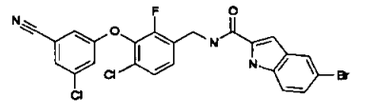
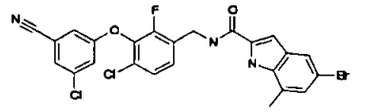
Los datos brutos se transforman en porcentaje del control mediante la siguiente fórmula: (señal bruta en cada pozo / señal bruta promedio para los dos controles sin compuesto en la misma fila) * 100. Se grafica el porcentaje del control contra la concentración del compuesto utilizando cualquiera de los programas Robsage o Robofit (GSK). El modelo por omisión es Y = Vmax*1 - (x^n / (K^n + x^n)), sin embargo, se puede utilizar cualquier otro modelo que dé una estimación razonable de la IC_{50} ("K" en la fórmula).

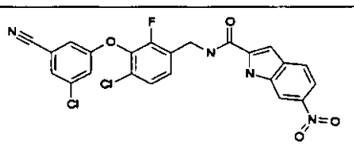
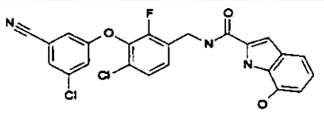
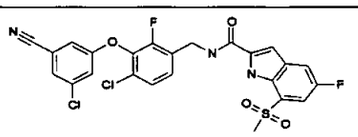
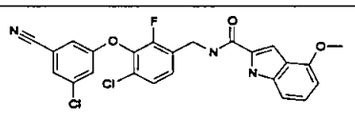
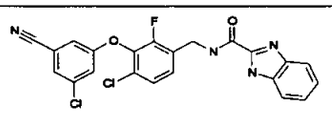
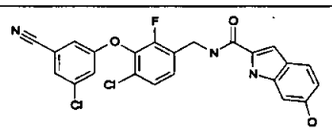
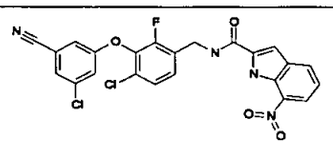
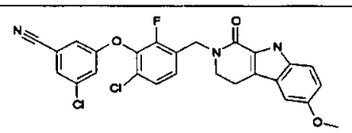
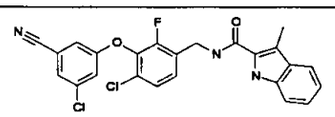
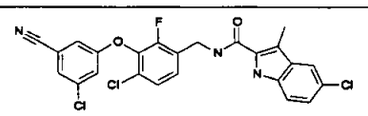
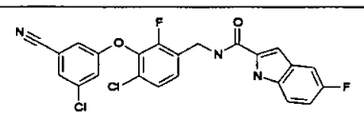
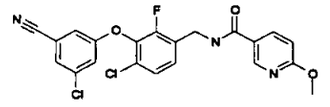
La Tabla 1 proporciona los datos con respecto a la actividad de ciertos compuestos de la presente invención contra VIH de tipo silvestre (WTRVA) y varios mutantes resistentes, incluyendo K103N, V106A, e Y181C.

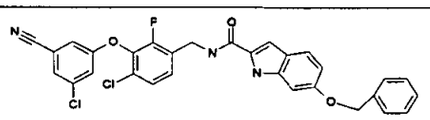
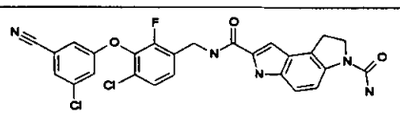
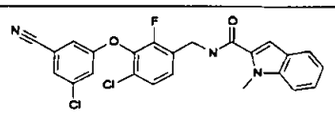
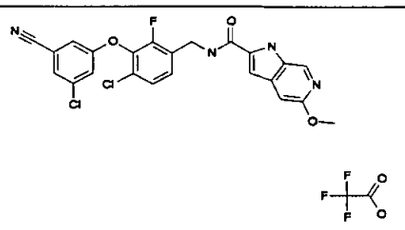
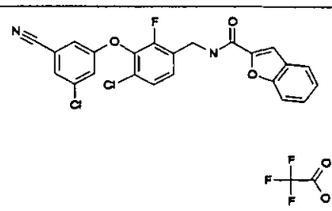
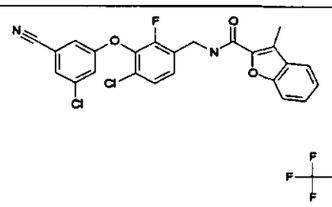
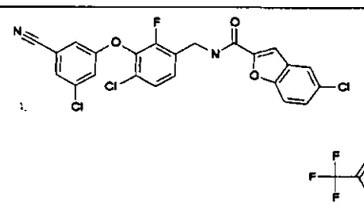
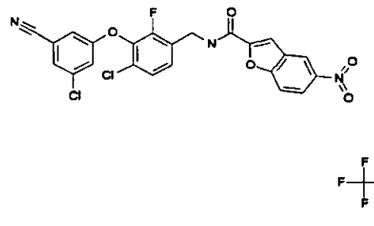
TABLA 1

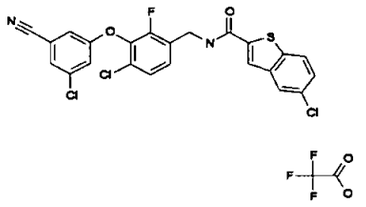
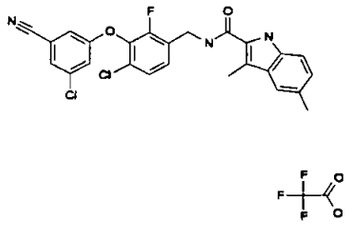
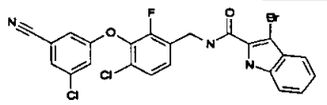
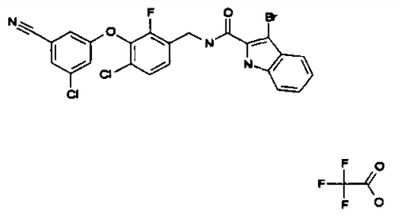
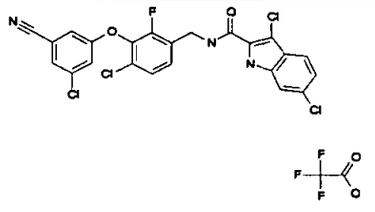
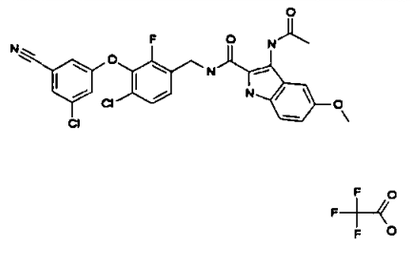
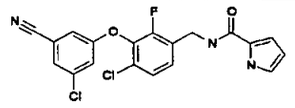
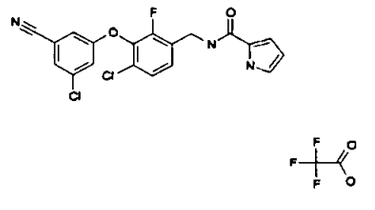
Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
2		C	C	C	C
3		C	C	C	C
4		B	C	B	C

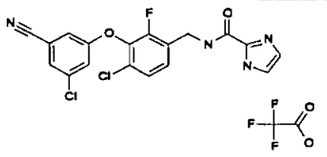
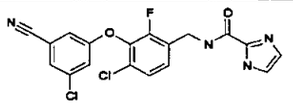
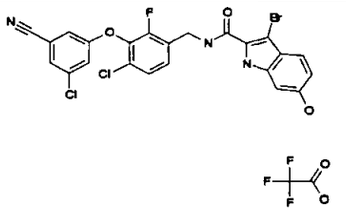
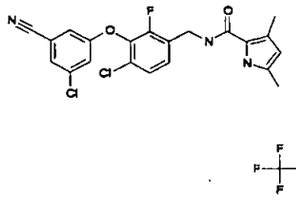
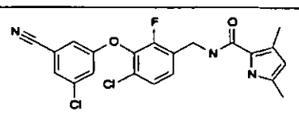
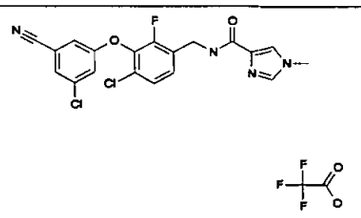
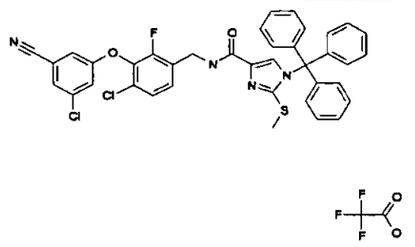
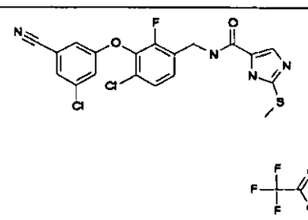
Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
5		C	C	B	C
6		C	C	B	C
7		C	C	B	C
8		C	C	B	C
9		C	C	C	C
10		C	C	B	C
11		C	C	C	C
14		B	B	B	B
15		B	C	B	C
16		B	B	B	B
17		B	B	B	B
18		C	C	B	C

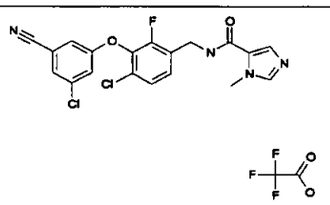
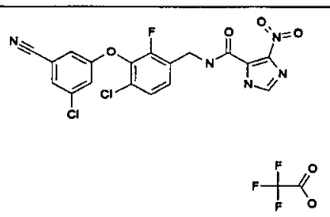
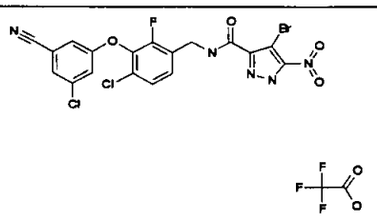
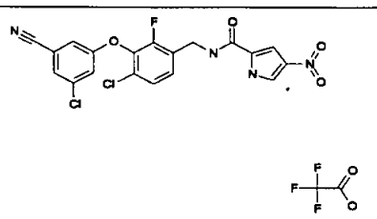
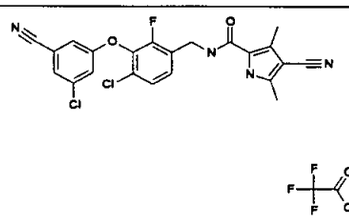
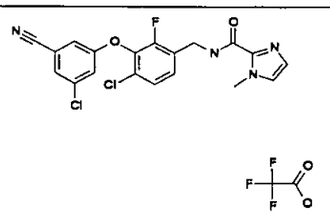
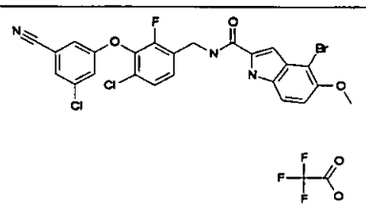
Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
19		B	B	A	B
20		B	B	B	B
21		B	B	B	B
22		A	B	A	A
23		B	B	B	B
24		A	B	A	B
25		A	B	A	A
26		A	B	A	A
27		B	B	B	B
28		B	B	A	B
29		B	B	B	B
30		B	C	B	C

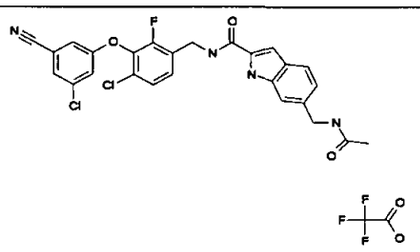
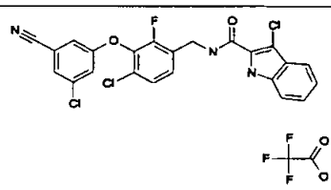
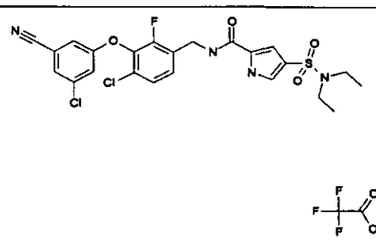
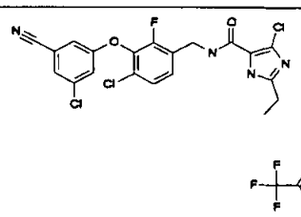
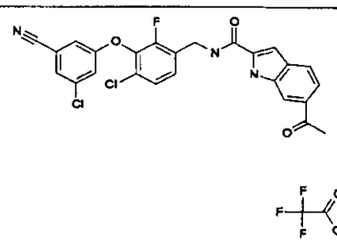
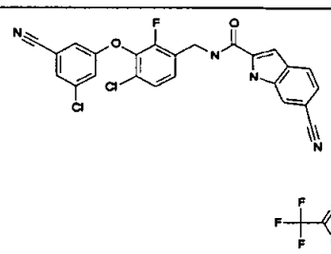
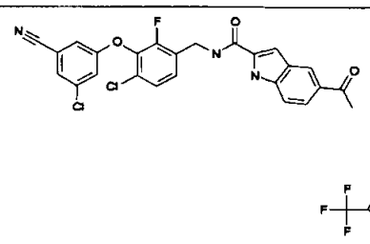
Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
31		B	B	B	B
32		B	C	B	B
33		B	C	B	B
34		B	B	A	B
35		B	B	A	B
36		A	A	A	A
37		B	C	B	C
38		B	B	B	B
39		B	B	A	B
40		B	B	B	B
41		B	C	B	B
42		C	C	B	C

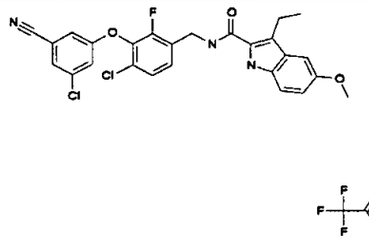
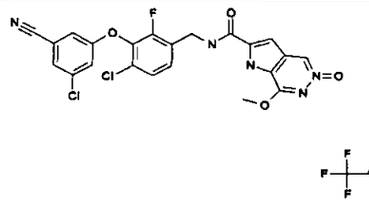
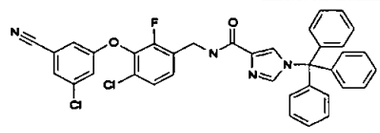
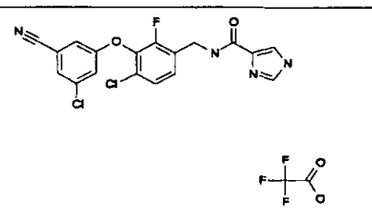
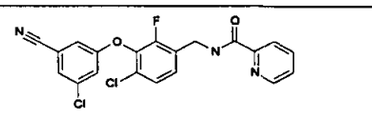
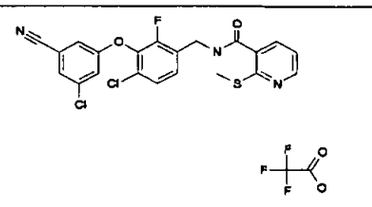
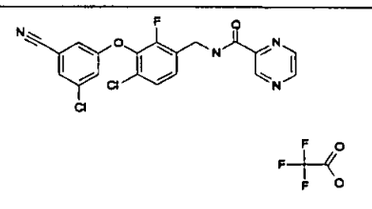
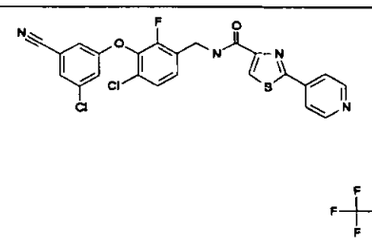
Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
43		B	C	B	C
44		A	B	A	B
45		C	C	B	C
46		B	B	A	B
47		B	C	B	B
48		B	B	B	B
49		C	C	C	C
50		B	C	B	C

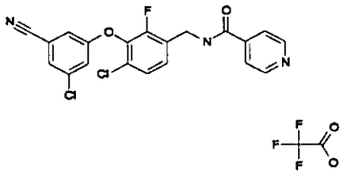
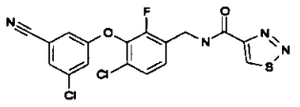
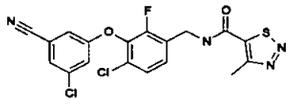
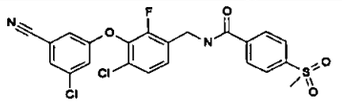
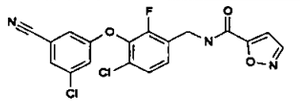
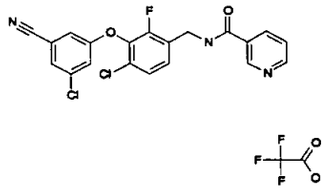
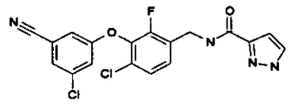
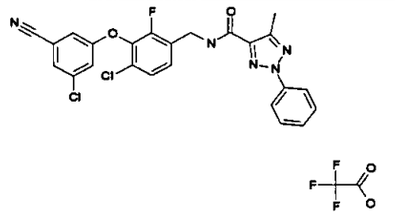
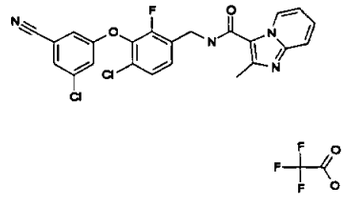
Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
51		C	C	C	C
52		B	B	B	B
53		B	B	B	B
54		A	A	A	A
55		B	B	B	B
56		C	C	B	C
57		A	B	A	A
58		A	A	A	A

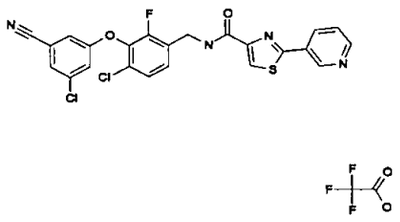
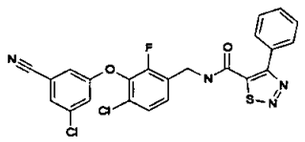
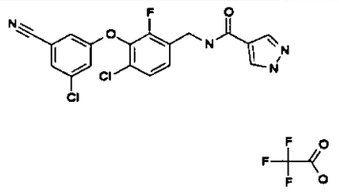
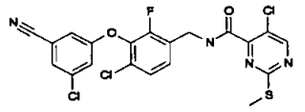
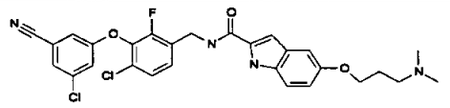
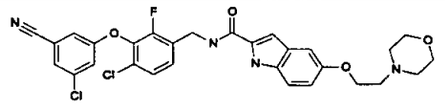
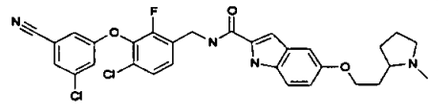
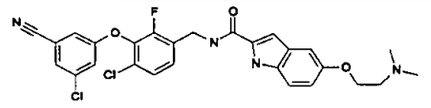
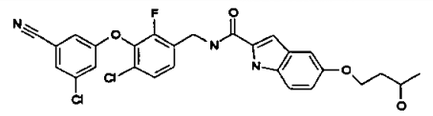
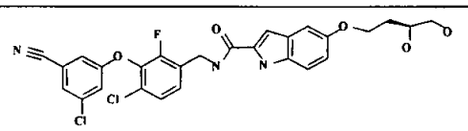
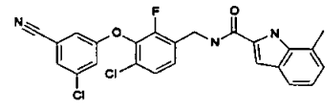
Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
59		A	A	A	A
60		A	B	A	A
61		A	A	A	A
62		A	A	A	A
63		A	A	A	A
64		B	B	B	B
65		B	B	B	B
66		B	B	B	B

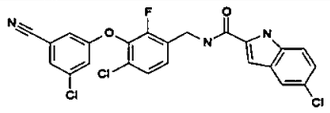
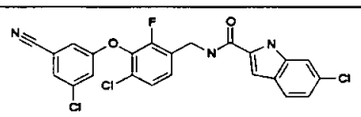
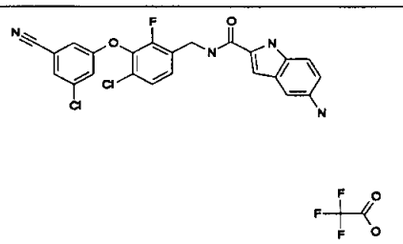
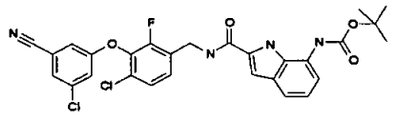
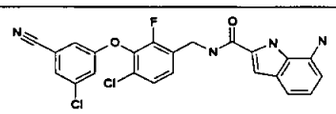
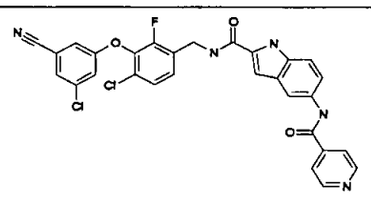
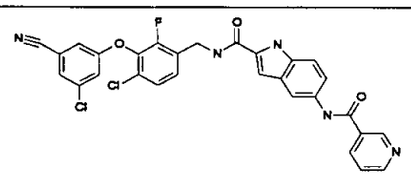
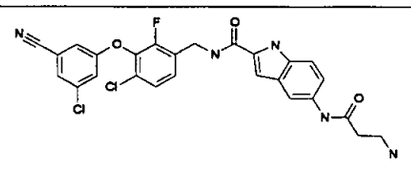
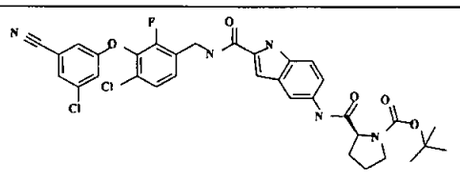
Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
67		B	C	B	C
68		A	A	A	A
69		B	B	B	B
70		A	B	A	A
71		A	A	A	A
72		B	C	B	B
73		B	B	B	B

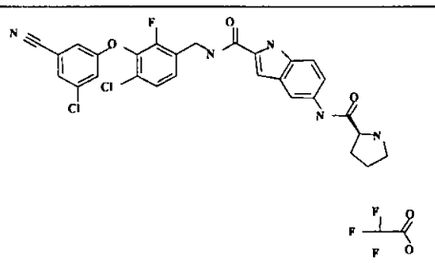
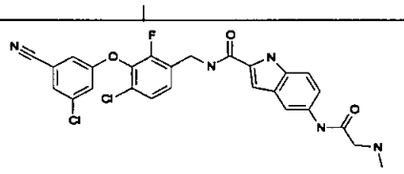
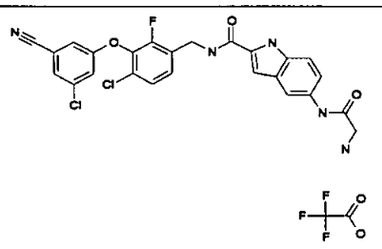
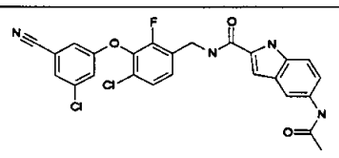
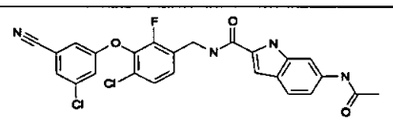
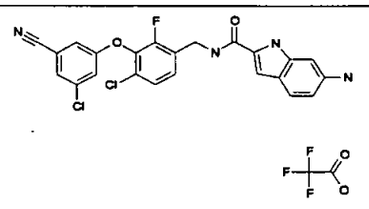
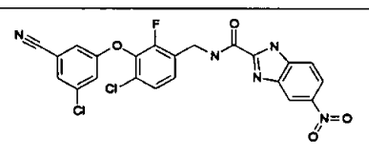
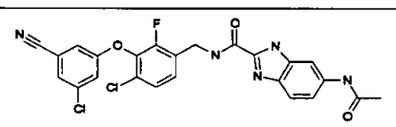
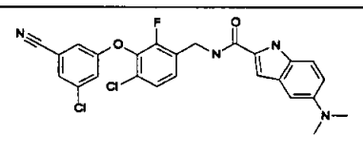
Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
74		A	A	A	A
75		A	A	A	B
76		B	C	B	B
77		A	A	A	A
78		A	B	A	B
79		A	B	A	A
80		A	B	A	A

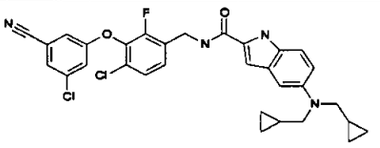
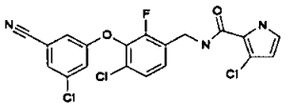
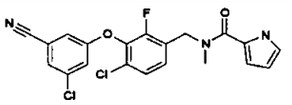
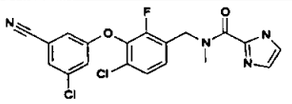
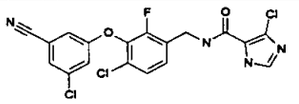
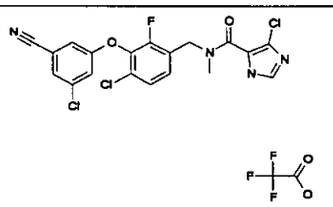
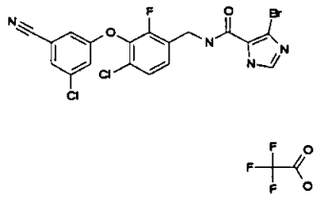
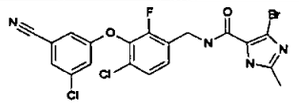
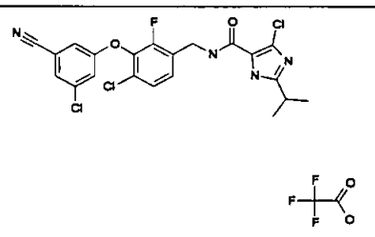
Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
81		A	B	B	B
82		C	C	B	C
83		C	C	C	C
84		B	B	A	B
85		B	B	A	B
86		B	C	B	B
87		B	C	A	B
88		B	B	B	B

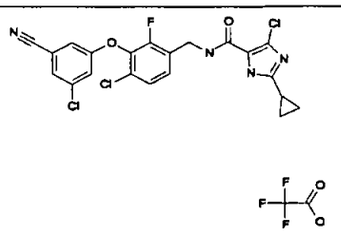
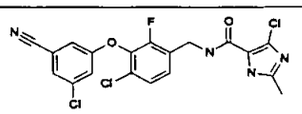
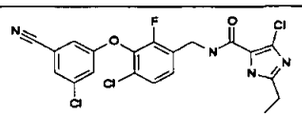
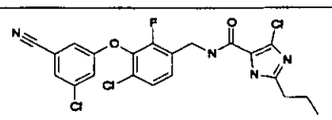
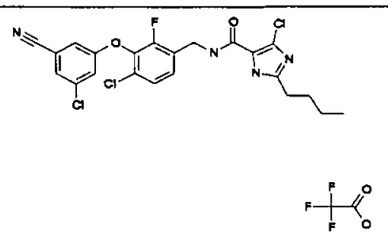
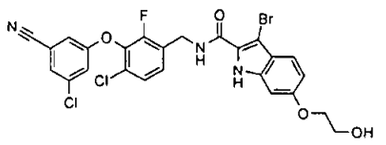
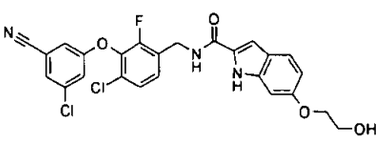
Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
89		B	B	B	B
90		B	C	A	B
91		B	B	A	B
92		B	B	B	B
93		B	B	B	B
94		B	C	B	B
95		B	C	B	B
96		C	C	B	C
97		B	C	A	B

Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
98		B	B	A	B
99		C	C	C	C
100		B	B	A	B
101		C	C	B	C
102		A	B	A	A
103		A	B	A	A
104		A	B	A	A
105		A	B	A	A
106		A	B	A	A
107		A	A	A	A
108		B	B	B	B

Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
109		B	B	B	B
110		B	B	B	B
111		A	B	A	A
112		B	C	B	C
113		A	B	A	B
114		A	B	A	A
115		A	B	A	A
116		A	B	A	B
117		B	B	A	B

Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
118		A	B	A	B
119		A	B	A	B
120		A	B	A	B
121		A	B	A	A
122		A	A	A	A
123		A	B	A	A
124		B	B	B	B
125		A	B	A	A
126		B	B	A	B

Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
127		B	B	B	B
128		A	A	A	A
129		A	A	A	A
130		A	B	A	A
131		A	A	A	A
132		A	B	A	A
133		A	A	A	A
134		A	A	A	A
135		A	A	A	A

Ej.	Estructura	K103N	V106A	WTRVA	Y181C
136		A	A	A	A
137		A	A	A	A
138		A	A	A	A
139		A	A	A	A
140		A	B	A	A
141		A	A	A	A
142		A	A	A	A

*"A" indica un nivel de actividad de menos de 10 nM.

"B" indica un nivel de actividad de entre 10 nM y 1 μM.

"C" indica un nivel de actividad mayor de 1 μM.

Los compuestos de la presente invención demuestran una actividad anti-HIV en el intervalo de IC_{50} de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 50 μM. En un aspecto de la invención, los

compuestos de la presente invención tienen una actividad anti-HIV en el intervalo de hasta aproximadamente 10 nM. En otro aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención tienen una actividad anti-HIV en el intervalo de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 1 μM. En otro aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención tienen una actividad anti-HIV en el intervalo de más de 1 μM.

Los compuestos de los Ejemplos Números 128, 131, 133, 143, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 156, 157, 158, 159, 204, 230A, 230B, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 239, 240, 241, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 286, 290, 291, 293, 299, 300, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 317, 319, 327, 329, 362, 363, 366, 373, 375,377,378 y 383 demostraron valores IC50 de menos de 10 nM contra K103N, V106A, WTRVA, Y181C, e Y188L en el ensayo de células HeLa.

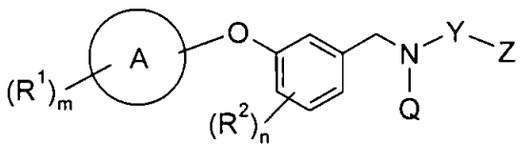
Los compuestos de los Ejemplos Números 254, 368, y 369 demostraron valores IC50 de menos de 10 nM contra K103N, V106A, WTRVA, Y181C, y valores IC50 en el intervalo de 10 nM a 1 μM contra Y188L en el ensayo de células HeLa.

Los compuestos de prueba se emplearon en forma libre, de sal, o solvatada.

Aunque en la presente se ilustran y se describen con detalle las modalidades específicas de la presente invención, la invención no está limitada a las mismas. Las descripciones detalladas anteriores se proporcionan como ejemplos de la presente invención, y no deben interpretarse para constituir limitación alguna de la invención. Las modificaciones serán obvias para los expertos en la materia, y se pretende que todas las modificaciones que no se aparten del espíritu de la invención se incluyan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde m es 1, 2, 3 o 4;

n es 1, 2, 3 o 4;

cada R^1 es independientemente halógeno, –CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$, o $-N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$ o $-N(R^5)_2$;

A es arilo de 5 a 12 átomos de carbono o heterociclo de 5 a 12 átomos de carbono;

Q es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es $-C(O)-$, $–S(O)_2-$, o $-S(O)-$;

Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono, R^3Het, o R^3Ar, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3-C_{12}$ Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$,

$-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$; o Z está enlazado con Q para formar un heterociclo de 4 a 14 átomos de carbono junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y con el que están unidos, y están opcionalmente sustituidos con $-C(O)OR^5$ o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, oxo, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^3 es alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

Het es heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(O)N(R^5)_2$, $-R^3S(O)_2R^5$, o halógeno; y

Ar es arilo de 4 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 2.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 2.

4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, -

$C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es –C(O)–, Q es hidrógeno, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es –C(O)–, Q es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

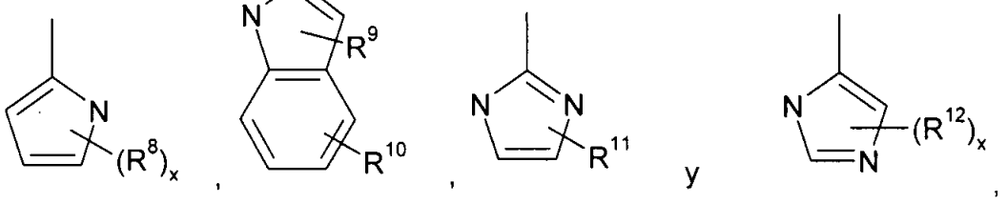
7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 2 y cada R^2 es halógeno.

8. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la

reivindicación 1, en donde m es 2, y un R^1 es halógeno y un R^1 es –CN.

9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 2, n es 2, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

10. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z se selecciona a partir del grupo que consiste en:



en donde x es 1, 2 ó 3;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, $N(R^{15})_2$, OR^{15}, SR^{15}, $C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)OR^{15}$, CF_3, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o –CN, en donde cada alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})C(O)R^{13}N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, o $-R^{13}N(R^{15})C(O)R^{15}$;

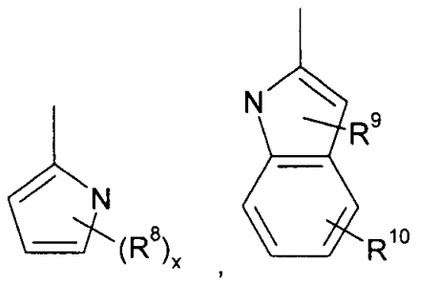
R^{13} es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^{11} es hidrógeno o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, $N(R^{15})_2$, OR^{15}, SR^{15}, $C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)OR^{15}$, o $-N(O)_2$., en donde cada alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

11. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es –C(O)-, y Z se selecciona a partir del grupo que consiste en:



y

en donde x es 1 ó 2;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o -CN;

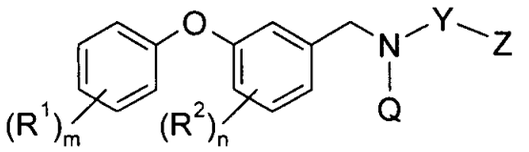
R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)OR^{15}$, o $-N(O)_2$; y

cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

12. Un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde m es 1, 2, 3 o 4;

n es 1, 2, 3 o 4;

cada R^1 es independientemente halógeno, –CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$, o $-N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$ o $-N(R^5)_2$;

Q es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es $-C(O)-$, $–S(O)_2--$, o $-S(O)-$;

Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono, R^3Het, o R^3Ar, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$; o Z está enlazado con Q para formar un heterociclo de 4 a 14 átomos de carbono junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y con el que están unidos, y están opcionalmente sustituidos con $-C(O)OR^5$ o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, oxo, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^3 es alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

Het es heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(O)N(R^5)R(^5)_2$, $-R^3S(O)_2R^5$, o halógeno; y

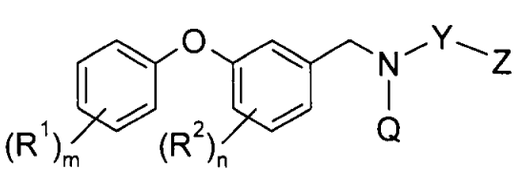
Ar es arilo de 4 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la

reivindicación 12, en donde Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

14. Un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 12, en donde Y es –C(O)–, Q es hidrógeno, y Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$.

15. Un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde m es 1, 2, ó 3;

n es 1, 2, ó 3;

cada R^1 es independientemente halógeno, –CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8

átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, o $-N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente halógeno; -CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-R^3CN$, $-R^3N(R^5)_2$, o $-N(R^5)_2$;

Q es hidrógeno;

Y es -C(O)-;

Z es arilo de 4 a 12 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono, R^3Het, o R^3Ar, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxi-alquilo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C_3$-C_{12} Het, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OR^3HetC(O)R^5$, $-OCF_3$, $-S(O)_2R^5$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3OR^5$; $-N(R^5)C(O)R^3N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, $-OR^3N(R^5)_2$, $-R^3Het$, $-R^3N(R^5)_2$, $-R^3N(R^5)C(O)R^5$, $-OR^3SR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(R^5)_3$, $-R^3C(O)OR^5$, $-R^3C(O)N(R^5)_2$, o $-N(R^5)S(O)_2R^5$; o Z está enlazado con Q para formar un heterociclo de 4 a 14 átomos de carbono junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y con el que están unidos, y están opcionalmente sustituidos con $-C(O)OR^5$, oxo, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, oxo, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de

carbono;

R^3 es alquinileno de 2 a 10 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

Het es heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $C(O)N(R^5)_2$, $R^3S(O)_2R^5$, o halógeno; y

Ar es arilo de 4 a 12 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 15, en donde m es 2, n es 2, cada R^1 es independientemente halógeno, –CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^5$, $-R^3CN$, $-R^3N(R^5)_2$, o $-N(R^5)_2$;

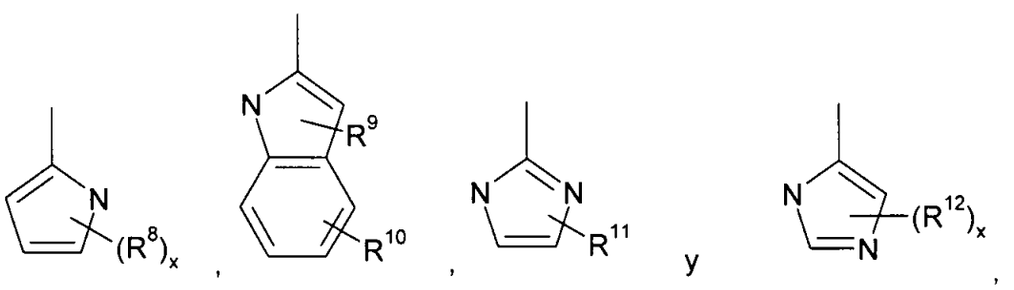
cada R^2 es independientemente halógeno; -CN, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono; $-R^3N(R^5)_2$, o $-N(R^5)_2$;

Z es heterociclo de 3 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, C_4-C_{12} Ar, $-SR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-OCF_3$, $-OR^3R^5$, $-N(R^5)C(O)R^3R^5$, o $-C(O)R^5$;

R^3 es alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, halo-alquilo, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono.

17. Un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 15 en donde Z se selecciona a partir del grupo que consiste en:



en donde x es 1, 2 ó 3;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o –CN, en donde cada alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})C(O)R^{13}N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, o $-R^{13}N(R^{15})C(O)R^{15}$;

R^{13} es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono;

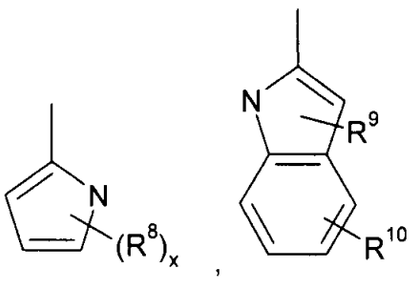
cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo

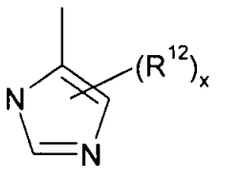
de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^{11} es hidrógeno o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo, hidroxi-alquilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-S(O)_2N(R^{15})_2$, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, o $-N(O)_2$., en donde cada alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

18. Un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 15, en donde Y es –C(O)-, y Z se selecciona a partir del grupo que consiste en:



, y


en donde x es 1 ó 2;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o -CN;

R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo, hidroxi-alquilo,

cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-S(O)_2NR^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)OR^{15}$, o $-N(O)_2$; y

cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterociclo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

19. Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en:

3-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etenil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2,5-dicloro-3-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-propil-fenil)-oxi]-2-

fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(ciclopropil-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-metil-etenil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-metil-etil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

3-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida;

2-amino-4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-*N*-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-*N*-({4,5-dibromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-bromo-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-bromo-N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-*N*-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-*N*-({4-bromo-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

N-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-(hidroxi-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(2-propen-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-cloro-*N*-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etil-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-{[3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]metil}-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-cloro-*N*-{[3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-(difluoro-metil)-2-fluoro-fenil]metil}-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-etenil-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-4-ciclopropil-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-metil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-etenil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-ciclopropil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(4-ciano-6-etil-2-piridinil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(trifluoro-metil)-

fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(E)-2-ciano-etenil]-fenil}-oxi)-2-fluoro-fenil]metil}-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

N-({3-[(3-bromo-5-ciano-fenil)-oxi]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-metil)-4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-5-ciano-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-metil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(2,5-dicloro-3-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-ciclopropil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-ciano-5-etinil-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-ciano-5-[(dimetil-amino)-metil]-fenil}oxi)-2-fluoro-fenil]metil}-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(1-propin-1-il)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-{[4-cloro-3-({3-cloro-5-[(3R)-3-hidroxi-1-butin-1-il]fenil}oxi)-2-fluoro-fenil]metil}-1H-imidazol-5-

carboxamida;

2-amino-4-cloro-*N*-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1H-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-*N*-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(etil-amino)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-cloro-N-({4-cloro-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-2-(metil-amino)-1H-imidazol-5-carboxamida;

2-amino-4-cloro-N-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(metiloxi)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1H-imidazol-5-carboxamida;

3-({6-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-6,7-dihidro-1*H*-purin-1-il)-metil]-fenil}oxi)-5-(2-propen-1-il)-benzonitrilo;

4-bromo-*N*-[(4-cloro-3-{[3-ciano-5-(difluoro-metil)-fenil]-oxi}-2-fluoro-fenil)-metil]-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

4-bromo-*N*-({4-bromo-3-[(3-cloro-5-ciano-fenil)-oxi]-2-fluoro-fenil}-metil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19.

21. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, en la forma de una tableta, cápsula, líquido, o suspensión.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para utilizarse en terapia médica.

24. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la fabricación de un medicamento

para utilizarse en el tratamiento de infecciones virales y condiciones asociadas.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la infección viral es una infección por VIH.

26. Un método para el tratamiento de infecciones virales en un ser humano, el cual comprende administrar a este ser humano, una cantidad antiviral efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la infección viral es una infección por VIH.

28. Un método para el tratamiento de una infección viral en un ser humano, el cual comprende administrar a este ser humano, una cantidad antiviral efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, y cuando menos un agente terapéutico adicional seleccionado a partir del grupo que consiste en zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavidina, adefovir, adefovir, dipivoxil, nevirapina, delavirdina, efavirenz, TMC-278, TMC-125, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, palinavir, lasinavir, atazanavir, tipranavir, enfuvirtida, T-1249, L-870,810, raltegravir, vicriviroc, y maraviroc.

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-11-19-609
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PCT/US2008/065865

Casilla No. VIII (ii) DECLARACION: FACULTAD PARA SOLICITAR Y QUE SE OTORGUE UNA PATENTE

La declaración debe ajustarse a la redacción estandarizada prevista en la Sección 212; ver las Notas a las Casillas Nos. VIII, VIII(i) a (v) (en general) y las Notas específicas a la Casilla No. VIII(ii). Si no se usa esta casilla, esta hoja no debe incluirse en la solicitud.

Declaración en cuanto a la facultad del solicitante, en la fecha de radicación internacional, a solicitar y que se le otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51*bis*.1(a)(ii), en un caso donde la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no es apropiada:

en relación con la solicitud internacional No. PCT/US2008/065865
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION está facultada para solicitar y que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:

Un traspaso de

Andrew James Peat, c/o GlaxoSmithKline, Departamento de Propiedad Intelectual Corporativo, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, a SmithKline Beecham Corporation fechado el 20 de junio de 2008;

Paul Richard Scbahar, c/o GlaxoSmithKline, Departamento de Propiedad Intelectual Corporativo, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, a SmithKline Beecham Corporation fechado el 14 de junio de 2008;

Michael Yougman, c/o GlaxoSmithKline, Departamento de Propiedad Intelectual Corporativo, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, a SmithKline Beecham Corporation fechado el 20 de junio de 2008;

Pck Yoke Chong, c/o GlaxoSmithKline, Departamento de Propiedad Intelectual Corporativo, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, a SmithKline Beecham Corporation fechado el 20 de junio de 2008;

Huichang Zhang, c/o GlaxoSmithKline, Departamento de Propiedad Intelectual Corporativo, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, a SmithKline Beecham Corporation fechado el 20 de junio de 2008;

Traspaso registrado el 25 de junio de 2008 en Reel/Frame 21145/0390

☐ Esta declaración continúa en la página siguiente, "Continuación de la Casilla No. VIII(ii)".

Formato PCT/RO/101 (hoja de declaración (ii)) (Marzo de 2001: reimpreso Enero de 2003) Ver Notas al formato de solicitud

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 19 de noviembre de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT
The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/US2008/065865

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

Andrew James Peat, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to SmithKline Beecham Corporation dated June 20, 2008;

Paul Richard Sebahar, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to SmithKline Beecham Corporation dated June 14, 2008;

Michael Youngman, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to SmithKline Beecham Corporation dated June 20, 2008;

Pek Yoke Chong, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to SmithKline Beecham Corporation dated June 20, 2008; and

Huichang Zhang, c/o GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, to SmithKline Beecham Corporation dated June 20, 2008.

Assignment recorded on June 25, 2008 at Reel/Frame 21145/0390

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-140797- -00000-0000

Fecha: 2009-12-09 16:19:52 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 708

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☑ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐