15

PCT

INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-23922

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: AMIDAS HETEROCICLÍCAS Y SUS MÉTODOS DE USO

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 26 de Febrero de 2010

Cumple Título
31-03-2010
NO Exam

P2010/000019

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK MOUR

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-023922- -00000-0000
Fecha: 2010-03-01 14:42:59 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL!
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2010/000019**

SOLICITUD DE:

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

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: ASTRAZENECA AB
Dirección: S-SE-151 85 Södertälje
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: Suecia
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

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

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.376.996
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/050756 Fecha Agosto 29, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/027746 Fecha Marzo 05, 2009

(6) **Título (54)** **AMIDAS HETEROCÍCLICAS Y SUS MÉTODOS DE USO** (Folio 320)

Clasificación Internacional (51) C07D 213/30, C07D 213/40, C07D 213/73, C07D 233/61, C07D 401/12, C07D 413/12, C07D 417/12, C07D 417/14, C07D 473/00, C07D 513/04, A61K 31/40, A61K 31/41, A61K 31/435, A61K31/4427, A61P 35/00

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

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Agosto 31, 2007	60/969.364
US	Marzo 14, 2008	61/036.658

(9) **Comprobante de pago No.** 10- **Fecha** 26 Febrero de 2010

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-074.694.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/GB2008/050756

1. Leslie DAKIN,
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

2. Benjamin FAUBER,
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

3. Alexander HIRD,
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Británica

4. James JANETKA,
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

5. Daniel, John RUSSELL,
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

6. Qibin SU,
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China

7. Bin YANG,
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China

8. XiaoLan ZHENG,
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 15,802
FECHA : FEBRERO 26 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-023922- -00000-0000
Fecha: 2010-03-01 14:42:59 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 316

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175524543	26/02/2010	832,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 15,951
FECHA : MARZO 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-023922- -00000-0000
Fecha: 2010-03-01 14:42:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
[redacted] OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173524554	01/03/2010	14,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	14,000.00
		TOTAL : $	14,000.00

SON: CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

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

6

Apostilla adjunta:

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054

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

7

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm **6. the** 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp: **10. Signature:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olart
J. Ian Raisbec
Ana María Frie
Juan Guillermo Mour
Natalia Castr

Zayde Chahí
Simón Salina
Alexander Agudel
Camilo A. Rodrígue
Lina Mosquer
Catalina Barbastefan

Of Couns
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncalean

Power of Attorney

The undersigned,

AstraZeneca AB

domiciled in

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: **Anders Burén**
Authorized Signatory

Date/Fecha: 24 OCTOBER 2007

City,Country/Ciudad,País: SÖDERTÄLJE

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BURÉE

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that
ANDERS BURÉN
duly authorized to sign for
ASTRAZENECA AB
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26
Crowns Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

Anders Buren
Authorized Signatory

9

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):
Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)
SEAL (optional)

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

10

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 – Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (Ilegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que

AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.

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

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:

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

12

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4070
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053

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

93

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm **6. the** 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp: **10. Signature:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se

14

Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: **556011-7482**

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

Anna-Karin Östin

Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm

hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26

Crowns Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

15

11926

The Ministry for Foreign Affairs in Stockholm, hereby certifies that

Mr. Anna-Karin Östh

Swedish Companies Registration Office, Sundsvall

has issued and signed the foregoing attestation in ~~his~~ her official capacity

For Stockholm this 17th day of August

Kr 90/- PAID 2007

Agneta Fodelius

Agneta Fodelius

SIGNATURE OF Agneta Fodelius Lund

AND STAMP OF : Sec. MFA

SIGNATURE : Mohamed Hussein

DATE : 20-08-07

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 March 2009 (05.03.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/027746 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 213/30 (2006.01)	*C07D 473/00* (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)	*C07D 513/04* (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01)	*A61K 31/40* (2006.01)
C07D 233/61 (2006.01)	*A61K 31/41* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	*A61K 31/435* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)	*A61K 31/4427* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)	

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/050756

(22) International Filing Date: 29 August 2008 (29.08.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/969,364	31 August 2007 (31.08.2007)	US
61/036,658	14 March 2008 (14.03.2008)	US

(71) Applicant *(for all designated States except MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant *(for MG only)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **DAKIN, Leslie** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **FAUBER, Benjamin** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **HIRD, Alexander** [GB/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **JANETKA, James** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **RUSSELL, Daniel, John** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **SU, Qibin** [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **YANG, Bin** [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **ZHENG, XiaoLan** [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

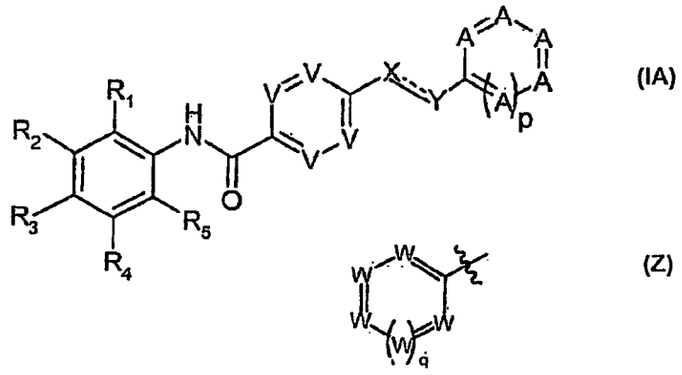
(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; Astrazeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(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, ST, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: HETEROCYCLIC AMIDES USEFUL FOR THE TREATMENT OF CANCER AND PSORIASIS



(57) Abstract: The present disclosure relates to heterocyclic amide compounds, which are useful for inhibiting the Hedgehog pathway, and their use in treating a disease or medical condition mediated alone or in part by Hedgehog pathway inhibition. Also disclosed are methods for manufacture of these compounds, pharmaceutical compositions including these compounds, and use of these compounds in the manufacture of medicaments for treating such diseases and medical conditions in a subject. Formula (IA) with the provisio that either R_2or R_3 is (Z).

WO 2009/027746 A1

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).

Published:
— *with international search report*

HETEROCYCLIC AMIDES USEFUL FOR THE TREATMENT OF CANCER AND PSORIAIS

RELATED APPLICATIONS

This application claims priority under 35 U.S.C. § 119(e) to U.S. Provisional Application Nos. 60/969,364 filed on August 31, 2007 and 61/036,658, filed on March 14, 2008; the entire contents of each of which is hereby expressly incorporated by reference in their entireties.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The Hedgehog pathway (HH pathway) is a well-studied pathway affecting numerous biological processes, such as embryogenesis, where the pathway is activated and mediates patterning of the embryo, cell differentiation and proliferation. This pathway has been conserved throughout evolution, and components of the pathway have been identified in many species including sea urchins, worms, flies, and mammals. Much of the current understanding about the HH pathway has come from studies in Drosophila. The human genome contains three hedgehog genes: Sonic (SHH), Indian (IHH) and Desert (DHH). Sonic Hedgehog is the most widely expressed of the three genes, and studies have shown that this gene plays a role in many aspects of embryogenesis.

The Sonic gene codes for the SHH protein ligand. All hedgehog proteins are secreted from the cell and bind to their common 12-pass transmembrane protein, PTCH1, whose function is to inhibit a 7-pass GPCR-like membrane protein called Smoothened (SMO). The binding of SHH to PTCH1 relieves the inhibition on SMO, allowing translocation of SMO to the membrane followed by subsequent initiation of a signal transduction pathway (Varjosalo et al., J. Cell Sci. 120:3-6 (2007)). Recently, it has been shown that the localization of SMO to the membrane occurs specifically in the cilia of mammalian cells (Caspary et al., Dev. Cell 12:767-778 (2007)). Moreover, mutations in intraflagellar transport proteins result in dysfunctional SHH signaling and lead to developmental deformities analogous to those observed with SHH mutations. After the HH pathway is activated, a complex series of interactions downstream of SMO ultimately leads to the processing and translocation of the GLI transcription factors to the nucleus, where they act as transcriptional regulators. In vertebrates, there are three GLI genes (GLI1, GLI2, and GLI3) which are members of the zinc finger transcription factor family. GLI1 and GLI2 act primarily as transcriptional activators,

while GLI3 functions as a transcriptional repressor. The GLI2 gene is constitutively expressed and is believed to be the primary target for activation by SMO. In the presence of SHH ligand and activation of SMO, the GLI2 protein becomes stabilized and functions to up-regulate a number of genes identified as targets of the HH pathway, including GLI1, PTCH, BCL2, c-myc and IGF2. Of these genes, studies have indicated that GLI1 appears to be the most reliable biological endpoint for measuring activation of the HH pathway.

One of the difficulties in targeting the HH pathway is the incomplete understanding of the signal transduction pathway and the lack of identification of positive pathway regulators. Cyclopamine is a well-established natural product antagonist of the HH pathway, which has been proven to be a valuable tool to modulate the HH pathway. Cyclopamine has been shown to directly bind to SMO and inhibit its activation, leading to downregulation of the pathway both in vitro and in vivo (Chen et al., Cancer Sci. 98:68-76 (2007); Mukherjee et al., Cancer Bio & Therapy 5:674-683 (2006)).

Recently, the linkage of the Hedgehog pathway to diseases, such as cancer, has been established. Activating mutations in either PTCH or SMO have been associated with basal cell carcinoma, medulloblastoma, and rhabdomyosarcoma. In addition, upregulation of the pathway, as measured by overexpression of SHH or upregulation of GLI1 expression, has been associated with solid tumors including prostate, pancreas, upper digestive tract tumors and small cell lung cancer (Bak et al., Pharmacogenomica 4:411-429 (2003)). In addition, several transgenic or knockout/knock-in models have been developed by overexpression of pathway components in specific tissues or tissue specific knockout that lead to tumor formation in mice. For example, overexpression of constitutively active SMO in the mammary gland leads to increased proliferation, altered differentiation and ductal dysplasia (Moraes et al., Development 134:1231-1242 (2007)). Mice heterozygous for PTCH form basal cell carcinoma when exposed to UV light (Aszterbaum et al. Nat. Med. 5:1285-1291 (1999)), and tissue specific overexpression of SHH in the pancreas leads to abnormal tubule structures that mimic human pancreatic cancer (Thayer et al., Nature 425:851-856 (2003)). In addition, several studies have reported expression of HH signaling components in human tumor tissues including, but not limited to, prostate, pancreas, ovarian, melanoma, breast, colon, lung, esophagus, stomach, biliary, hepatocellular and multiple myeloma.

The tumor microenvironment is a very important aspect of tumorogenesis, but it is unclear as to how growth factor signaling pathways influence the tumor microenvironment. These pathways may function in an autocrine manner, where the ligands are produced by the

tumor cells and thus activate the signaling pathways within the tumor cell. However, during normal development, the HH pathway is thought to function in a paracrine manner where the reactive stromal cells produce the growth factors and send signals back to the developing tumor (Fan et al., Endocrinology 145:3961-3970 (2004).

In addition to effects on proliferation and differentiation, the HH pathway is also implicated in the process of angiogenesis, which results in the growth of new blood vessels from existing vasculature and remodeling smaller vessels into larger ones. All of these effects help to promote growth and survival of the tumor (Klagsbrun and D'Amore, Annu. Rev. Physiol. 53:217-239 (1991); Cherington et al., Adv. Cancer Res. 79:1-38 (2000)).

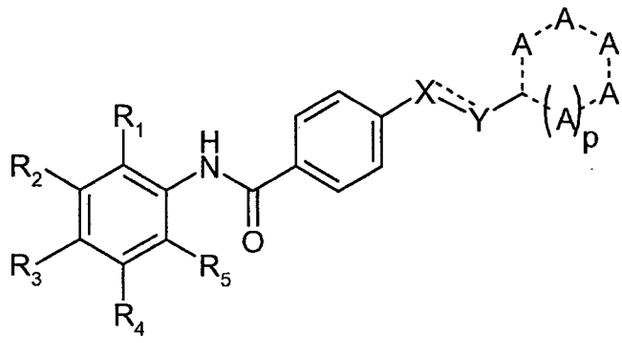
In addition, the HH pathway may play a role in the developing field of cancer stem cells. Stem cells are slowly replicating cells that have the ability to give rise to exact replicates of themselves, as well as a heterogeneous population of progeny cells. In the stem cell model of cancer, a rare subpopulation of cells have the ability to self-renew, yielding another malignant stem cell as well as non-tumorigenic cancer cells, thus increasing the heterogeneous cell population of the tumor. Recent studies have demonstrated in leukemia and several solid tumors including brain, prostate, pancreatic, colon and breast, that a small proportion of cancer cells have the capacity to proliferate extensively and form new heterogenous tumors in vivo (Clarke et al. Cancer Res. 66:9339-9344 (2006). For example, in the pancreas, these cancer stem cells have also been reported to have a higher level of GLI expression (Li et al., Cancer Res. 67:1030-1037 (2007)). Compounds effectively inhibiting the Hedgehog pathway could thus be useful in decreasing cancer stem cell proliferation or differentiation activity.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, novel compounds are provided that are potent inhibitors and effectors of the Hedgehog pathway, and therefore possess the ability to prevent gene transcription effected by the GLI proteins. This inhibitory ability results in preventing or reducing cell differentiation, proliferation, and/or affecting stromal microenvironment modulation. The disclosed compounds are useful for treating diseases and medical conditions mediated alone or in part by Hedgehog pathway inhibition, and thus possess anti-proliferative (such as anti-cancer) activity. Such activity is useful in treating subjects having a PTCH loss-of function phenotype, a SMO gain-of-function phenotype or a Hedgehog gain-of-function phenotype.

21

One aspect of the invention provides a compound of formula IA



IA

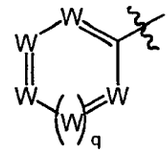
wherein

---- represents a single bond or a double bond;

<u>----</u> represents a single bond, a double bond, a triple bond, or when X or Y is a direct bond <u>----</u> represents the absence of a bond;

R_1, R_2, R_3, and R_4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl, aminoC_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, hydroxy, sulfonyl, sulfide, and thio,

with the proviso that either R_2 or R_3 is Z;



Z

each W is independently selected from the group consisting of CR_{10}, NR_{10}, N, O, and S, where R_{10} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl, or

two adjacent W atoms can be taken together with their R_{10} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, C_{3-8}cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

q is 0 or 1, where

if q is 0 and two adjacent W atoms taken together with their R_{10} substituents form a bicycle selected from the group consisting of benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, and oxazolopyridyl, then at least one A is N,

if q is 1, two W are N, and two adjacent W atoms taken together with their R_{10} substituents form a quinoxalinyl, then at least one A is N, and

if q is 1 and each W is CR_{10}, then two adjacent W atoms are taken together with their R_{10} substituents to form a second ring selected from the group consisting of a 5- or 6-membered heteroaryl and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

R_5 is selected from the group consisting of alkyl, haloC_{1-6}alkyl, and halogen;

R_6, R_7, R_8 and R_9 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkyl, amino, C_{3-8}cycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, sulfide, sulfonyl, and sulfonamido;

when joined by a single bond, X and Y are each independently selected from the group consisting of O, S, SO_2, NR_{11}, and $CR_{11}R_{12}$, or one of X and Y can be a direct bond,

when joined by a double bond, X and Y are each independently CR_{11}, and

when joined by a triple bond, X and Y are each C;

each R_{11} and R_{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, amino, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, and sulfide;

each A is selected from the group consisting of CR_{13}, $CR_{13}R_{13}$, NR_{13}, N, O, and S;

each R_{13} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyamino, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylamino, amidino, amido, amino, aminoC_{1-6}alkylamino, aryl, aryloxy, carboxamido, C_{3-8}cycloalkyl, C_{3-8}cycloalkylC_{1-6}alkoxy, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclyl, heterocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclylC_{1-6}alkoxy, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

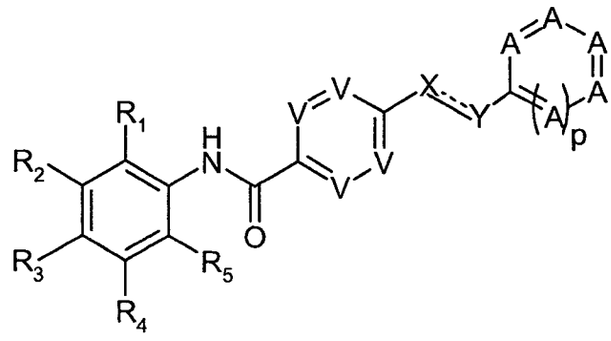
p is 0 or 1, where

if p is 0, then two adjacent A atoms can be taken together with their R_{13} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, 6-membered heteroaryl and 6-membered heterocyclyl, and

if p is 1, then two adjacent A atoms can be taken together with their R_{13} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, 5- or 6-membered heteroaryl and 5- or 6-membered heterocyclyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, the invention provides a compound of formula II

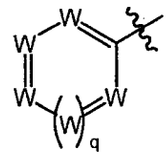


II

wherein

R_1, R_2, R_3, and R_4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl, aminoC_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, hydroxy, sulfonyl, sulfide, and thio,

with the proviso that either R_2 or R_3 is Z;



Z

each W is independently selected from the group consisting of CR_{10}, NR_{10}, N, O, and S, where R_{10} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl, or

two adjacent W atoms can be taken together with their R_{10} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, C_{3-8}cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

q is 0 or 1, where

if q is 0 and two adjacent W atoms taken together with their R_{10} substituents form a bicycle selected from the group consisting of benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, and oxazolopyridyl, then at least one A is N,

if q is 1, two W are N, and two adjacent W atoms taken together with their R_{10} substituents form a quinoxalinyl, then at least one A is N, and

if q is 1 and each W is CR_{10}, then two adjacent W atoms are taken together with their R_{10} substituents to form a second ring selected from the group consisting of a 5- or 6-membered heteroaryl and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

R_5 is selected from the group consisting of alkyl, haloC_{1-6}alkyl, and halogen;

when joined by a single bond, X and Y are each independently selected from the group consisting of O, S, SO_2, NR_{11}, and $CR_{11}R_{12}$, or one of X and Y can be a direct bond,

when joined by a double bond, X and Y are each independently CR_{11}, and

when joined by a triple bond, X and Y are each C;

each R_{11} and R_{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, amino, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, and sulfide;

each A is selected from the group consisting of CR_{13}, NR_{13}, N, O, and S;

each R_{13} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

each V is independently selected from the group consisting of CR_{14} and N;

each R_{14} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

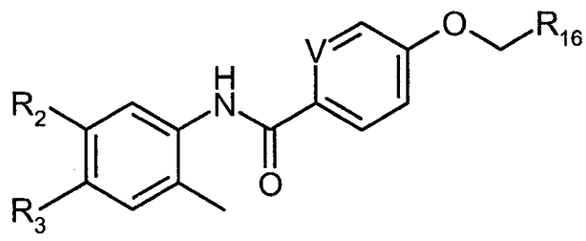
p is 0 or 1, where

if p is 0, then two adjacent A atoms can be taken together with their R_{13} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, 6-membered heteroaryl and 6-membered heterocyclyl; and

if p is 1, then two adjacent A atoms can be taken together with their R_{13} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, 5- or 6-membered heteroaryl and 5- or 6-membered heterocyclyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An additional aspect of the invention provides a compound of formula III



III

wherein

V is N or CH;

R_2 is selected from the group consisting of pyrazolyl, imidazolyl, benzoimidazol, thiazolyl, pyridyl, triazolyl, purinyl, and quinoxalinyl, wherein R_2 is optionally substituted with one or more R_{15};

R_{15} may be selected from the group consisting of alkyl, nitro, aryl, heteroaryl wherein R_{15} may be optionally substituted with halo, alkyl, alkoxy, alkylthio, aryl, and heteroaryl;

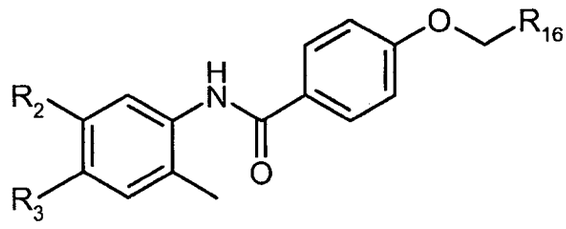
R_3 is selected from the group consisting of hydrogen and alkyl;

R_{16} is selected from the group consisting of aryl and heterocyclyl wherein R_{16} is optionally substituted with R_{17}; and

R_{17} is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkoxy, alkylthio, wherein R_{17} is optionally substituted with aryl or heteroaryl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In yet another aspect, the invention provides a compound of formula IV



IV

wherein

R_2 is selected from the group consisting of thiazol-2-yl, quinoxalin-2-yl, phenyl, benzothiazol-2-yl, 7H-purin-6-yl, 6-aminopyridazin-3-yl, 6-amino-2-pyridyl, 5-nitro-1H-benzoimidazol-2-yl, 5-methyl-3H-imidazol-4-yl, 5-methyl-1H-imidazol-4-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-ethoxycarbonyl-4-methyl-thiazol-2-yl, 5-aminopyrazin-2-yl, 5-amino-2-pyridyl, 5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]thiazol-2-yl, 5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-yl, 5-(trifluoromethyl)-2H-pyrazol-3-yl, 5-

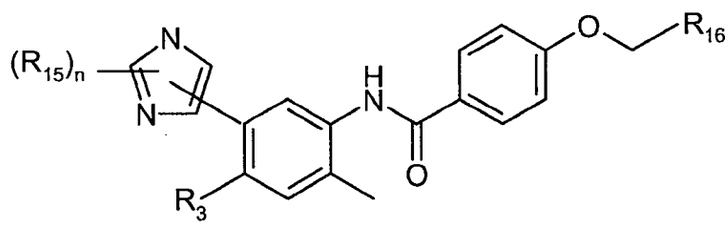
(pyrazol-1-ylmethyl)thiazol-2-yl, 5-(morpholinomethyl)thiazol-2-yl, 5-(hydroxymethyl)-1-methyl-imidazol-4-yl, 4-thiazol-2-yl-1H-imidazol-2-yl, 4-thia-1,6-diazabicyclo[3.3.0]octa-2,5,7-trien-7-yl, 4-tert-butyl-1H-imidazol-2-yl, 4-pyridyl, 4-phenyl-1H-imidazol-2-yl, 4-methyl-3H-imidazol-2-yl, 4-methyl-1H-imidazol-2-yl, 4-ethyl-1H-imidazol-2-yl, 4-cyclopropyl-1H-imidazol-2-yl, 4,5-dimethyl-1,2,4-triazol-3-yl, 4-(trifluoromethyl)-3H-imidazol-2-yl, 4-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-2-yl, 4-(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)-1H-imidazol-2-yl, 4-(3-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl, 3-pyridyl, 3-methylimidazol-4-yl, 2-pyridyl, 2-methylpyrazol-3-yl, 2-methyl-1H-imidazol-4-yl, 2,4-dimethylthiazol-5-yl, 2,3-dimethylimidazol-4-yl, 1-methylpyrazol-4-yl, 1-methylimidazol-4-yl, 1-methylimidazol-2-yl, 1-methyl-5-(methylaminomethyl)imidazol-4-yl, 1-isobutylpyrazol-4-yl, 1H-triazol-4-yl, 1H-imidazol-4-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-benzoimidazol-2-yl, 1-[(3-bromo-2-pyridyl)methyl]imidazol-2-yl, 1,5-dimethylimidazol-2-yl, 1,4-dimethylimidazol-2-yl, 1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl, 1,2-dimethylimidazol-4-yl;

R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, and 1H-benzoimidazol-2-yl; and

R_{16} is selected from the group consisting of 2-cyanophenyl, 2-methoxyphenyl, 3,4-dimethoxy-2-pyridyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 3-cyanophenyl, 3-methoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methylsulfonylphenyl, 6-chlorobenzo[1,3]dioxol-5-yl, 2-(trifluoromethyl)phenyl, 3-(2-morpholinoethoxy)phenyl, 4-(hydroxymethyl)phenyl, and 2-pyridyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, the invention provides a compound of formula V



V

wherein

n is 0, 1, 2, or 3;

R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, and alkyl;

R_{15} is selected from the group consisting of halogen, hydroxyl, alkyl, alkoxyl, alkoxycarbonyl, sulfinyl, sulfonyl, cyano, cycloalkyl, aryl or a heterocyclyl wherein each R_{15} is optionally substituted with hydroxyl, halogen, amino, nitro, alkyl, sulfonyl, cyano, alkoxyl or heterocyclyl;

R_{16} is selected from the group consisting of aryl and heterocyclyl wherein R_{16} is optionally substituted with R_{17}; and

R_{17} is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkoxy, alkylthio, wherein R_{17} is optionally substituted with aryl or heteroaryl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an additional aspect the invention provides a pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds described herein, formulated together with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

Another aspect of the invention pertains to a method for inhibiting the Hedgehog pathway comprising administering to a subject, *e.g.*, a subject in need thereof, a therapeutically effective amount of one or more of the compounds described herein, or a pharmaceutical composition described herein, such that the Hedgehog pathway is inhibited.

In another aspect, the invention provides a method of reducing cell proliferation, differentiation and/or affecting stromal microenvironment modulation comprising administering to a subject, *e.g.*, a subject in need thereof, a therapeutically effective amount of one or more of the compounds described herein, or a pharmaceutical composition described herein, thereby reducing cell proliferation, differentiation and/or affecting stromal microenvironment modulation in the subject.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present disclosure relates to heterocyclic amide compounds, which are useful for inhibiting the Hedgehog pathway, and their use in treating a disease or medical condition mediated alone or in part by Hedgehog pathway inhibition. Also disclosed are methods for manufacture of these compounds, pharmaceutical compositions including these compounds, and use of these compounds in the manufacture of medicaments for treating such diseases and medical conditions in a subject.

It is to be understood that both the foregoing general description and the following detailed description are exemplary and explanatory only and are not restrictive of the

invention as claimed. Moreover, the present invention, including compounds, methods, and pharmaceutical compositions will be described with reference to the following definitions that, for convenience, are set forth below:

Unless otherwise specified, the chemical groups refer to their unsubstituted and substituted forms.

The term "aldehyde" or "formyl" as used herein refers to the radical -CHO.

The term "alkenyl" as used herein refers to an unsaturated straight or branched hydrocarbon having at least one carbon-carbon double bond, such as a straight or branched group of 2-12, 2-10, or 2-6 carbon atoms, referred to herein as C_2-C_{12}alkenyl, C_2-C_{10}alkenyl, and C_2-C_6alkenyl, respectively. Exemplary alkenyl groups include, but are not limited to, vinyl, allyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, 2-ethylhexenyl, 2-propyl-2-butenyl, 4-(2-methyl-3-butene)-pentenyl, etc.

The term "alkoxy" as used herein refers to an alkyl group attached to an oxygen (-O-alkyl-). Exemplary alkoxy groups include, but are not limited to, groups with an alkyl, alkenyl or alkynyl group of 1-12, 1-8, or 1-6 carbon atoms, referred to herein as C_1-C_{12}alkoxy, C_1-C_8alkoxy, and C_1-C_6alkoxy, respectively. Exemplary alkoxy groups include, but are not limited to methoxy, ethoxy, etc. Similarly, exemplary "alkenoxy" groups include, but are not limited to vinyloxy, allyloxy, butenoxy, etc.

The term "alkyl" as used herein refers to a saturated straight or branched hydrocarbon, such as a straight or branched group of 1-12, 1-10, or 1-6 carbon atoms, referred to herein as C_1-C_{12}alkyl, C_1-C_{10}alkyl, and C_1-C_6alkyl, respectively. Exemplary alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-methyl-1-propyl, 2-methyl-2-propyl, 2-methyl-1-butyl, 3-methyl-1-butyl, 2-methyl-3-butyl, 2,2-dimethyl-1-propyl, 2-methyl-1-pentyl, 3-methyl-1-pentyl, 4-methyl-1-pentyl, 2-methyl-2-pentyl, 3-methyl-2-pentyl, 4-methyl-2-pentyl, 2,2-dimethyl-1-butyl, 3,3-dimethyl-1-butyl, 2-ethyl-1-butyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, etc.

Alkyl groups can optionally be substituted with or interrupted by at least one group selected from the group consisting of alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, amide, amino, aryl, arylalkyl, carbamate, carboxy, cyano, cycloalkyl, ester, ether, formyl, halogen, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyl, ketone, nitro, sulfide, sulfonamide, and sulfonyl.

The term "alkynyl" as used herein refers to an unsaturated straight or branched hydrocarbon having at least one carbon-carbon triple bond, such as a straight or branched

group of 2-12, 2-8, or 2-6 carbon atoms, referred to herein as C_2-C_{12}alkynyl, C_2-C_8alkynyl, and C_2-C_6alkynyl, respectively. Exemplary alkynyl groups include, but are not limited to, ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, methylpropynyl, 4-methyl-1-butynyl, 4-propyl-2-pentynyl, and 4-butyl-2-hexynyl, etc.

The term "amide" or "amido" as used herein refers to a radical of the form $-R_aC(O)N(R_b)-$, $-R_aC(O)N(R_b)R_c-$, or $-C(O)NR_bR_c$, wherein R_b and R_c are each independently selected from the group consisting of alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, amide, amino, aryl, arylalkyl, carbamate, carboxy, cyano, cycloalkyl, ester, ether, formyl, halogen, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydrogen, hydroxyl, ketone, and nitro. The amide can be attached to another group through the carbon, the nitrogen, R_b, R_c, or R_a. The amide also may be cyclic, for example R_b and R_c, R_a and R_b, or R_a and R_c may be joined to form a 3- to 12-membered ring, such as a 3- to 10-membered ring or a 5- to 6-membered ring. The term "carboxamido" refers to the structure $-C(O)NR_bR_c$.

The term "amidino" as used herein refers to a radical of the form -C(=NR)NR'R'' where R, R', and R'' can each independently be selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, amide, aryl, arylalkyl, cyano, cycloalkyl, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyl,ketone and nitro.

The term "amine" or "amino" as used herein refers to a radical of the form $-NR_dR_e$, $-N(R_d)R_e-$, or $-R_eN(R_d)R_f-$ where R_d, R_e, and R_f are independently selected from the group consisting of alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, amide, amino, aryl, arylalkyl, carbamate, cycloalkyl, ester, ether, formyl, halogen, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydrogen, hydroxyl, ketone, and nitro. The amino can be attached to the parent molecular group through the nitrogen, R_d, R_e or R_f. The amino also may be cyclic, for example any two of Rd, Re or Rf may be joined together or with the N to form a 3- to 12-membered ring, *e.g.*, morpholino or piperidinyl. The term amino also includes the corresponding quaternary ammonium salt of any amino group, *e.g.*, -[N(Rd)(Re)(Rf)]+. Exemplary amino groups include aminoalkyl groups, wherein at least one of R_d, R_e, or R_f is an alkyl group. In specific embodiments, the amino group is a C_{1-6}alkylamino group.

The term "aryl" as used herein refers to a mono-, bi-, or other multi-carbocyclic, aromatic ring system. The aryl group can optionally be fused to one or more rings selected from the group consisting of aryls, cycloalkyls, and heterocyclyls. The aryl groups of this invention can be substituted with groups selected from the group consisting of alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, amide, amino, aryl, arylalkyl, carbamate, carboxy, cyano, cycloalkyl, ester,

ether, formyl, halogen, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyl, ketone, nitro, sulfide, sulfonamide, and sulfonyl. Exemplary aryl groups include, but are not limited to, phenyl, tolyl, anthracenyl, fluorenyl, indenyl, azulenyl, and naphthyl, as well as benzo-fused carbocyclic moieties such as 5,6,7,8-tetrahydronaphthyl.

The term "arylalkyl" as used herein refers to an aryl group having at least one alkyl substituent, *e.g.* -aryl-alkyl-. Exemplary arylalkyl groups include, but are not limited to, arylalkyls having a monocyclic aromatic ring system, wherein the ring comprises 6 carbon atoms. For example, "phenylalkyl" includes phenylC_4alkyl, benzyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, etc.

The term "carbamate" as used herein refers to a radical of the form -R_gOC(O)N(R_h)-, -R_gOC(O)N(R_h)R_i-, or -OC(O)N$R_h$$R_i$, wherein R_g, R_h and R_i are each independently selected from the group consisting of alkoxy, aryloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, amide, amino, aryl, arylalkyl, carbamate, carboxy, cyano, cycloalkyl, ester, ether, formyl, halogen, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyl, ketone, nitro, sulfide, sulfonyl, and sulfonamide. Exemplary carbamates include, but are not limited to, arylcarbamates or heteroaryl carbamates, *e.g.*, wherein at least one of R_g, R_h and R_i are independently selected from the group consisting of aryl or heteroaryl, such as phenyl and pyridinyl.

The term "carbonyl" as used herein refers to the radical -C(O)-.

The term "carboxamido" as used herein refers to the radical -C(O)NRR', where R and R' may be the same or different. R and R' may be selected from the group consisting of, for example, alkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, formyl, haloalkyl, heteroaryl and heterocyclyl.

The term "carboxy" as used herein refers to the radical -COOH or its corresponding salts, *e.g.* –COONa, etc.

The term "cyano" as used herein refers to the radical -CN.

The term "cycloalkoxy" as used herein refers to a cycloalkyl group attached to an oxygen.

The term "cycloalkyl" as used herein refers to a monovalent saturated or unsaturated cyclic, bicyclic, or bridged bicyclic hydrocarbon group of 3-12, 3-8, 4-8, or 4-6 carbons, referred to herein, *e.g.*, as "C_{4-8}cycloalkyl," derived from a cycloalkane. Exemplary cycloalkyl groups include, but are not limited to, cyclohexanes, cyclohexenes, cyclopentanes, cyclopentenes, cyclobutanes and cyclopropanes. Cycloalkyl groups may be substituted with alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, amide, amino, aryl, arylalkyl, carbamate, carboxy, cyano, cycloalkyl, ester, ether, formyl, halogen, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyl, ketone,

nitro, sulfide, sulfonamide, and sulfonyl. Cycloalkyl groups can be fused to other cycloalkyl, aryl, or heterocyclyl groups.

The term "ether" refers to a radical having the structure -R_lO-R_m-, where R_l and R_m can independently be alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or ether. The ether can be attached to the parent molecular group through R_l or R_m. Exemplary ethers include, but are not limited to, alkoxyalkyl and alkoxyaryl groups. Ether also includes polyethers, *e.g.*, where one or both of R_l and R_m are ethers.

The terms "halo" or "halogen" or "Hal" as used herein refer to F, Cl, Br, or I.

The term "haloalkyl" as used herein refers to an alkyl group substituted with one or more halogen atoms.

The term "heteroaryl" as used herein refers to a mono-, bi-, or other multi-cyclic, aromatic ring system containing one or more heteroatoms, for example 1 to 4 heteroatoms, such as nitrogen, oxygen, and sulfur. Heteroaryls can be substituted with one or more substituents including alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, amide, amino, aryl, arylalkyl, carbamate, carboxy, cyano, cycloalkyl, ester, ether, formyl, halogen, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyl, ketone, nitro, sulfide, sulfonamide, and sulfonyl. Heteroaryls can also be fused to non-aromatic rings. Illustrative examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, pyrazyl, triazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, (1,2,3,)- and (1,2,4)-triazolyl, pyrazinyl, pyrimidilyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, furyl, phenyl, isoxazolyl, and oxazolyl. Exemplary heteroaryl groups include, but are not limited to, a monocyclic aromatic ring, wherein the ring comprises 2 to 5 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms.

The terms "heterocycle," "heterocyclyl," or "heterocyclic" as used herein refer to a saturated, partially unsaturated, or unsaturated 4-12 membered ring containing at least one heteroatom independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur. Unless otherwise specified, the heteroatom may be carbon or nitrogen linked, a -CH_2- group can optionally be replaced by a -C(O)-, and a ring sulfur atom may be optionally oxidized to form a sulfinyl or sulfonyl group. Heterocycles can be aromatic (heteroaryls) or non-aromatic. Heterocycles can be substituted with one or more substituents including alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, amide, amino, aryl, arylalkyl, carbamate, carboxy, cyano, cycloalkyl, ester, ether, formyl, halogen, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, ketone, nitro, sulfide, sulfonamide, and sulfonyl. In certain embodiments, the heterocycles are substituted with a methyl or hydroxyethyl.

Heterocycles also include bicyclic, tricyclic, and tetracyclic groups in which any of the above heterocyclic rings is fused to one or two rings independently selected from the group consisting of aryls, cycloalkyls, and heterocycles. Exemplary heterocycles include acridinyl, benzimidazolyl, benzofuryl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, biotinyl, cinnolinyl, dihydrofuryl, dihydroindolyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dithiazolyl, furyl, homopiperidinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, indolyl, isoquinolyl, isothiazolidinyl, isothiazolyl, isoxazolidinyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, pyrazolidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, pyrrolidin-2-onyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinolinyl, quinoxaloyl, tetrahydrofuryl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydropyranyl, tetrahydroquinolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, thiazolyl, thienyl, thiomorpholinyl, thiopyranyl, and triazolyl. In certain embodiments, the heterocycle is aromatic. In certain other embodiments, the heterocycle is partially or fully saturated. In particular embodiments, the heterocycle is imidazolyl.

The term "heterocyclylalkoxy" as used herein refers to a heterocyclyl attached to an alkoxy group.

The term "heterocyclyloxyalkyl" refers to a heterocyclyl attached to an oxygen (-O-), which is attached to an alkyl group.

The terms "hydroxy" and "hydroxyl" as used herein refers to the radical -OH.

The term "hydroxyalkyl" as used herein refers to a hydroxy radical attached to an alkyl group.

The term "imidazolyl," as used herein, is art-recognized and includes all isomeric forms of substituted or unsubstituted imidazolyl. For example, the term "imidazolyl" includes 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-imidazolyl, 4-imidazolyl, and 5-imidazolyl, each of which may be substituted by 1 to 3 substituents. Such substituents may include halogen, *e.g.*, F, hydroxyl, alkyl, *e.g.*, methyl, alkoxyl, alkoxycarbonyl, sulfinyl, sulfonyl, cyano, cycloalkyl, aryl or a heterocycle.

The term "nitro" as used herein refers to the radical $-NO_2$.

The term "phenyl" as used herein refers to a 6-membered carbocyclic aromatic ring. The phenyl group can also be fused to a cyclohexane or cyclopentane ring. Phenyl can be substituted with one or more substituents including alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, amide, amino, aryl, arylalkyl, carbamate, carboxy, cyano, cycloalkyl, ester, ether, formyl, halogen, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyl, ketone, nitro, sulfide, sulfonamide, and sulfonyl.

The term "sulfonamide" as used herein refers to a radical having the structure $-N(R_r)-S(O)_2-R_s-$ or $-S(O)_2-N(R_r)R_s$, where R_r, and R_s can be, for example, hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, and heterocyclyl. Exemplary sulfonamides include alkylsulfonamides (*e.g.*, where R_s is alkyl), arylsulfonamides (*e.g.*, where R_s is aryl), cycloalkyl sulfonamides (*e.g.*, where R_s is cycloalkyl), and heterocyclyl sulfonamides (*e.g.*, where R_s is heterocyclyl), etc.

The term "sulfonyl" as used herein refers to a radical having the structure R_uSO_2-, where R_u can be alkyl, aryl, cycloalkyl, and heterocyclyl, *e.g.*, alkylsulfonyl. The term "alkylsulfonyl" as used herein refers to an alkyl group attached to a sulfonyl group.

The term "sulfide" as used herein refers to the radical having the structure R_zS-, where R_z can be alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, amide, amino, aryl, arylalkyl, carbamate, carboxy, cycloalkyl, ester, ether, formyl, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, and ketone. The term "alkylsulfide" as used herein refers to an alkyl group attached to a sulfur atom. Exemplary sulfides include "thio," which as used herein refers to an -SH radical.

The term "pharmaceutically acceptable carrier" as used herein refers to any and all solvents, dispersion media, coatings, isotonic and absorption delaying agents, and the like, that are compatible with pharmaceutical administration. The use of such media and agents for pharmaceutically active substances is well known in the art. The compositions may also contain other active compounds providing supplemental, additional, or enhanced therapeutic functions.

The term "pharmaceutical composition" as used herein refers to a composition comprising at least one compound as disclosed herein formulated together with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

The term "pharmaceutically acceptable salt(s)" as used herein refers to salts of acidic or basic groups that may be present in compounds used in the present compositions. Compounds included in the present compositions that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that may be used to prepare pharmaceutically acceptable acid addition salts of such basic compounds are those that form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, including but not limited to malate, oxalate, chloride, bromide, iodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, acetate, lactate, salicylate, citrate, tartrate, oleate, tannate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucaronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate,

methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, *p*-toluenesulfonate and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)) salts. Compounds included in the present compositions that include an amino moiety may form pharmaceutically acceptable salts with various amino acids, in addition to the acids mentioned above. Compounds included in the present compositions that are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include alkali metal or alkaline earth metal salts and, particularly, calcium, magnesium, sodium, lithium, zinc, potassium, and iron salts.

The term "subject" is intended to include organisms, e.g., prokaryotes and eukaryotes, which are capable of suffering from proliferative disorders, *e.g.*, cancer, and which are mediated alone or in part by the Hedgehog pathway. Examples of subjects include mammals, e.g., humans, dogs, cows, horses, pigs, sheep, goats, cats, mice, rabbits, rats, and transgenic non-human animals. In certain embodiments, the subject is a human, e.g., a human suffering from, at risk of suffering from, or potentially capable of suffering from cancer. In certain embodiments the subject possesses a PTCH loss-of function phenotype, a SMO gain-of-function phenotype or a Hedgehog gain-of-function phenotype.

The compounds of the disclosure may contain one or more chiral centers (*e.g.*, some of which may be explicitly designated as such by the inclusion of bond orientation/designation) and/or double bonds and, therefore, exist as stereoisomers, such as geometric isomers, enantiomers or diastereomers. The term "stereoisomers" when used herein consist of all geometric isomers, enantiomers or diastereomers. These compounds may be designated by the symbols "R" or "S," depending on the configuration of substituents around the stereogenic carbon atom. The present invention encompasses various stereoisomers of these compounds and mixtures thereof. Stereoisomers include enantiomers and diastereomers. Mixtures of enantiomers or diastereomers may be designated "(±)" in nomenclature, but the skilled artisan will recognize that a structure may denote a chiral center implicitly.

Individual stereoisomers of compounds of the present invention can be prepared synthetically from commercially available starting materials that contain asymmetric or stereogenic centers, or by preparation of racemic mixtures followed by resolution methods well known to those of ordinary skill in the art. These methods of resolution are exemplified by (1) attachment of a mixture of enantiomers to a chiral auxiliary, separation of the resulting mixture of diastereomers by recrystallization or chromatography and liberation of the

optically pure product from the auxiliary, (2) salt formation employing an optically active resolving agent, or (3) direct separation of the mixture of optical enantiomers on chiral chromatographic columns. Stereoisomeric mixtures can also be resolved into their component stereoisomers by well known methods, such as chiral-phase gas chromatography, chiral-phase high performance liquid chromatography, crystallizing the compound as a chiral salt complex, or crystallizing the compound in a chiral solvent. Stereoisomers can also be obtained from stereomerically-pure intermediates, reagents, and catalysts by well known asymmetric synthetic methods.

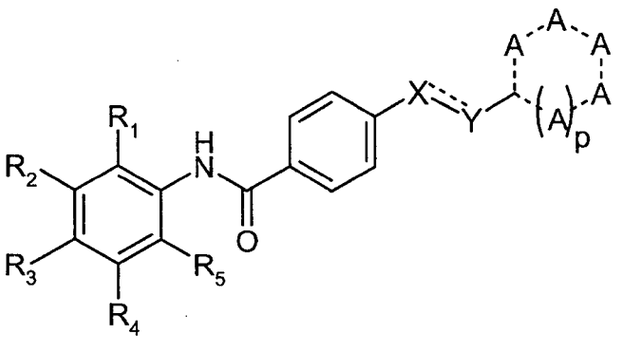
Geometric isomers can also exist in the compounds of the present invention. The present invention encompasses the various geometric isomers and mixtures thereof resulting from the arrangement of substituents around a carbon-carbon double bond or arrangement of substituents around a carbocyclic ring. Substituents around a carbon-carbon double bond are designated as being in the "*Z*" or "*E*" configuration wherein the terms "*Z*" and "*E*" are used in accordance with IUPAC standards. Unless otherwise specified, structures depicting double bonds encompass both the "*E*" and "*Z*" isomers.

Substituents around a carbon-carbon double bond alternatively can be referred to as "cis" or "trans," where "cis" represents substituents on the same side of the double bond and "trans" represents substituents on opposite sides of the double bond. The arrangement of substituents around a carbocyclic ring are designated as "cis" or "trans." The term "cis" represents substituents on the same side of the plane of the ring and the term "trans" represents substituents on opposite sides of the plane of the ring. Mixtures of compounds wherein the substituents are disposed on both the same and opposite sides of plane of the ring are designated "cis/trans."

The compounds of the invention can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. In one embodiment, the compound is amorphous. In one embodiment, the compound is a polymorph. In another embodiment, the compound is in a crystalline form.

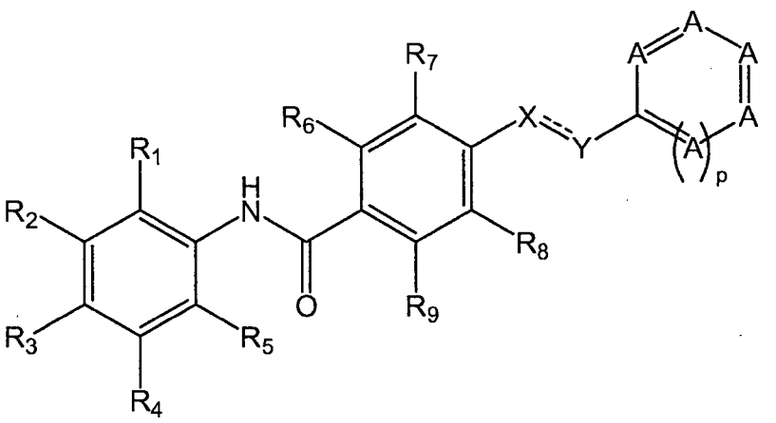
I. Compounds of the Invention

Disclosed herein are compounds of formula I or IA



IA

or



I

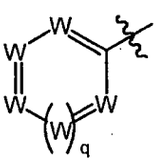
wherein

---- represents a single bond or a double bond;

---- represents a single bond, a double bond, a triple bond, or when X or Y is a direct bond ---- represents the absence of a bond;

R_1, R_2, R_3, and R_4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl, aminoC_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, hydroxy, sulfonyl, sulfide, and thio,

with the proviso that either R_2 or R_3 is Z;



Z

each W is independently selected from the group consisting of CR_{10}, NR_{10}, N, O, and S, where R_{10} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl, or

two adjacent W atoms can be taken together with their R_{10} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, C_{3-8}cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

q is 0 or 1, where

if q is 0 and two adjacent W atoms taken together with their R_{10} substituents form a bicycle selected from the group consisting of benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, and oxazolopyridyl, then at least one A is N,

if q is 1, two W are N, and two adjacent W atoms taken together with their R_{10} substituents form a quinoxalinyl, then at least one A is N, and

if q is 1 and each W is CR_{10}, then two adjacent W atoms are taken together with their R_{10} substituents to form a second ring selected from the group consisting of a 5- or 6-membered heteroaryl and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

R_5 is selected from the group consisting of alkyl, haloC_{1-6}alkyl, and halogen;

R_6, R_7, R_8 and R_9 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkyl, amino, C_{3-8}cycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, sulfide, sulfonyl, and sulfonamido;

when joined by a single bond, X and Y are each independently selected from the group consisting of O, S, SO_2, NR_{11}, and $CR_{11}R_{12}$, or one of X and Y can be a direct bond,

when joined by a double bond, X and Y are each independently CR_{11}, and

when joined by a triple bond, X and Y are each C;

each R_{11} and R_{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, amino, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, and sulfide;

each A is selected from the group consisting of CR_{13}, $CR_{13}R_{13}$, NR_{13}, N, O, and S;

each R_{13} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyamino, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylamino, amidino, amido, amino, aminoC_{1-6}alkylamino, aryl, aryloxy, carboxamido, C_{3-8}cycloalkyl, C_{3-8}cycloalkylC_{1-6}alkoxy, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclyl, heterocyclylC_{1-6}alkyl,

heterocyclylC_{1-6}alkoxy, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

p is 0 or 1, where

if p is 0, then two adjacent A atoms can be taken together with their R_{13} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, 6-membered heteroaryl and 6-membered heterocyclyl, and

if p is 1, then two adjacent A atoms can be taken together with their R_{13} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, 5- or 6-membered heteroaryl and 5- or 6-membered heterocyclyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, if R_{11} and R_{12} are each fluoro, then each of R_1, R_2, R_4, and R_5 is not fluoro.

In certain embodiments, at least one of X and Y is selected from the group consisting of O or NR_{11}, or at least one A is selected from the group consisting of NR_{13}, N, O, and S.

In another embodiment, R_{10} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}cycloalkyl, C_{1-6}perfluoroalkyl, amino, hydroxyC_{1-6}alkyl, heterocyclylC_{1-6}alkyl, and nitro. In a particular embodiment, R_{10} is C_{1-6}alkyl, C_{1-6}cycloalkyl, C_{1-6}perfluoroalkyl, or hydroxyC_{1-6}alkyl.

In one embodiment, Z is a 6,6-fused bicyclic heteroaryl having at least one N heteroatom. In another embodiment, Z is a 5,6-fused bicyclic heteroaryl having at least one N heteroatom. In a further embodiment, the compound of formula I comprises a -5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraenyl, such as N-[5-(5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy) benzamide and N-[2-methyl-5-(7H-purin-6-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide.

In one embodiment, Z is a 6-membered heteroaryl having two N heteroatoms. In another embodiment, the compound of formula I comprises pyrazinyl or a pyridizinyl. A further embodiment provides a compound of formula I selected from the group consisting of N-[5-(5-aminopyrazin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide and N-[5-(6-amino pyridazin-3-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide.

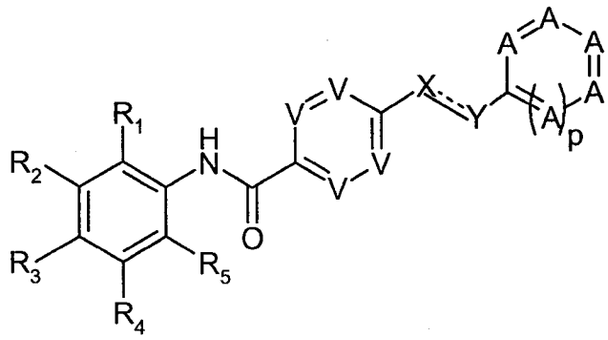
In one embodiment, Z is a 5-membered heteroaryl having at least one N heteroatom, such as an imidzolyl. In a further embodiment, the compound of formula I is selected from the group consisting of N-[5-(1H-imidazol-4-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide, N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy) benzamide and N-[2-methyl-5-(1-methylimidazol-2-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-

ylmethoxy)benzamide. Another embodiment provides a compound of formula I wherein Z is a thiazolyl, such as one selected from the group consisting of N-[2-methyl-5-[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]1,3-thiazol-2-yl]phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide, N-[2-methyl-5-[5-(pyrazol-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide, N-[2-methyl-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)1,3-thiazol-2-yl]phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide, N-(2-methyl-5-1,3-thiazol-2-yl-phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy) benzamide, and ethyl 4-methyl-2-[4-methyl-3-[[4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoyl]amino]phenyl]1,3-thiazole-5-carboxylate.

In one embodiment, R_2 is Z. In another embodiment, R_3 is Z. In one embodiment, R_1, R_2, R_3, and R_4 are each hydrogen. In one embodiment, R_5 is methyl. In another embodiment, R_6, R_7, R_8 and R_9 are each hydrogen. In a further embodiment, X is O and Y is CH_2.

In another embodiment, at least one A is N and p is 1, for example, a pyridyl. In one embodiment, at least one A is a heteroatom and p is 0.

In another embodiment, the invention relates to a compound of formula II

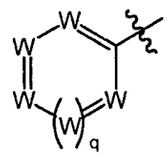


II

wherein

R_1, R_2, R_3, and R_4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl, aminoC_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, hydroxy, sulfonyl, sulfide, and thio,

with the proviso that either R_2 or R_3 is Z;



Z

each W is independently selected from the group consisting of CR_{10}, NR_{10}, N, O, and S, where R_{10} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy,

C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl, or

two adjacent W atoms can be taken together with their R_{10} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, C_{3-8}cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

q is 0 or 1, where

if q is 0 and two adjacent W atoms taken together with their R_{10} substituents form a bicycle selected from the group consisting of benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, and oxazolopyridyl, then at least one A is N,

if q is 1, two W are N, and two adjacent W atoms taken together with their R_{10} substituents form a quinoxalinyl, then at least one A is N, and

if q is 1 and each W is CR_{10}, then two adjacent W atoms are taken together with their R_{10} substituents to form a second ring selected from the group consisting of a 5- or 6-membered heteroaryl and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

R_5 is selected from the group consisting of alkyl, haloC_{1-6}alkyl, and halogen;

when joined by a single bond, X and Y are each independently selected from the group consisting of O, S, SO_2, NR_{11}, and $CR_{11}R_{12}$, or one of X and Y can be a direct bond,

when joined by a double bond, X and Y are each independently CR_{11}, and

when joined by a triple bond, X and Y are each C;

each R_{11} and R_{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, amino, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, and sulfide;

each A is selected from the group consisting of CR_{13}, NR_{13}, N, O, and S;

each R_{13} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyamino, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylamino, amidino, amido, amino, aminoC_{1-6}alkylamino, aryl, aryloxy, carboxamido, C_{3-8}cycloalkyl, C_{3-8}cycloalkylC_{1-6}alkoxy, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclyl, heterocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclylC_{1-6}alkoxy, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

each V is independently selected from the group consisting of CR_{14} and N;

each R_{14} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl,

carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

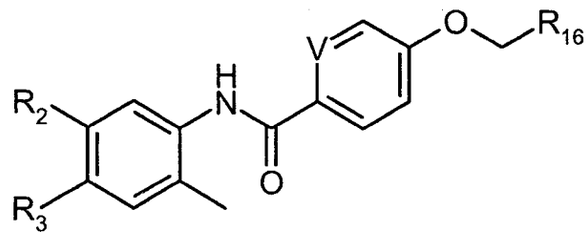
p is 0 or 1, where

if p is 0, then two adjacent A atoms can be taken together with their R_{13} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, 6-membered heteroaryl and 6-membered heterocyclyl; and

if p is 1, then two adjacent A atoms can be taken together with their R_{13} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, 5- or 6-membered heteroaryl and 5- or 6-membered heterocyclyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, if R_{11} and R_{12} are each fluoro, then each of R_1, R_2, R_4, and R_5 is not fluoro.

In further embodiments, the invention relates to a compound of formula III



III

wherein

V is N or CH, *e.g.*, N;

R_2 is selected from the group consisting of pyrazolyl, imidazolyl, benzoimidazol, thiazolyl, pyridyl, triazolyl, purinyl, and quinoxalinyl, wherein R_2 is optionally substituted with one or more R_{15};

R_{15} may be selected from the group consisting of alkyl, nitro, aryl, heteroaryl wherein R_{15} may be optionally substituted with halo, alkyl, alkoxy, alkylthio, aryl, and heteroaryl;

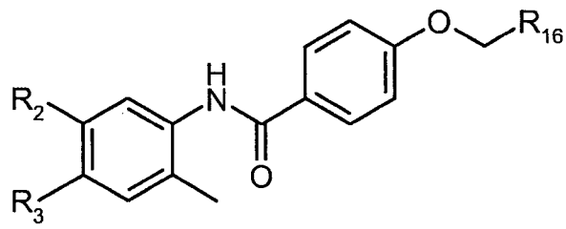
R_3 is selected from the group consisting of hydrogen and alkyl;

R_{16} is selected from the group consisting of aryl and heterocyclyl wherein R_{16} is optionally substituted with R_{17}; and

R_{17} is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkoxy, alkylthio, wherein R_{17} is optionally substituted with aryl or heteroaryl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, one of R_2 or R_3 is imidazolyl. In certain embodiments, R_{16} is pyridyl or phenyl.

In another embodiment, the invention relates to a compound of formula IV



IV

wherein

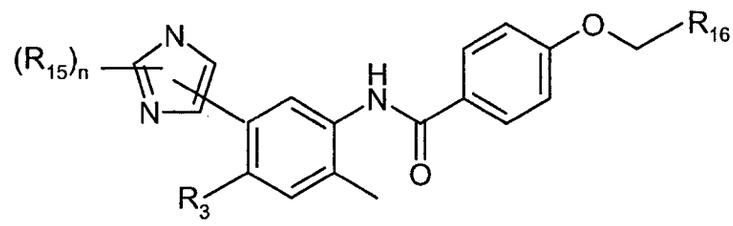
R_2 is selected from the group consisting of thiazol-2-yl, quinoxalin-2-yl, phenyl, benzothiazol-2-yl, 7H-purin-6-yl, 6-aminopyridazin-3-yl, 6-amino-2-pyridyl, 5-nitro-1H-benzoimidazol-2-yl, 5-methyl-3H-imidazol-4-yl, 5-methyl-1H-imidazol-4-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-ethoxycarbonyl-4-methyl-thiazol-2-yl, 5-aminopyrazin-2-yl, 5-amino-2-pyridyl, 5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]thiazol-2-yl, 5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-yl, 5-(trifluoromethyl)-2H-pyrazol-3-yl, 5-(pyrazol-1-ylmethyl)thiazol-2-yl, 5-(morpholinomethyl)thiazol-2-yl, 5-(hydroxymethyl)-1-methyl-imidazol-4-yl, 4-thiazol-2-yl-1H-imidazol-2-yl, 4-thia-1,6-diazabicyclo[3.3.0]octa-2,5,7-trien-7-yl, 4-tert-butyl-1H-imidazol-2-yl, 4-pyridyl, 4-phenyl-1H-imidazol-2-yl, 4-methyl-3H-imidazol-2-yl, 4-methyl-1H-imidazol-2-yl, 4-ethyl-1H-imidazol-2-yl, 4-cyclopropyl-1H-imidazol-2-yl, 4,5-dimethyl-1,2,4-triazol-3-yl, 4-(trifluoromethyl)-3H-imidazol-2-yl, 4-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-2-yl, 4-(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)-1H-imidazol-2-yl, 4-(3-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl, 3-pyridyl, 3-methylimidazol-4-yl, 2-pyridyl, 2-methylpyrazol-3-yl, 2-methyl-1H-imidazol-4-yl, 2,4-dimethylthiazol-5-yl, 2,3-dimethylimidazol-4-yl, 1-methylpyrazol-4-yl, 1-methylimidazol-4-yl, 1-methylimidazol-2-yl, 1-methyl-5-(methylaminomethyl)imidazol-4-yl, 1-isobutylpyrazol-4-yl, 1H-triazol-4-yl, 1H-imidazol-4-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-benzoimidazol-2-yl, 1-[(3-bromo-2-pyridyl)methyl]imidazol-2-yl, 1,5-dimethylimidazol-2-yl, 1,4-dimethylimidazol-2-yl, 1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl, 1,2-dimethylimidazol-4-yl;

R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, and 1H-benzoimidazol-2-yl; and

R_{16} is selected from the group consisting of 2-cyanophenyl, 2-methoxyphenyl, 3,4-dimethoxy-2-pyridyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 3-cyanophenyl, 3-methoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methylsulfonylphenyl, 6-chlorobenzo[1,3]dioxol-5-yl, 2-(trifluoromethyl)phenyl, 3-(2-morpholinoethoxy)phenyl, 4-(hydroxymethyl)phenyl, and 2-pyridyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, R_2 of Formula IV is not one or more of the following: pyridyl, quinoxalin-2-yl, or 1H-benzoimidazol-2-yl.

In another embodiment, the invention provides a compound of formula V



V

wherein

n is 0, 1, 2, or 3;

R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, *e.g.*, Cl, and alkyl, *e.g.*, methyl;

R_{15} is selected from the group consisting of halogen, hydroxyl, alkyl, alkoxyl, alkoxycarbonyl, sulfinyl, sulfonyl, cyano, cycloalkyl, aryl or a heterocyclyl wherein each R_{15} is optionally substituted with hydroxyl, halogen, amino, nitro, alkyl, sulfonyl, cyano, alkoxyl or heterocyclyl;

R_{16} is selected from the group consisting of aryl and heterocyclyl wherein R_{16} is optionally substituted with R_{17}; and

R_{17} is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkoxy, alkylthio, wherein R_{17} is optionally substituted with aryl or heteroaryl,

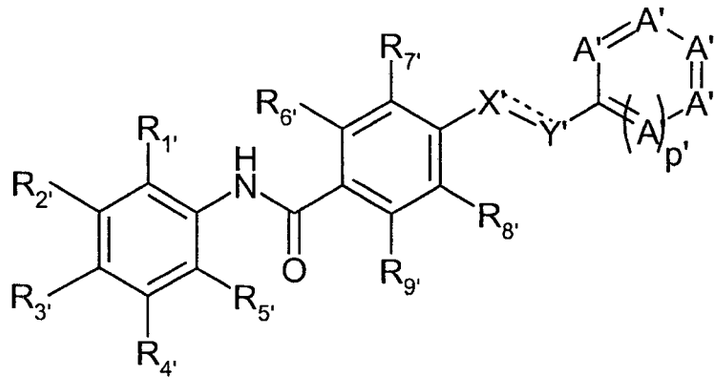
or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, R_{15} is halogen, *e.g.*, F, optionally substituted alkyl, *e.g.*, methyl, hydroxylmethyl, methylaminomethyl, aryl, *e.g.*, phenyl, heterocyclyl, or cycloalkyl, *e.g.*, cyclopropyl. In a particular embodiment, n is 0, *i.e.*, R_{15} is absent. In another particular embodiment, n is 1-3. In a specific embodiment, the imidazolyl moiety is a 5-imidazolyl. In another specific embodiment, the imidazolyl moiety is a 2-imidazolyl. In another specific embodiment, the imidazolyl moiety is a 4-imidazolyl. In certain embodiments, R_{16} is pyridyl, *e.g.*, 2-pyridyl.

Compounds and compositions of the invention are also useful in the manufacture of a medicament for inhibiting the Hedgehog pathway in a subject in need thereof. One embodiment provides for the use of disclosed compounds and compositions in the manufacture of a medicament for reducing cell differentiation, proliferation, and/or affecting

stromal microenvironment modulation in a subject in need thereof. Another embodiment provides for the use of disclosed compounds and compositions in the manufacture of a medicament for treating a disease or medical condition mediated alone or in part by Hedgehog pathway inhibition in a subject in need thereof.

A. Additional Compounds of the Invention

Disclosed herein are compounds of formula VI

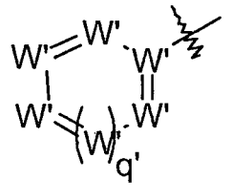


VI

wherein

$R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, and $R_{4'}$ are each independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl, aminoC_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, hydroxy, sulfonyl, sulfide, and thio,

with the proviso that either $R_{2'}$ or $R_{3'}$ is Z';



Z'

each W' is independently selected from $CR_{10'}$, $NR_{10'}$, N, O, and S, where $R_{10'}$ is selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl, or

two adjacent W' atoms can be taken together to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from aryl, C_{3-8}cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

q' is 0 or 1, where

if q' is 0 and two adjacent W atoms taken together form a bicycle selected from benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, and oxazolopyridyl, then at least one A' is N,

if q' is 1, two W' are N, and two adjacent W' atoms taken together form a quinoxalinyl, then at least one A' is N, and

if q' is 1 and each W' is CR_{10}, then two adjacent W atoms are taken together to form a second ring selected from a 5- or 6-membered heteroaryl and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

$R_{5'}$ is selected from alkyl, haloC_{1-6}alkyl, and halogen;

$R_{6'}$, $R_{7'}$, $R_{8'}$ and $R_{9'}$ are each independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, amino, C_{3-8}cycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, sulfide, sulfonyl, and sulfonamido;

when joined by a single bond, X' and Y' are each independently selected from O, S, SO_2, NR_{11}, and $CR_{11'}R_{12'}$, or one of X' and Y' can be a direct bond,

when joined by a double bond, X' and Y' are each independently $CR_{11'}$, and

when joined by a triple bond, X' and Y' are each C;

each $R_{11'}$ and $R_{12'}$ are each independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, amino, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, and sulfide,

each A' is selected from $CR_{13'}$, $NR_{13'}$, N, O, and S;

$R_{13'}$ is selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

p' is 0 or 1, where

if p' is 0, then two adjacent A' atoms can be taken together to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from aryl, 6-membered heteroaryl and 6-membered heterocyclyl, and

if p' is 1, then two adjacent A' atoms can be taken together to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from aryl, 5- or 6-membered heteroaryl and 5- or 6-membered heterocyclyl;

wherein if $R_{11'}$ and $R_{12'}$ are each fluoro, then each of $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{4'}$, and $R_{5'}$ is not fluoro;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In one embodiment, at least one of X' and Y' is selected from O or $NR_{11'}$, or at least one A' is selected from $NR_{13'}$, N, O, and S.

In another embodiment, $R_{10'}$ is selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amino, heterocyclylC_{1-6}alkyl, and nitro.

In one embodiment, Z' is a 6,6-fused bicyclic heteroaryl having at least one N heteroatom. In another embodiment, Z' is a 5,6-fused bicyclic heteroaryl having at least one N heteroatom. In a further embodiment, the compound of formula I comprises a -5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraenyl, such as N-[5-(5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy) benzamide and N-[2-methyl-5-(7H-purin-6-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide.

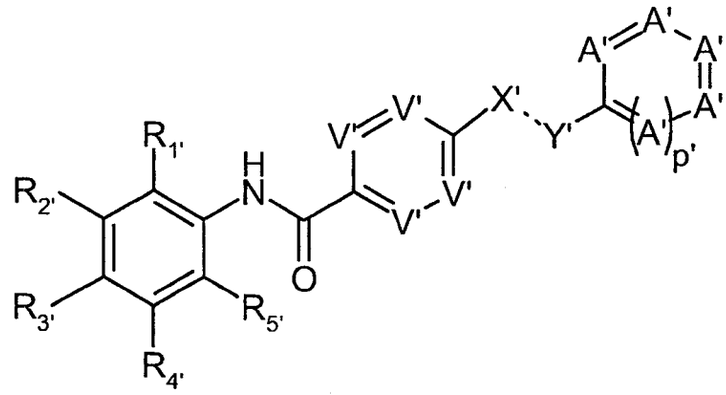
In one embodiment, Z' is a 6-membered heteroaryl having two N heteroatoms. In another embodiment, the compound of formula I comprises pyrazinyl or a pyridizinyl. A further embodiment provides a compound of formula I selected from N-[5-(5-aminopyrazin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide and N-[5-(6-amino pyridazin-3-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide.

In one embodiment, Z' is a 5-membered heteroaryl having at least one N heteroatom, such as an imidazolyl. In a further embodiment, the compound of formula I is selected from N-[5-(1H-imidazol-4-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide, N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy) benzamide and N-[2-methyl-5-(1-methylimidazol-2-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide. Another embodiment provides a compound of formula I wherein Z' is a thiazolyl, such as one selected from N-[2-methyl-5-[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]1,3-thiazol-2-yl]phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide, N-[2-methyl-5-[5-(pyrazol-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide, N-[2-methyl-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)1,3-thiazol-2-yl]phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide, N-(2-methyl-5-1,3-thiazol-2-yl-phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy) benzamide, and ethyl 4-methyl-2-[4-methyl-3-[[4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoyl]amino]phenyl]1,3-thiazole-5-carboxylate.

In one embodiment, $R_{2'}$ is Z'. In another embodiment, $R_{3'}$ is Z'. In one embodiment, $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, and $R_{4'}$ are each hydrogen. In one embodiment, $R_{5'}$ is methyl. In another embodiment, $R_{6'}$, $R_{7'}$, $R_{8'}$ and $R_{9'}$ are each hydrogen. In a further embodiment, X' is O and Y is CH_2.

In another embodiment, at least one A' is N and p' is 1, for example, a pyridyl. In one embodiment, at least one A' is a heteroatom and p' is 0.

In another embodiments, the invention relates to a compound of formula VII



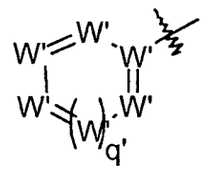
VII

or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein,

each V' is independently selected from $CR_{14'}$ and N;

$R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, and $R_{4'}$ are each independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl, aminoC_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, hydroxy, sulfonyl, sulfide, and thio,

with the proviso that either $R_{2'}$ or $R_{3'}$ is Z';



Z'

each W' is independently selected from $CR_{10'}$, $NR_{10'}$, N, O, and S, where $R_{10'}$ is selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl, or

two adjacent W' atoms can be taken together to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from aryl, C_{3-8}cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

q' is 0 or 1, where

if q' is 0 and two adjacent W' atoms taken together form a bicycle selected from benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, and oxazolopyridyl, then at least one A' is N,

if q' is 1, two W' are N, and two adjacent W' atoms taken together form a quinoxalinyl, then at least one A' is N, and

if q' is 1 and each W' is $CR_{10'}$, then two adjacent W' atoms are taken together to form a second ring selected from a 5- or 6-membered heteroaryl and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

$R_{5'}$ is selected from alkyl, haloC_{1-6}alkyl, and halogen;

when joined by a single bond, X' and Y' are each independently selected from O, S, SO_2, $NR_{11'}$, and $CR_{11'}R_{12'}$, or one of X' and Y' can be a direct bond,

when joined by a double bond, X' and Y' are each independently $CR_{11'}$, and

when joined by a triple bond, X' and Y' are each C;

each $R_{11'}$ and $R_{12'}$ are each independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, amino, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, and sulfide,

each A' is selected from $CR_{13'}$, $NR_{13'}$, N, O, and S;

each $R_{13'}$ is selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

$R_{14'}$ is selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

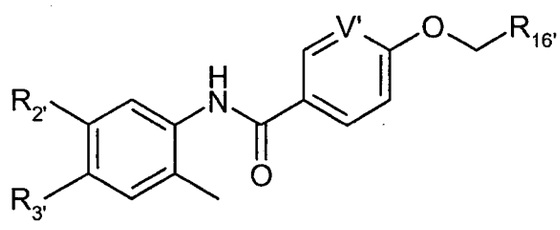
p' is 0 or 1, where

if p' is 0, then two adjacent A' atoms can be taken together to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from aryl, 6-membered heteroaryl and 6-membered heterocyclyl, and

if p' is 1, then two adjacent A' atoms can be taken together to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from aryl, 5- or 6-membered heteroaryl and 5- or 6-membered heterocyclyl; and

wherein if $R_{11'}$ and $R_{12'}$ are each fluoro, then each of $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{4'}$, and $R_{5'}$ is not fluoro.

In further embodiments, the invention relates to a compound of formula VIII



VIII

or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein,

V' is N or CH;

$R_{2'}$ is selected from pyrazolyl, imidazolyl, benzoimidazol, thiazolyl, pyridyl, triazolyl, purinyl, and quinoxalinyl; wherein $R_{2'}$ is optionally substituted with one or more $R_{15'}$;

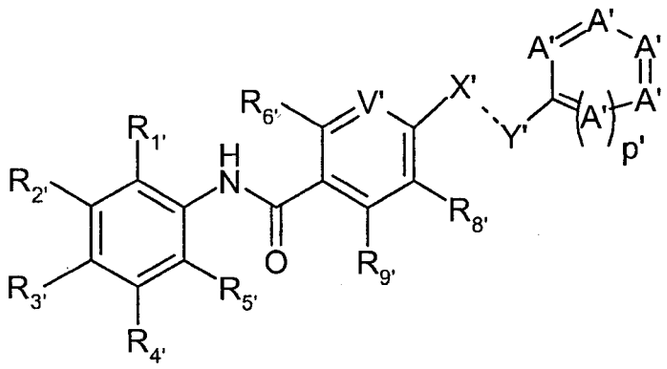
$R_{15'}$ may be selected from alkyl, nitro, aryl, heteroaryl wherein R_{15} may be optionally substituted with halo, alkyl, alkoxy, alkylthio, aryl, and heteroaryl;

$R_{3'}$ is selected from hydrogen, methyl, and 1H-benzoimidazol-2-yl; and

$R_{16'}$ is selected from aryl and heterocyclyl wherein $R_{16'}$ is optionally substituted with R_{16};

$R_{17'}$ is selected from halo, alkyl, alkoxy, alkylthio, wherein $R_{17'}$ is optionally substituted with aryl or heteroaryl.

In another embodiment, the invention relates to a compound of formula IX

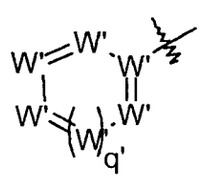


IX

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein, V' is selected from N and CH;

$R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, and $R_{4'}$ are each independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl, aminoC_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, hydroxy, sulfonyl, sulfide, and thio,

with the proviso that either $R_{2'}$ or $R_{3'}$ is Z';



Z'

each W' is independently selected from $CR_{10'}$, $NR_{10'}$, N, O, and S, where $R_{10'}$ is selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl,

amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl, or

two adjacent W' atoms can be taken together to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from aryl, C_{3-8}cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

q' is 0 or 1, where

if q' is 0 and two adjacent W' atoms taken together form a bicycle selected from benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, and oxazolopyridyl, then at least one A' is N,

if q' is 1, two W' are N, and two adjacent W' atoms taken together form a quinoxalinyl, then at least one A' is N, and

if q' is 1 and each W' is CR_{10}, then two adjacent W' atoms are taken together to form a second ring selected from a 5- or 6-membered heteroaryl and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

$R_{5'}$ is selected from alkyl, haloC_{1-6}alkyl, and halogen;

$R_{6'}$, $R_{8'}$ and $R_{9'}$ are each independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, amino, C_{3-8}cycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, sulfide, sulfonyl, and sulfonamido;

when joined by a single bond, X' and Y' are each independently selected from O, S, SO_2, $NR_{11'}$, and $CR_{11'}R_{12'}$, or one of X' and Y' can be a direct bond,

when joined by a double bond, X' and Y' are each independently $CR_{11'}$, and

when joined by a triple bond, X' and Y' are each C;

each $R_{11'}$ and $R_{12'}$ are each independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, amino, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, and sulfide,

each A' is selected from $CR_{13'}$, NR_{13}, N, O, and S;

each $R_{13'}$ is selected from hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

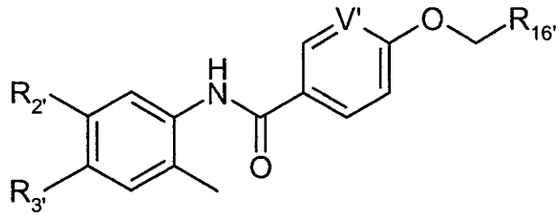
p' is 0 or 1, where

if p' is 0, then two adjacent A' atoms can be taken together to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from aryl, 6-membered heteroaryl and 6-membered heterocyclyl, and

if p' is 1, then two adjacent A' atoms can be taken together to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from aryl, 5- or 6-membered heteroaryl and 5- or 6-membered heterocyclyl;

wherein if $R_{11'}$ and $R_{12'}$ are each fluoro, then each of $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{4'}$, and $R_{5'}$ is not fluoro; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another embodiment, the invention relates to a compound of formula X



X

or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein,

V' is N or CH;

$R_{2'}$ is selected from 1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl, 1,4-dimethylimidazol-2-yl, 1,5-dimethylimidazol-2-yl, 1H-benzoimidazol-2-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl, 1-isobutylpyrazol-4-yl, 1-methylimidazol-2-yl, 1-methylimidazol-4-yl, 1-methylpyrazol-4-yl, 2,3-dimethylimidazol-4-yl, 2,4-dimethylthiazol-5-yl, 2-methylpyrazol-3-yl, 2-pyridyl, 3-methylimidazol-4-yl, 3-pyridyl, 4,5-dimethyl-1,2,4-triazol-3-yl, 4-methyl-1H-imidazol-2-yl, 4-pyridyl, 4-thia-1,6-diazabicyclo[3.3.0]octa-2,5,7-trien-7-yl, 5-(morpholinomethyl)thiazol-2-yl, 5-(pyrazol-1-ylmethyl)thiazol-2-yl, 5-(trifluoromethyl)-2H-pyrazol-3-yl, 5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-yl, 5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]thiazol-2-yl, 5-amino-2-pyridyl, 5-aminopyrazin-2-yl, 5-ethoxycarbonyl-4-methyl-thiazol-2-yl, 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-methyl-1H-imidazol-4-yl, 5-nitro-1H-benzoimidazol-2-yl, 6-amino-2-pyridyl, 6-aminopyridazin-3-yl, 7H-purin-6-yl, benzothiazol-2-yl, phenyl, quinoxalin-2-yl, and thiazol-2-yl;

$R_{3'}$ is selected from hydrogen, methyl, and 1H-benzoimidazol-2-yl; and

$R_{16'}$ is selected from 2-cyanophenyl, 2-methoxyphenyl, 3,4-dimethoxy-2-pyridyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 3-cyanophenyl, 3-methoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methylsulfonylphenyl, 6-chlorobenzo[1,3]dioxol-5-yl, 2-(trifluoromethyl)phenyl, 3-(2-morpholinoethoxy)phenyl, 4-(hydroxymethyl)phenyl, and 2-pyridyl.

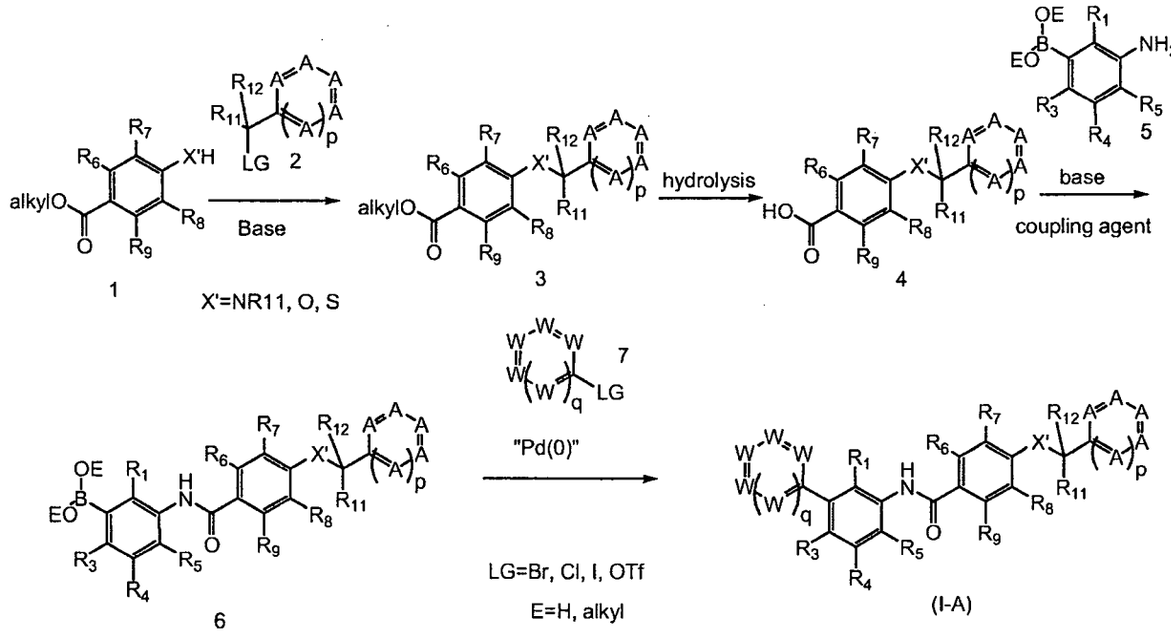
B. Synthetic Schemes

In addition, compounds of formula I (or formula IA) can be synthesized from the general synthetic methods described below in Schemes 1-5. It is to be understood that compounds of formula I, such as those synthesized according to the general methods below, may themselves be further derivatized to form other compounds of formula I. The following schemes are meant to be exemplary only, and one of ordinary skill in the art would recognize viable combinations thereof.

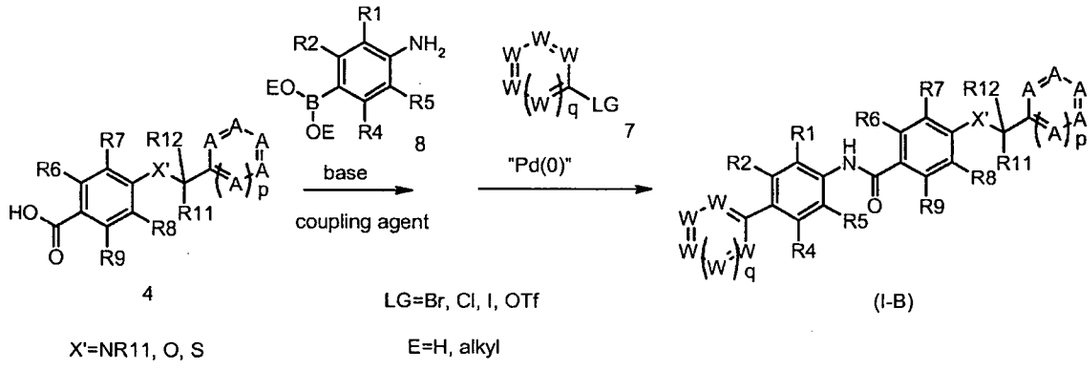
Anilines or phenols (X=O, N) of compound 1 (Scheme IA) can be alkylated using standard conditions by reaction with electrophilic benzylic compounds such as halide or tosylate 2 in the presence of a base, such as sodium hydride or potassium carbonate. Hydrolysis of the corresponding ester 3 using standard conditions, such as aqueous ethanol and sodium hydroxide, results in carboxylic acid 4. Amide bond formation is achieved by reaction of 4 and aniline 5 in the presence of a coupling/dehydrating agent such as, for example, HATU or EDCI and optionally a tertiary base such as diisopropylethylamine or N-methylmorpholine. Alternatively, acid 4 can be converted to an activated acid chloride or acid anhydride with reagents such as thionyl chloride or isopropyl chloroformate, respectively, and then further reacted with aniline 5 using similar tertiary organic bases. The resultant arylboronate 6 can be reductively added to an aryl or heteroaryl halide or triflate such as 7 using transition metal mediated transformations such as, for example, Suzuki couplings with Pd(0) species, *e.g.* $Pd(PPh_3)_4$ and Cs_2CO_3. Resulting compound I-A corresponds to a compound of Formula I wherein Y=CR11R12. Using a similar synthetic sequence, but employing alternate aniline 8 in the amide coupling step with compound 4 (as in Scheme 1A) yields compounds of Formula I-B (Scheme 1B).

Scheme 1

A

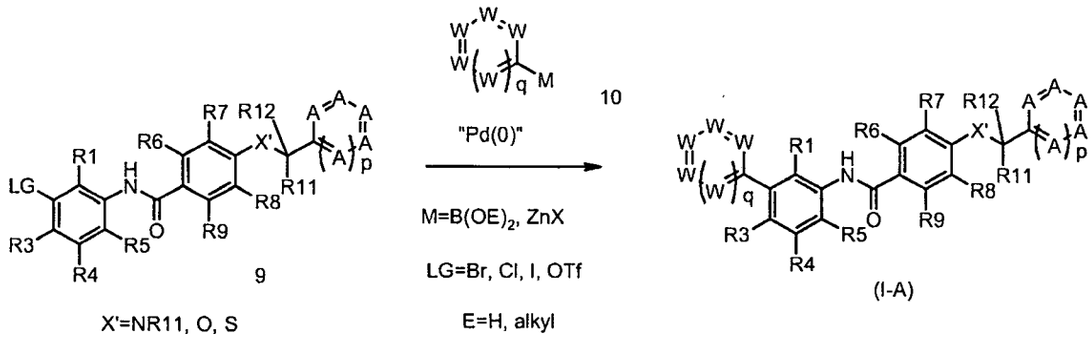


B



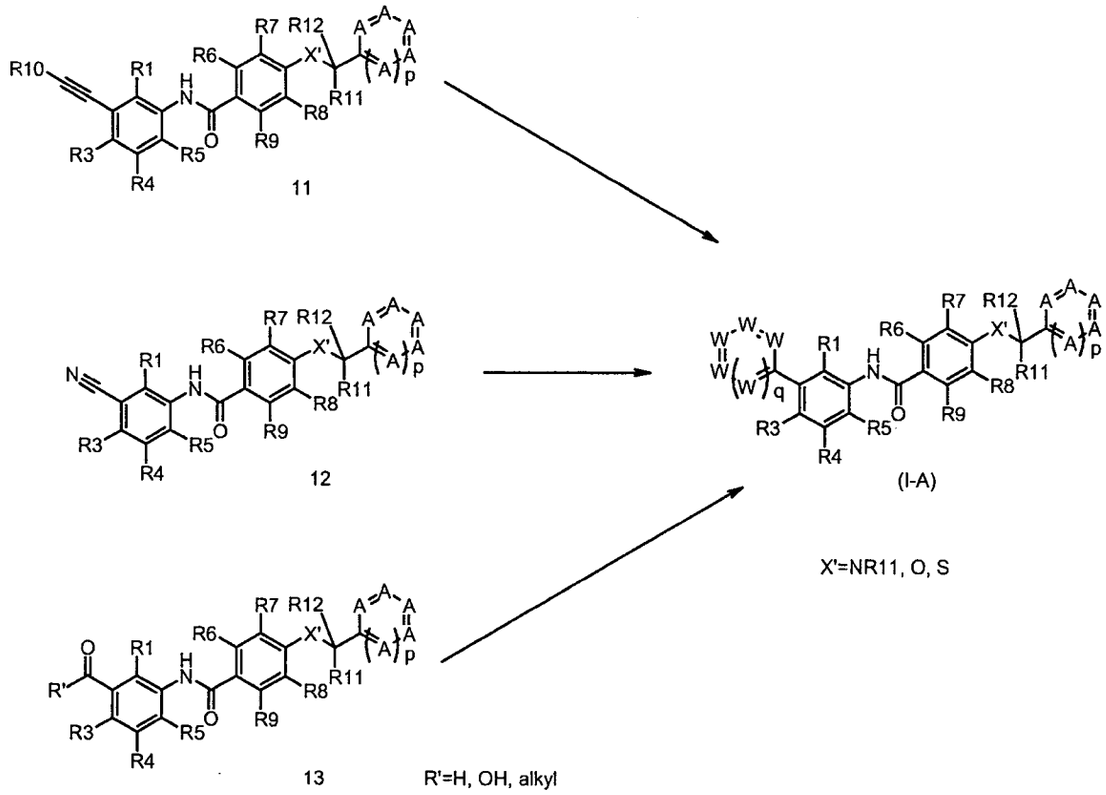
Compounds of Formula IA can also be synthesized utilizing the alternate sequence outlined in Scheme 2, where the last step in the synthesis is a transition metal mediated Suzuki or Negishi coupling between electrophile 9 and boronate or organozinc 10. Aryl or heterocycle 9 can be synthesized from compound 4 by reaction with the appropriate carboxylic acid derivative in the same fashion shown in Scheme 1A.

Scheme 2



In addition, compounds of Formula (I) can be synthesized from a variety of other methods (Scheme 3) utilizing aryl alkynes 11, nitriles 12, or aldehydes/ketones/acids 13 as starting points to the Z ring of Formula (I). For example, alkynes are useful precursors to rings such as, for example, triazoles (Bock et al. Eur. J. Org. Chem. 51-68 (2006)) and pyrazoles (Fulton et al. Eur. J. Org. Chem. 1479-1492 (2005)) by reaction with azido and diazo reagents, respectively. Nitriles are useful as starting materials to thiazoles and other heterocycles (Collier, S. J.; Langer, P., *Science of Synthesis*, 19:411 (2004)). Aldehydes and ketones can be used as precursors to a variety of heterocycles (Nakamura, et al., J. Med. Chem. 46:5416-5427 (2003)) including, but not limited to, imidazoles, benzimidazoles, and quinoxalines . Carboxylic acids and derivatives thereof can be converted to a variety of heterocycles such as, for example, benzimidazoles or benzothiazoles.

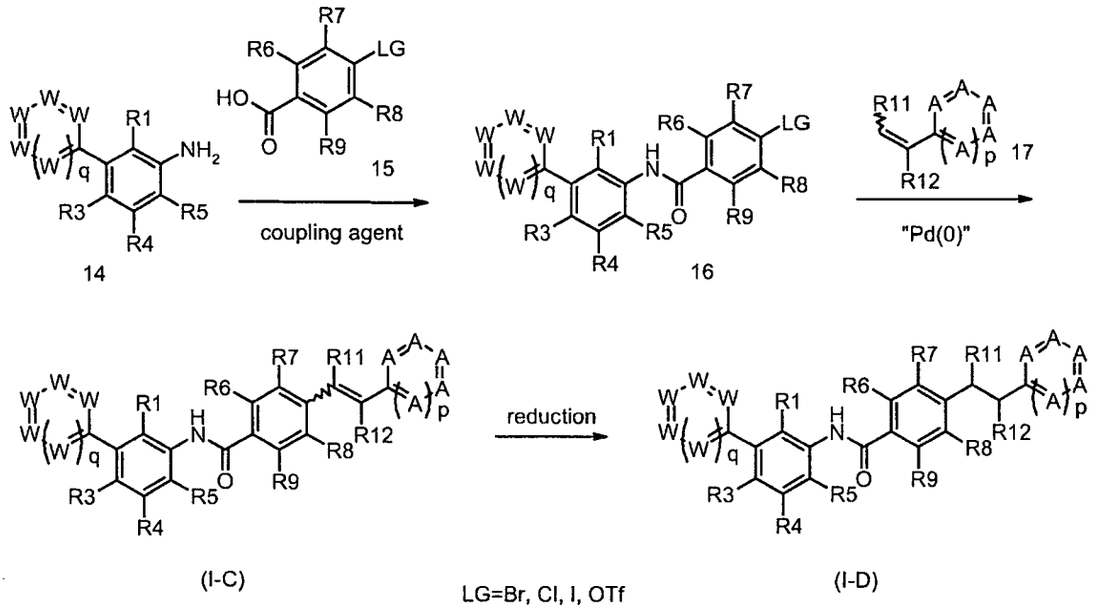
Scheme 3



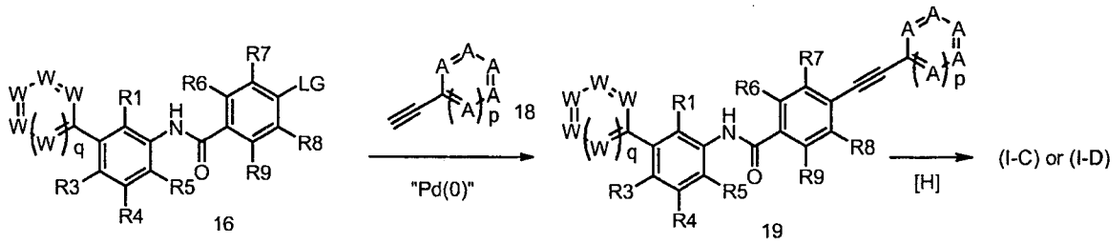
As shown in Scheme 4, when X and Y are both CR11R12, a subset of compounds of Formula (I), (I-C), can be synthesized from compound 14, which can be constructed from methods already described above in Schemes 1-3. Coupling of aniline 14 with acid 15, using standard amide bond formation reaction conditions as described in Scheme I, is followed by a palladium(0)-mediated Heck-type coupling of the resultant compound 16 to alkene 17. This coupling yields the unsaturated compound of Formula I-C. Further reduction of I-C using methods such as catalytic hydrogenation gives saturated compounds of Formula I-D. Compounds of Formula I-C or I-D can also be constructed via alkyne intermediates synthesized by Sonogashira coupling with alkyne 18 to yield compound 19 that can be then further reduced to either I-C or I-D (Scheme 4B).

Scheme 4

A

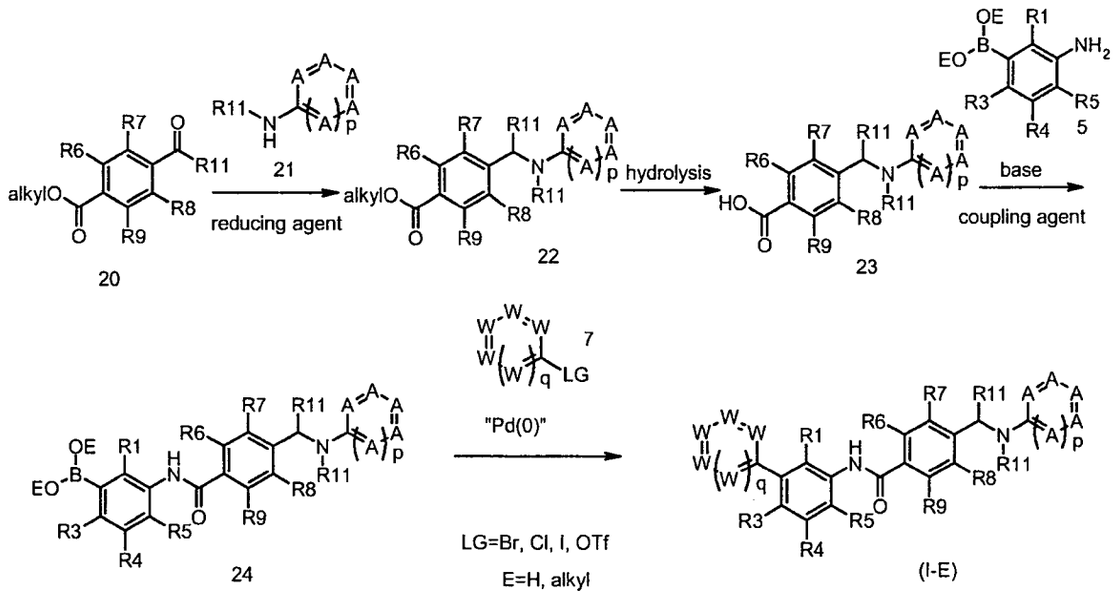


B



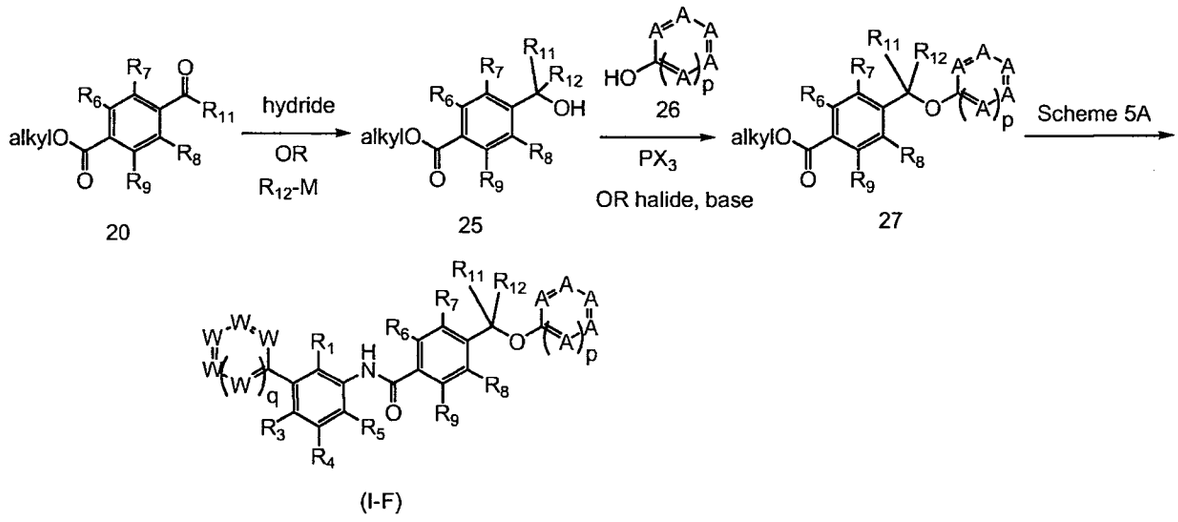
Compounds of Formula I-E can be constructed utilizing the synthetic route outlined in Scheme 5. Reductive amination of aldehyde or ketone 20 with aniline 21 using reagents such as sodium borohydride yields benzylic amine 22. Subjecting 22 to hydrolysis conditions as described in Scheme 1 then leads to acid 23, which can be coupled to aniline 5 as described in Scheme 1 to form amide 24. Transition metal mediated coupling to aryl or heteroaryl derivative 7 using conditions described in Scheme 1 results in the formation of compounds of Formula I-E.

Scheme 5



The synthesis of compounds of Formula I-F is shown in Scheme 6. Hydride reduction of ketone or aldehyde 20 using reagents such as sodium borohydride (R12=H) yields alcohol 25. Alternatively, organometallic addition to 18 using Grignard or organolithium reagents R_{12}-M yields alcohol 25. Mitsunobo reaction of 25 with alcohol 26 yields ether 27. Alternatively, alcohol 25 can be converted to an intermediate halide (using reagents such as PX_3) or other leaving group such as a mesylate by reaction with mesyl chloride and base. Subsequent alkylation of alcohol 26 with 25 can be effected with a variety of bases such as sodium hydride to give 27. Compounds of Formula I-F can be obtained utilizing the series of transformations of compound 27 as are described for compound 22 in Scheme 5.

Scheme 6



II. *Pharmaceutical Compositions*

The present disclosure also provides pharmaceutical compositions comprising compounds as disclosed herein formulated together with one or more pharmaceutically acceptable carriers. These formulations include those suitable for oral, rectal, topical, buccal and parenteral (*e.g.*, subcutaneous, intramuscular, intradermal, or intravenous) administration, although the most suitable form of administration in any given case will depend on the degree and severity of the condition being treated and on the nature of the particular compound being used.

In one embodiment, the compound or pharmaceutical composition is administered to a subject such as a warm-blooded animal. In another embodiment, the warm-blooded animal is a mammal, such as a human.

Formulations suitable for oral administration may be presented in discrete units, such as capsules, cachets, lozenges, or tablets, each containing a predetermined amount of the compound as powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid; or as an oil-in-water or water-in-oil emulsion. As indicated, such formulations may be prepared by any suitable method of pharmacy which includes the step of bringing into association the active compound and the carrier or excipient (which may constitute one or more accessory ingredients). The carrier must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and must not be deleterious to the recipient. The carrier may be a solid or a liquid, or both, and may be formulated with the compound as a

unit-dose formulation, for example, a tablet, which may contain from about 0.05% to about 95% by weight of the active compound. Other pharmacologically active substances may also be present, including other compounds. The formulations of the invention may be prepared by any of the well known techniques of pharmacy involving admixing the components.

For solid compositions, conventional nontoxic solid carriers include, for example, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, sodium saccharin, talc, cellulose, glucose, sucrose, magnesium carbonate, and the like. Liquid pharmacologically administrable compositions can, for example, be prepared by dissolving, dispersing, etc., an active compound as described herein and optional pharmaceutical adjuvants in an excipient, such as, for example, water, saline, aqueous dextrose, glycerol, ethanol, and the like, to thereby form a solution or suspension. In general, suitable formulations may be prepared by uniformly and intimately admixing the active compound with a liquid or finely divided solid carrier, or both, and then, if necessary, shaping the product. For example, a tablet may be prepared by compressing or molding a powder or granules of the compound, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing, in a suitable machine, the compound in a free-flowing form, such as a powder or granules optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent and/or surface active/dispersing agent(s). Molded tablets may be made by molding, in a suitable machine, the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

Formulations suitable for buccal (sub-lingual) administration include lozenges comprising a compound in a flavored base, usually sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the compound in an inert base such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

Formulations of the present invention suitable for parenteral administration comprise sterile aqueous preparations of the compounds, which are approximately isotonic with the blood of the intended recipient. These preparations are administered intravenously, although administration may also be effected by means of subcutaneous, intramuscular, or intradermal injection. Such preparations may conveniently be prepared by admixing the compound with water and rendering the resulting solution sterile and isotonic with the blood. Injectable compositions according to the invention may contain from about 0.1 to about 5% w/w of the active compound.

Formulations suitable for rectal administration are presented as unit-dose suppositories. These may be prepared by admixing the compound with one or more conventional solid carriers, for example, cocoa butter, and then shaping the resulting mixture.

Formulations suitable for topical application to the skin may take the form of an ointment, cream, lotion, paste, gel, spray, aerosol, or oil. Carriers and excipients which may be used include Vaseline, lanoline, polyethylene glycols, alcohols, and combinations of two or more thereof. The active compound is generally present at a concentration of from about 0.1% to about 15% w/w of the composition, for example, from about 0.5% to about 2%.

The amount of active compound administered may be dependent on the subject being treated, the subject's weight, the manner of administration and the judgment of the prescribing physician. For example, a dosing schedule may involve the daily or semi-daily administration of the encapsulated compound at a perceived dosage of about 10 μg to about 100 mg. In another embodiment, intermittent administration, such as on a monthly or yearly basis, of a dose of the encapsulated compound may be employed. Encapsulation facilitates access to the site of action and allows the administration of the active ingredients simultaneously, in theory producing a synergistic effect. In accordance with standard dosing regimens, physicians will readily determine optimum dosages and will be able to readily modify administration to achieve such dosages.

A therapeutically effective amount of a compound or composition disclosed herein can be measured by the therapeutic effectiveness of the compound. Compounds of the invention may be administered in a dose of about 1 μg/kg to about 200 mg/kg daily; such as from about 1 μg/kg to about 150 mg/kg, from about 1 mg/kg to about 200 mg/kg, from about 1 μg/kg to about 100 mg/kg, from about 1 μg/kg to about 1 mg/kg, from about 50 μg/kg to about 200 mg/kg, from about 10 μg/kg to about 1 mg/kg, from about 10 μg/kg to about 100 μg/kg, from about 100 μg to about 10 mg/kg, and from about 500 μg/kg to about 50 mg/kg. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the compound being used. In one embodiment, the therapeutically effective amount of a disclosed compound is sufficient to establish a maximal plasma concentration ranging from about 0.001 μM to about 100 μM, *e.g.*, from about 1 μM to about 20 μM. Preliminary doses as, for example, determined according to animal tests, and the scaling of dosages for human administration is performed according to art-accepted practices.

Toxicity and therapeutic efficacy can be determined by standard pharmaceutical procedures in cell cultures or experimental animals, *e.g.*, for determining the LD_{50} (the dose lethal to 50% of the population) and the ED_{50} (the dose therapeutically effective in 50% of the population). The dose ratio between toxic and therapeutic effects is the therapeutic index and it can be expressed as the ratio LD_{50}/ED_{50}. Compositions that exhibit large therapeutic indices are preferable.

The therapeutically effective dose can be estimated initially from cell culture assays. A dose may be formulated in animal models to achieve a circulating plasma concentration range that includes the IC_{50} (i.e., the concentration of the therapeutic which achieves a half-maximal inhibition of symptoms) as determined in cell culture assays or animal models. Levels in plasma may be measured, for example, by high performance liquid chromatography. The effects of any particular dosage can be monitored by a suitable bioassay. Examples of dosages are: about 0.1 x IC_{50}, about 0.5 x IC_{50}, about 1 x IC_{50}, about 5 x IC_{50}, 10 x IC_{50}, about 50x IC_{50}, and about 100 x IC_{50}.

Data obtained from the cell culture assays or animal studies can be used in formulating a range of dosage for use in humans. Therapeutically effective dosages achieved in one animal model may be converted for use in another animal, including humans, using conversion factors known in the art (see, *e.g.*, Freireich et al., *Cancer Chemother. Reports* 50(4):219-244 (1966) and Table 1 for Equivalent Surface Area Dosage Factors).

Table 1

To: / From:	Mouse (20 g)	Rat (150 g)	Monkey (3.5 kg)	Dog (8 kg)	Human (60 kg)
Mouse	1	1/2	1/4	1/6	1/12
Rat	2	1	1/2	1/4	1/7
Monkey	4	2	1	3/5	1/3
Dog	6	4	3/5	1	1/2
Human	12	7	3	2	1

The dosage of such compounds lies preferably within a range of circulating concentrations that include the ED_{50} with little or no toxicity. The dosage may vary within this range depending upon the dosage form employed and the route of administration utilized.

Generally, a therapeutically effective amount may vary with the subject's age, condition, and sex, as well as the severity of the medical condition in the subject. The dosage may be determined by a physician and adjusted, as necessary, to suit observed effects of the treatment.

One embodiment provides administration of a compound of formula I to a subject in conjunction with radiation treatment. In another embodiment, a compound as disclosed herein, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, is administered in combination with one or more therapeutic agents. The therapeutic agent can be administered separately, sequentially or simultaneously with the compound disclosed herein. Dosage ranges for combination therapies may be commensurate with that of monotherapy.

The therapeutic agent(s) can provide additive or synergistic value relative to the administration of the compound alone. The therapeutic agent can be, for example, selected from the group consisting of:

(i) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example, cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for example, antifolates such as fluoropyrimidines (like 5-fluorouracil and tegafur), raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea); antitumor antibiotics (for example, anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example, vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example, epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antiestrogens (for example, tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene), estrogen receptor down regulators (for example, fulvestrant), antiandrogens (for example, bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example, goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example, megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example, anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5α-reductase such as finasteride;

(iii) agents which inhibit cancer cell invasion (for example, metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);

(iv) inhibitors of growth factor function: for example, such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for example, the anti-erbb2 antibody trastuzumab [Herceptin™] and the anti-erbb1 antibody cetuximab [C225]) , farnesyl transferase inhibitors, MEK inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, inhibitors of the epidermal growth factor family (for example, EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)), inhibitors of the platelet-derived growth factor family and inhibitors of the hepatocyte growth factor family;

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, (for example, the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [Avastin™], compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and compounds that work by other mechanisms (for example, linomide, inhibitors of integrin $\alpha v\beta 3$ function and angiostatin);

(vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 and WO02/08213;

(vii) antisense therapies, for example, those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;

(viii) gene therapy approaches, including for example, approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy), approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy;

(ix) immunotherapy approaches, including for example ex vivo and in vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumor cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell energy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumor cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies;

(x) cell cycle inhibitors, including for example, CDK inhibitiors (*e.g.*, flavopiridol) and other inhibitors of cell cycle checkpoints (*e.g.*, checkpoint kinase); inhibitors of aurora kinase and other kinases involved in mitosis and cytokinesis regulation (*e.g.*, mitotic kinesins); and histone deacetylase inhibitors; and

(xi) endothelin antagonists, including endothelin A antagonists, endothelin B antagonists and endothelin A and B antagonists; for example ZD4054 and ZD1611 (WO 96/40681), atrasentan and YM598.

Compounds of formula I can be useful as pharmaceutical tools in the development and standardization of in vitro and in vivo test systems for evaluating the effects of Hedgehog pathway inhibition in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

III. Methods of Use

In certain embodiments, the compounds and compositions of the invention can be useful in methods for inhibiting the Hedgehog pathway. Disclosed herein are methods for reducing cell differentiation, proliferation, and/or affecting stromal microenvironment modulation comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a subject in need thereof. Inhibiting the Hedgehog pathway provides useful methods for treating diseases or medical conditions mediated alone or in part by this pathway. These diseases include cancer and other proliferative diseases.

While the primary focus has been on cancer, Hedgehog antagonists have also been shown to reduce the symptoms of psoriasis (Tas et al. Dermatology 209:126-131 (2004)). Psoriasis is a chronic skin disorder typically characterized by skin lesions and plaques, and is currently understood to be autoimmune disease, though its etiology is not well defined. As such, compounds of the invention are expected to have a beneficial effect on subjects having psoriasis.

Accordingly, one embodiment provides a method for inhibiting the Hedgehog pathway comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a disclosed compound or pharmaceutical composition. Another embodiment provides a method of reducing cell proliferation, differentiation and/or affecting stromal microenvironment modulation comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a disclosed compound or pharmaceutical composition. In

one embodiment, the cell is a stromal cell. In another embodiment, the cell is a cancer cell. In a further embodiment, the cell is a stem cell, such as a cancer stem cell.

In one embodiment, stromal microenvironment modulation comprises vascular modulation. In another embodiment, stromal microenvironment modulation comprises downregulation of the Hedgehog pathway in stromal cells. In a further embodiment, the stromal cell is a fibroblast.

In one embodiment, cell proliferation, differentiation and/or stromal microenvironment modulation are prevented by administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a disclosed compound or pharmaceutical composition. As used herein, "prevention" or "preventing" refers to a reduction of the risk of acquiring a given disease or disorder.

Also disclosed are methods for treating a disease or medical condition mediated alone or in part by Hedgehog pathway inhibition comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound or composition as disclosed herein.

In one embodiment, "treatment" or "treating" refers to an amelioration of a disease or disorder, or at least one discernible symptom thereof. In another embodiment, "treatment" or "treating" refers to an amelioration of at least one measurable physical parameter, not necessarily discernible by the patient. In yet another embodiment, "treatment" or "treating" refers to inhibiting the progression of a disease or disorder, either physically, *e.g.*, stabilization of a discernible symptom, physiologically, *e.g.*, stabilization of a physical parameter, or both. In yet another embodiment, "treatment" or "treating" refers to delaying the onset of a disease or disorder.

In one embodiment, the disease or medical condition mediated alone or in part by Hedgehog pathway inhibition is associated with cancer. Exemplary diseases and conditions include, but are not limited to, basal cell carcinoma, medulloblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, lymphoma, leukemia, glioblastoma, cancers of the prostate, pancreas, ovary, melanoma, breast, colon, lung, esophagus, gastric, biliary, hepatocellular and multiple myeloma. Thus, compounds and compositions of the invention possess anti-proliferative activity, such as anti-cancer activity.

In another embodiment, the disease or medical condition is psoriasis. In a further embodiment, psoriasis can be treated by administering a compound of the invention in combination with one or more anti-psoriasis agents.

in one embodiment, the subject is characterized as having a phenotype selected from the group consisting of a PTCH loss-of function phenotype, a SMO gain-of-function phenotype, and a Hedgehog gain-of-function phenotype.

EXEMPLIFICATION

The following descriptions of experiments, procedures, examples, and intermediates are intended to exemplify embodiments of the invention, and are in no way intended to be limiting.

The compounds of the present invention can be prepared in a number of ways well known to one skilled in the art of organic synthesis. More specifically, compounds of the invention may be prepared using the reactions and techniques described herein. In the description of the synthetic methods described below, it is to be understood that all proposed reaction conditions, including choice of solvent, reaction atmosphere, reaction temperature, duration of the experiment and workup procedures, can be chosen to be the conditions standard for that reaction, unless otherwise indicated. It is understood by one skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on various portions of the molecule should be compatible with the reagents and reactions proposed. Substituents not compatible with the reaction conditions will be apparent to one skilled in the art, and alternate methods are therefore indicated.

In addition, the compounds listed herein below are intended to be individual and separate embodiments, and any substitution depicted in these compounds are intended to be separately identifiable as a particular substitution applicable to the genus structures described herein, *e.g.*, Formulae I- IV.

The starting materials for the examples are either commercially available or are readily prepared by standard methods from known materials. In the following examples, the conditions are as follows, unless stated otherwise:

(i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations are carried out at room temperature (RT) or ambient temperature, such as a range of about 18-25 °C, unless otherwise stated;

(ii) solutions are dried over anhydrous sodium sulfate or magnesium sulfate, for example; evaporation organic of organic solvent is carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (e.g., about 4.5 – 30 mmHg) with a bath temperature of, for example, up to about 60 °C;

(iii) chromatography refers to flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates;

(iv) in general, the course of reactions was followed by TLC or liquid chromatography/mass spectroscopy (LC/MS), and reaction times are given for illustration only;

(v) final products have been analyzed using proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectra data;

(vi) yields are given for illustration only and are not necessarily those that can be obtained by diligent process development; preparations can be repeated if more material is desired;

(vii) when given, nuclear magnetic resonance (NMR) data is in the form of delta (δ) values for major diagnostic protons, given in part per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at either 300 or 400 MHz in d_6-DMSO;

(viii) chemical symbols have their usual meanings in the art;

(ix) solvent ratio is given in volume:volume (v/v) terms;

(x) purification of the compounds can be carried out using one or more of the following methods:

a) flash chromatography on normal-phase silica gel;

b) flash chromatography on silica gel using Isco Combiflash® separation system: RediSep normal phase flash column at a flow rate such as 20-80 mL/min (ISCO MPLC);

c) flash chromatography on silica gel using Biotage® separation system;

d) Gilson semiprep HPLC separation system: for example, YMC pack ODS-AQ column, 100x20 mm, S 5μm 12 nm, water (0.1% trifluoroacetic acid) and MeCN (0.1% trifluoroacetic acid), or water (10 mM NH_4OAc with 5% MeCN) and MeCN as solvents, 10-20 min run; and

e) crystallization or recrystallization using standard techniques.

Abbreviations used herein denote the following compounds, reagents and substituents: ammonium acetate (NH_4OAc), acetonitrile (MeCN), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), *N,N*-diisopropylethylamine or Hunig's Base (DIPEA), triethylamine (TEA), dimethylacetamide (DMA), ethylene glycol dimethyl

ether (DME), diethyl ether (Et_2O), dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO), ethanol (EtOH), methanol (MeOH), tetrahydrofuran (THF), *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimide (EDCI), fetal bovine serum (FBS), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt), Sonic Hedgehog (shh ligand), para-nitrophenol (pNp), phosphate-buffered saline (PBS), methylene chloride or CH_2Cl_2 (DCM), ethyl acetate (EtOAc), sodium sulfate (Na_2SO_4), magnesium sulfate ($MgSO_4$), sodium hydroxide (NaOH), lithium hydroxide (LiOH), hydrogen chloride (HCl), hydrogen (H_2), cesium carbonate (Cs_2CO_3), potassium carbonate (K_2CO_3), sodium carbonate (Na_2CO_3), sodium bicarbonate ($NaHCO_3$), potassium bicarbonate ($KHCO_3$), tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) [$Pd(PPh_3)_4$], ammonium chloride (NH_4Cl), sodium borohydride ($NaBH_4$), N,N-dimethylpyridin-4-amine (DMAP), ammonium hydroxide (NH_4OH), 1, 2-dichloroethane (DCE), potassium acetate (KOAc), N-methylpyrrolidinone (NMP), acetic acid (AcOH), methyl-*tert*-butyl ether (MTBE), diisopropyl azodicarboxylate (DIAD), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), tris(dibenzyideneacetone)dipalladium (Pd_2dba_3), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) [$PdCl_2(dppf)$], sodium hydride (NaH), and sodium iodide (NaI).

Example 1

N-[5-(1H-imidazol-4-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

1a. *Ethyl 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoate*

To a solution of ethyl 4-hydroxybenzoate (15 g, 90.27 mmol) in dry DMA (300 mL) was added K_2CO_3 (31.2 g, 225.67 mmol) and 2-(chloromethyl)pyridine hydrochloride (29.6 g, 180.53 mmol) portion-wise. The solution was stirred at RT for 7 days. The reaction was poured into 900 mL of sat. $NaHCO_3$ while stirring. The precipitate was filtered off, washed with water (500 mL), then 1:1 hexanes:Et_2O (400 mL). The resulting solid was dried first under suction, then in a vacuum oven overnight at 55 °C to yield the title compound as a white solid (26 g, unpurified). A second batch was obtained by refiltration of the filtrate after 1 day. The crystalline product was washed with water, followed by 1:1 hexanes:Et_2O, and dried, first under suction, then in a vacuum oven at 55 °C to yield a further 6.43 g (28%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.58 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.83 (td, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.13 (d, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 1.29 (t, 3H). MS ($M+H^+$) = 258.

1b. *4-(Pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid*

To a slurry of ethyl 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoate (26 g, 90.27 mmol, batch 1 from above) in EtOH (230 mL) was added NaOH (2.5M) (51.1 mL, 127.75 mmol) slowly. The reaction was stirred at RT for 48h. More NaOH (100 mL, 2M) was added and the reaction was stirred overnight again. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, then diluted to 100 mL with water and acidified to pH~6 with 10% HCl. The precipitate was collected, washed with water, dried under suction, then washed with Et_2O and dried under suction to yield the title compound (9.35 g, 45%). The filtrate was further acidified with 10% HCl, filtered, washed with water, Et_2O and dried under suction to yield more product (1.617 g, 8%). Combined yield = 53%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.65 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.83 (td, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.10 (d, 2H), 5.25 (s, 2H). MS ($M+H^+$) = 230.

1c. *4-Methyl-3-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)phenylboronic acid*

To 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid (300 mg, 1.31 mmol), HATU (522 mg, 1.37 mmol) and DIPEA (0.457 mL, 2.62 mmol) was added DMF (3 mL). After stirring for 1 h at 50 °C, the mixture was cooled and 3-amino-4-methylphenylboronic acid (198 mg, 1.31 mmol) was added. The reaction was reheated to 50 °C for 6 h , an additional equivalent of 3-amino-4-methylphenylboronic acid was added, and the reaction was stirred at RT for 48h. The reaction was poured into sat. NaCl solution (30 mL). The precipitate was filtered, washed with water, followed by Et_2O, and dried under suction to yield the title compound (434 mg, 92 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.90 (td, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). MS ($M+H^+$) = 363.

1d. *N-[5-(1H-Imidazol-4-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

A mixture of 4-methyl-3-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)phenyl boronic acid (50 mg, 0.14 mmol), Cs_2CO_3 (135 mg, 0.41 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(23.93 mg, 0.02 mmol) and 4-bromo-1H-imidazole (26 mg, 0.18 mmol) was purged with nitrogen before adding degassed dioxane (690 µL) and water (230 µL) and heating in a microwave for 40 min at 150 °C. After cooling, the aqueous layer was removed with a pipette, and the organic layer was diluted with DMSO (1 mL) and filtered through a 0.2 µm filter. The filtrate was concentrated to a volume of 1 mL and purified by Gilson HPLC (20-75% MeCN/10 mM NH_4OAc in water). The

fractions were concentrated and lyophilized to yield the title compound (19 mg, 0.049 mmol, 35%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 12.11 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.85 (td, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). MS ($M+H^+$) = 385.

The following Examples 2-28 were prepared in a similar fashion to Example 1 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
2	N-[2-methyl-5-[5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]1,3-thiazol-2-yl]phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	513.22	514	9.83 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (dd,1H), 7.53 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.42 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)
3	N-[5-(5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	434.17	435	11.67 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.86 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.45 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)
4	N-[2-methyl-5-[5-(pyrazol-1-ylmethyl)1,3-thiazol-2-yl]phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	481.16	482	9.82 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.27 (t, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)
5	N-[2-methyl-5-(4-thia-1,6-diazabicyclo[3.3.0]octa-2,5,7-trien-7-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	440.13	441	9.71 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.84 (td, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
6	N-[5-(5-aminopyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	410.17	411	9.94 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.98 (m, 5H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)
7	N-(2-methyl-5-pyridin-3-yl-phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	395.16	396	9.96 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)
8	N-[5-(6-aminopyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	410.17	411	13.97 (br s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.25 (br s, 2H), 8.11 (t, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.96 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)
9	N-(2-methyl-5-pyridin-2-yl-phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	395.16	396	9.85 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.16 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)
10	N-[5-(5-aminopyrazin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	411.17	412	9.79 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
11	N-(2-methyl-5-pyridin-4-yl-phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	395.16	396	10.02 (s, 1H), 8.92 (d, 2H), 8.69 (d, 1H), 8.37 (d, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)
12	N-[2-methyl-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)1,3-thiazol-2-yl]phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	500.19	501	9.84 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.27 (s, 3H)
13	N-[2-methyl-5-(1-methylimidazol-2-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	398.17	399	9.82 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.84 (td, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)
14	N-[2-methyl-5-(5-nitro-1H-benzoimidazol-2-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	479.16	480	13.59 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.53 (d, 0.5H), 8.34 (d, 0.5H), 8.26 (d, 1H), 8.12 (ddd, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.86 (td, 1H), 7.82 (d, 0.5H), 7.70 (d, 0.5H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.18 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)
15	N-[5-(6-aminopyridazin-3-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	411.17	412	9.84 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
16	N-(2-methyl-5-1,3-thiazol-2-yl-phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	401.12	402	9.86 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)
17	N-(5-benzothiazol-2-yl-2-methyl-phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	451.14	452	9.91 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.18 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)
18	N-[2-methyl-5-(7H-purin-6-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	436.16	437	10.02 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.66 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.97 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)
19	ethyl 4-methyl-2-[4-methyl-3-[[4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoyl]amino] phenyl]1,3-thiazole-5-carboxylate	487.16	488	9.87 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.86 (td, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.17 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (t, 3H)
20	N-[5-(1,5-dimethylimidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	412.49	413	2.22 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.16 (d, 2 H), 7.37 (m, 3 H), 7.56 (m, 2 H), 7.85 (m, 1 H), 7.98 (d, 2 H), 8.60 (m, 1 H), 9.82 (s, 1 H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
21	N-[2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	398.46	399	2.20 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 7.16 (d, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.55 (m, 3 H), 7.61 (s, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.98 (d, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 9.77 (br s, 1 H)
22	N-(2-methyl-5-quinoxalin-2-yl-phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	446.51	447	2.33 (s, 3 H), 5.30 (s, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 7.53 (dd, 2 H), 7.87 (td, 3 H), 8.03 (d, 2 H), 8.15 (m, 3 H), 8.34 (d, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H)
23	N-[5-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-2-methylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	412.49	413	2.33 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.01 (d, 3 H), 8.67 (br s, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 14.47 (br s, 1 H)
24	N-[2-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	398.46	399	2.20 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 5.28 (s, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.22 (d, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 9.76 (s, 1 H), 11.98 (br s, 1 H)
25	N-[2-methyl-5-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	398.46	399	2.18 (br s, 3 H) 2.23 (br s, 3 H) 5.29 (br s, 2 H) 6.79 (br s, 1 H) 7.17 (m, 2 H) 7.30 (d, 1 H) 7.34 - 7.47 (m, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.67 (d, 1 H) 7.86 (br s, 2 H) 7.99 (m, 2 H) 8.61 (br s, 1 H) 9.82 (br s, 1 H) 12.18 (br s, 1 H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
26	N-[5-(1,4-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	412.49	413	2.11 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 5.29 (s, 2 H) 6.91 (s, 1 H) 7.17 (m, 2 H) 7.35 (t, 2 H) 7.45 (d, 1 H) 7.54 (d, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.85 (td, 1 H) 8.00 (m, 2 H) 8.60 (d, 1 H) 9.84 (s, 1 H)
27	N-[2-methyl-5-(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	398.46	399	2.22 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 5.29 (s, 2 H) 7.16 (d, 2 H) 7.26 (d, 1 H) 7.31 - 7.48 (m, 2H) 7.56 (t, 3 H) 7.86 (t, 1 H) 7.98 (d, 2 H) 8.60 (d, 1 H) 9.77 (s, 1 H) 12.05 (br s, 1 H)
28	N-{2-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	452.43	453	2.27 (s, 3 H), 5.40 (s, 2 H), 7.20 (d, 2 H), 7.39 (d, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 7.76 (t, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 8.02 (m, 3 H), 8.11 (t, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 13.23 (br s, 1 H)

Example 29

N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

Example 29 can be prepared in a similar fashion to Example 1 or by employing the method described below:

29a. *2-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1H-imidazole*

A 500 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar and 4-methyl-3-nitrobenzaldehyde (5.0 g, 30.28 mmol). The vessel was cooled to 0 °C and EtOH (76 mL), NH_4OH (23.58 mL, 605.52 mmol), and oxalaldehyde (40% in water) (17.29 mL, 151.38 mmol) were added. The resulting mixture was then stirred at RT for 48h before being concentrated *in vacuo* to afford the crude imidazole. The crude solid was washed with water (300 mL) and extracted with EtOAc (2 X 250 mL). The combined organic phases were dried with $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the crude product that was purified by ISCO MPLC (20% MeOH/DCM) to afford the title compound (2.81 g, 45.7 %) as a brown

solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.73 (br s, 1 H) 8.48 (d, 1 H) 8.11 (d, 1 H) 7.53 (d, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 2.45 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 204.

29b. *5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline*

A 250 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, 2-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1H-imidazole (3.32 g, 16.34 mmol), and MeOH (163 mL). Palladium on activated carbon (500 mg, 10 wt %) was then added and the vessel was purged with hydrogen and placed under an atmosphere of hydrogen using a balloon. The mixture was allowed to stir for 24h before being purged with nitrogen, filtered through a bed of Celite and concentrated *in vacuo*. The crude aniline was dissolved in MeOH (~ 25 mL) and 10 mL of HCl (4N in dioxane) was added. Et_2O (~200 mL) was added which caused the product to precipitate as the hydrochloride salt. The resulting solid was collected via vacuum filtration and dried *in vacuo* to afford the title compound as the hydrochloride salt (3.88 g, 96 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.77 – 7.65 (m, 4 H) 7.44 (d, 1 H) 2.34 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 174.

29c. *4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoyl chloride*

To 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid (2.181 g, 9.51 mmol) in THF (190 mL) and DMF (0.074 mL, 0.95 mmol) was added oxalyl chloride (8.33 mL, 95.14 mmol) dropwise at RT. The reaction mixture was heated to 50 °C for 4h, then allowed to cool to RT. The mixture was concentrated, then triturated with Et_2O to yield the hydrochloride salt of the title compound (2.70 g, 100 %). ^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ 11.76 (br s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.14 (d, 2H), 5.14 (s, 2H).

29d. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

A 1 L round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoyl chloride hydrochloride (11.86 g, 41.73 mmol), DCM (104 mL), pyridine (104 mL), and 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline hydrochloride (8.75 g, 41.73 mmol) was then added. The vessel was fitted with a reflux condenser and resulting reaction mixture was heated to 50 °C with stirring overnight. The vessel was allowed to cool to RT and the solvents were removed *in vacuo*. The crude residue was washed with 10 % NaOH (~ 250 mL) and extracted with EtOAc (2 X 500 mL). The combined organic extract was washed with brine, dried with $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the crude product which was pre-absorbed onto of silica gel (~ 100 g) and purified via ISCO MPLC (10%

MeOH/DCM) to afford the pure product as an off white solid. The obtained solid was recrystallized from 20 mL of MeOH, collected via vacuum filtration, and dried *in vacuo* to afford the title compound (10.45 g, 65.1 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1 H) 9.84 (s, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 7.98 (d, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 7.85 (t, 1 H) 7.72 (d, 1 H) 7.54 (d, 1 H) 7.39 – 7.31 (m, 2 H) 7.16 (d, 2 H) 7.11 (br s, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 2.23 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) =385.

Example 30

N-[5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

Example 30 can be prepared in a similar fashion to Example 1 or by utilizing the following method described below:

30a. *2-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1H-benzo[d]imidazole*

In a 200 mL round-bottomed flask was 4-methyl-3-nitrobenzoic acid (4 g, 22.08 mmol), benzene-1,2-diamine (2.388 g, 22.08 mmol), and DIPEA (7.71 mL, 44.16 mmol) in DMF (27.6 mL) to give a brown solution. The solution was cooled with an ice-water bath, and HATU (8.82 g, 23.19 mmol) was added. The reaction was stirred at RT for 2h. The solution was added into 500 mL of water and stirred for 0.5h. Filtration afforded a light yellow solid. The solid was placed in a 200 mL round-bottomed flask, and acetic acid (100 mL) was added to give a yellow suspension. The reaction was heated to 85 °C for 1h. The reaction was concentrated under reduced pressure and diluted with sat. $NaHCO_3$ (100 mL). Filtration gave the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.60 (s, 3 H), 7.24 (dd, 2 H), 7.63 (dd, 2 H), 7.70 (d, 1 H), 8.40 (m, 1 H), 8.78 (s, 1 H).

30b. *5-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylaniline*

In a 500 mL round-bottomed flask was 2-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1H-benzo[d]imidazole (5.0 g, 19.74 mmol) and iron(III) chloride (6.40 g, 1.97 mmol) in MeOH (200 mL) to give a yellow suspension. The mixture was heated to 75 °C for 20 min before hydrazine (21.25 mL, 236.91 mmol) was added. The reaction was kept stirring at that temp for 2h. The solid residue was filtered off, and the filtrate was concentrated. To the residue was added water (50 mL) and DCM (100 mL). Partition, extraction with DCM (2 X 30 mL) and drying (Na_2SO_4) of the combined organic layers, followed by concentration gave the crude product. To the crude product was added DCM (100 mL) and it was stirred for 0.5h,

followed by filtration gave the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.12 (s, 3 H), 5.07 (s, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.60 (dd, 1 H), 12.64 (br s, 1 H).

30c. *N-[2-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 200 mL round-bottomed flask was 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid (1.540 g, 6.72 mmol) in DCM to give a white suspension. $SOCl_2$ (0.981 mL, 13.44 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 3h. The reaction was concentrated *in vacuo* to give 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoyl chloride. To the residue was added pyridine (20 mL), and 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylaniline (1.5 g, 6.72 mmol) was added. The reaction was heated to 60 °C for 1h. Pyridine was removed under reduced pressure, and to the residue was added sat. $NaHCO_3$ (50 mL) and DCM (30 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (2 X 15 mL), and concentration of the combined organic layers gave the crude product. The solid was dissolved in hot EtOH (20 mL), and after cooling down to 4 °C, the precipitate was collected to give the title compound (0.894 g, 31% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ12.85 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.96 (dd, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.18 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS ($M+H^+$) = 435.

Example 31

N-[4-(1H-benzoimidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

31a. *N-(4-carbamoyl-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

To 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid (2.05 g, 8.94 mmol), 4-amino-3-methylbenzamide (1.410 g, 9.39 mmol) and HATU (3.57 g, 9.39 mmol) in DMF (20 mL) was added DIPEA (4.69 mL, 26.83 mmol). The reaction mixture was heated to 50 °C for 10h. After cooling to RT, the reaction mixture was poured into 1N NaOH. The precipitate was washed with water, followed by Et_2O, then dried under suction to yield the title compound (2.62 g, 81 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). MS ($M+H^+$) = 362.

31b. *Methyl 3-methyl-4-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)benzoate*

To N-(4-carbamoyl-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (2.45 g, 6.78 mmol) in MeOH (67.8 mL) was added DMF-dimethylacetal (2.72 mL, 20.34 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h, then at 45 °C for 24h. The reaction was cooled to RT, then concentrated to 1.5 mL and poured into 10 mL of brine. The precipitate was filtered, washed with water, then Et_2O and dried under suction to yield the title compound (2.380 g, 93 %). ^1H NMR (d_3-MeOD) δ 8.56 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.15 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS ($M+H^+$) = 377.

31c. *3-Methyl-4-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)benzoic acid*

To methyl 3-methyl-4-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)benzoate (2.67 g, 7.09 mmol) in MeOH (79 mL) and water (19.70 mL) was added NaOH (0.426 g, 10.64 mmol). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 2.5h. After cooling to RT, 10.64 mL of 1M HCl and 100 mL of water were added and the mixture was cooled. The precipitate was collected by filtration, and washed with water then Et_2O to yield the title compound (2.56 g, 100 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.16 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). MS ($M+H^+$) = 363.

31d. *N-(2-Aminophenyl)-3-methyl-4-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)benzamide*

To 3-methyl-4-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)benzoic acid (0.145 g, 0.40 mmol), HATU (0.160 g, 0.42 mmol) and benzene-1,2-diamine (0.045 g, 0.41 mmol) was added DMF (1 mL) and DIPEA (0.210 mL, 1.20 mmol). The mixture was heated to 50 °C for 15 h. After cooling, 1 mL 1M NaOH and 9 mL brine were added, and the mixture was cooled. The precipitate was filtered, washed with water, Et_2O and dried under suction to yield the title compound (0.165 g, 91 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.84 (m, 3H), 7.52 (t, 2H), 7.36 (dd, 1H), 716 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.59 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). MS ($M+H^+$) = 453.

31e. *N-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy) benzamide*

N-(2-aminophenyl)-3-methyl-4-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)benzamide (0.13 g, 0.29 mmol) in AcOH (2.87 mL) was heated to 80 °C for 1.5 h. After cooling to RT, the

mixture was neutralized with saturated $NaHCO_3$ and the precipitate was filtered, washed with water, Et_2O and dried under suction to yield the title compound (0.077 g, 61.8 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.85 (td, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.18 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). MS ($M+H^+$) = 435.

Example 32

N-[5-(2,4-dimethyl1,3-thiazol-5-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

32a. *N-(5-iodo-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 10 mL round-bottomed flask was dissolved 5-iodo-2-methylaniline (5.171 g, 22.19 mmol), 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid, HCl (4.91 g, 18.49 mmol), DIPEA (9.66 mL, 55.47 mmol) and HATU (14.06 g, 36.98 mmol) in NMP (92 mL) to give an orange solution. The reaction was heated to 70 °C for 12h, after which time, the reaction was poured into 1M aqueous NaOH (400 mL), and the resultant precipitate was removed via vacuum filtration. The filter cake was rinsed with water (200 mL), MTBE (100 mL), and dried under suction to yield the title compound (5.52 g, 67%) as a pale brown solid. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 3 H) 5.29 (s, 2 H) 7.08 (d, 1 H) 7.16 (m, 2 H) 7.29 - 7.43 (m, 1 H) 7.50 (dd, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.87 (td, 1 H) 7.95 (m, 2 H) 8.61 (d, 1 H) 9.78 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 445.

32b. *N-[5-(2,4-dimethyl1,3-thiazol-5-yl)-2-methyl-phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

A solution of N-(5-iodo-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (0.45 mmol, 200 mg), 2,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiazole (250 mg, 0.45 mmol), Cs_2CO_3 (1.8 mmol, 587 mg) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.07 mmol 78 mg) in 1,4-dioxane (2 mL) and water (1 mL) was heated in microwave at 120 °C for 20 min. After the reaction mixture was cooled, water (2 mL) and EtOAc (4 mL) were added. The aqueous layer was removed using a pipette. The organic layer of the reaction was concentrated and the residue was purified using ISCO MPLC (5-10% MeOH/DCM) to afford product. The concentrated residue was acidified with HCl (2 mL, 4N in dioxane). Concentration of the acidic solution under vacuum provided the hydrochloride salt of the title compound (170 mg, 70%) as a yellow solid. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.26 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 5.43

(s, 2 H) 7.13 - 7.28 (m, 3 H) 7.36 (d, 1 H) 7.45 (d, 1 H) 7.59 - 7.71 (m, 1 H) 7.79 (d, 1 H) 8.00 (d, 2 H) 8.08 - 8.29 (m, 1 H) 8.75 (d, 1 H) 9.87 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 430.

The following Examples 33-37 were prepared in a similar fashion to Example 32 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
33	N-[2-methyl-5-(1-methylpyrazol-4-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	398.46	399	(d_3-MeOD) 2.30 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 5.45 (s, 2 H) 7.23 (m, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.36 - 7.44 (m, 1 H) 7.53 (d, 1 H) 7.72 (d, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.86 - 7.99 (m, 2 H) 8.03 (m, 2 H) 8.26 (td, 1 H) 8.73 (dd, 1 H)
34	N-[2-methyl-5-(2-methylpyrazol-3-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	398.46	399	2.29 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 5.44 (s, 2 H) 6.39 (d, 1 H) 7.21 (m, 2 H) 7.28 - 7.44 (m, 2 H) 7.49 (dd, 2 H) 7.67 (d, 1 H) 7.81 (d, 1 H) 8.01 (m, 2 H) 8.19 (td, 1 H) 8.76 (d, 1 H) 9.90 (s, 1 H)
35	N-[2-methyl-5-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	426.52	427	2.16 (s, 3 H) 2.24 (s, 6 H) 3.72 (s, 3 H) 5.40 (s, 3 H) 7.05 (dd, 1 H) 7.13 - 7.25 (m, 2 H) 7.30 (d, 1 H) 7.60 (d, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.99 (d, 2 H) 8.11 (d, 1 H) 8.72 (d, 1 H) 9.79 (s, 1 H)
36	N-[2-methyl-5-[1-(2-methylpropyl)pyrazol-4-yl]phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	440.54	441	0.86 (d, 6 H) 2.04 - 2.18 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 3.92 (d, 2 H) 5.43 (s, 2 H) 7.14 - 7.28 (m, 3 H) 7.38 (dd, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.77 - 7.90 (m, 2 H) 8.01 (d, 2 H) 8.13 - 8.27 (m, 2 H) 8.76 (d, 1 H) 9.82 (s, 1 H)
37	N-[2-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	452.43	453	2.26 (s, 3 H) 5.29 (s, 2 H) 7.06 - 7.27 (m, 3 H) 7.29 - 7.41 (m, 2 H) 7.55 (d, 1 H) 7.60 - 7.69 (m, 1 H) 7.78 - 7.92 (m, 2 H) 8.00 (d, 2 H) 8.52 - 8.67 (m, 1 H) 9.89 (s, 1 H) 14.03 (d, 1 H)

Example 38

N-(2-methyl-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

38a. *N-(5-(2-acetylhydrazinecarbonyl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

To a solution of 4-methyl-3-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)benzoic acid (560mg, 1.55 mmol), acetohydrazide (229 mg, 3.09 mmol) and DIPEA (1080 µl, 6.18 mmol) in DMF (5.15 mL) was added HATU (1175 mg, 3.09 mmol). The reaction was stirred overnight. The reaction was concentrated under vacuum and the residue was purified using ISCO MPLC (0-10% MeOH/DCM) to afford the title compound (647 mg, 99%). MS ($M+H^+$) = 419.

38b. *N-(2-methyl-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

To a solution of N-(5-(2-acetylhydrazinecarbonyl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (550mg, 1.31 mmol), PPh_3 (1034 mg, 3.94 mmol) and DIPEA (918 µl, 5.26 mmol) in MeCN (11 mL) was added perchloroethane (622 mg, 2.63 mmol). The reaction was stirred overnight. The reaction was concentrated and the residue was purified using ISCO MPLC (EtOAc to 10% MeOH/DCM)to afford the title compound (180 mg, 34%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.33 (s, 3 H) 2.58 (s, 3 H) 5.30 (s, 2 H) 7.18 (d, 2 H) 7.37 (ddd, 4.85, 1 H) 7.52 (dd, 2 H) 7.75 (dd, 1 H) 7.86 (td, 1 H) 7.91 - 8.20 (m, 3 H) 8.51 - 8.73 (m, 1 H) 9.90 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 401.

Example 39

N-(5-(4,5-dimethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

39a. *Methyl 4-methyl-3-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)benzoate*

To a solution of 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid (1.0 g, 4.36 mmol), methyl 3-amino-4-methylbenzoate (0.735 g, 4.45 mmol) and HATU (1.742 g, 4.58 mmol) in DMF was added DIPEA (2.286 mL, 13.09 mmol). The reaction was stirred at 50 °C for 16h. After cooling to RT, the solution was poured into 1M NaOH (100 mL). The precipitate was filtered,

washed with water, followed by Et_2O to yield a white solid. The solid was dried under suction to yield the title compound (38.2 %) as the monohydrate.

39b. *4-methyl-3-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)benzoic acid*

Methyl 4-methyl-3-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)benzoate (627 mg, 1.67 mmol) and NaOH (133 mg, 3.33 mmol) were dissolved in MeOH (12.5 mL) and water (4.17 mL), stirred at RT for 20h, then at 50 °C for 1.5h. After cooling to RT, 1M HCl (3.3 mL) was added and the precipitate was filtered, washed with water, followed by Et_2O, to yield the title compound (99 %) as a white solid.

39c. *N-(5-(4,5-dimethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

A solution of N-(2-methyl-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (100 mg, 0.25 mmol) in $MeNH_2$/ EtOH (30% wt.) was heated in a microwave for 7h at 130 °C. The reaction was concentrated in vacuo and then purified using ISCO MPLC (0-40% MeOH/DCM) to afford the title compound (27 mg, 26%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.31 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 5.29 (s, 2 H) 7.17 (m, 2 H) 7.37 (ddd, 4.85, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 2 H) 7.54 (d, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.86 (td, 1 H) 7.98 (m, 2 H) 8.60 (d, 1 H) 9.88 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 414.

Example 40

N-(2-methyl-5-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

40a. *N-(5-cyano-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

A solution of 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoyl chloride hydrochloride (644 mg, 2.60 mmol) and 3-amino-4-methylbenzonitrile (515 mg, 3.90 mmol) in pyridine was stirred for 16h. Concentration of the reaction mixture under reduced pressure afforded a crude residue, which was purified using ISCO MPLC (40-100% EtOAc/hexane) to yield the title compound. MS ($M+H^+$) = 344.

40b. *N-(5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

A suspension of N-(5-cyano-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (170 mg, 0.5 mmol), hydroxylamine hydrochloride (37.8 mg, 0.54 mmol) and $NaHCO_3$ (40.3 mg, 0.43 mmol) in MeOH (0.5 mL) was heated in a microwave at 70 °C for 1h. A precipitate formed, which was collected and washed with MeOH and water to yield the title compound. MS ($M+H^+$) = 377.

40c. *N-(2-methyl-5-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

A solution of N-(5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (160 mg, 0.43 mmol) and acetic anhydride (347 mg, 3.47 mmol) in 1,4-dioxane (1.4 mL) was heated in a microwave at 150 °C for 1h. The reaction was concentrated in vacuo and the residue was purified by Gilson HPLC (10-70% MeCN/0.1% TFA in water) to afford the title compound (70 mg, 41%). ^1H NMR (d_3-MeOD) δ 2.38 (s, 4 H) 2.66 (s, 3 H) 5.31 (s, 2 H) 7.11 - 7.26 (m, 2 H) 7.37 - 7.50 (m, 2 H) 7.66 (d, 1 H) 7.83 - 7.95 (m, 2 H) 7.97 - 8.09 (m, 3 H) 8.52 - 8.62 (m, 1 H). MS ($M+H^+$) = 401.

Example 41

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(3-methoxybenzyloxy)benzamide

41a. *Methyl 4-(3-methoxybenzyloxy)benzoate*

In a 250 mL round-bottomed flask was added methyl 4-hydroxybenzoate (2.0 g, 13.15 mmol), 1-(bromomethyl)-3-methoxybenzene (2.64 g, 13.15 mmol), and K_2CO_3 (4.54 g, 32.86 mmol) in MeCN (50 mL) to give a white suspension. The reaction was stirred overnight at RT filtered, and concentrated in vacuo to give the title compound as a white solid (3.5 g, 98% yield). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.76 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 5.17 (s, 2 H), 6.91 (m, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 7.12 (d, 2 H), 7.31 (t, 1 H), 7.92 (d, 2 H).

41b. *4-(3-Methoxybenzyloxy)benzoic acid*

In a 500 mL round-bottomed flask was added methyl 4-(3-methoxybenzyloxy)benzoate (3.50 g, 12.85 mmol) and LiOH (1.539 g, 64.27 mmol) in EtOH (200 mL) to give a colorless suspension. The reaction was heated to 60 °C for 2h. After cooling to RT and concentration under reduced pressure , water (100 mL) was added. Using

aq. HCl (6 N) the pH was adjusted to 2, and at that time a precipitate was observed. The precipitate was collected by filtration to give the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.76 (s, 3 H), 5.16 (s, 2 H), 6.90 (m, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 7.09 (d, 2 H), 7.31 (t, 1 H), 7.89 (d, 2 H), 12.64 (s, 1 H).

41c. *3-(4-(3-Methoxybenzyloxy)benzamido)-4-methylphenylboronic acid*

In a 100 mL round-bottomed flask was dissolved 4-(3-methoxybenzyloxy)benzoic acid (0.47 g, 1.82 mmol), 3-amino-4-methylphenylboronic acid (0.288 g, 1.91 mmol), and DIPEA (0.795 mL, 4.55 mmol) in DMF (2 mL) to give a brown solution. The reaction mixture was cooled to 0 °C before HATU (0.727 g, 1.91 mmol) was added. After the reaction mixture was warmed to RT, it was stirred for additional 3h. Water (50 mL) was added and filtration afforded the title compound as a brown solid. MS ($M+H^+$) = 392.

41d. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(3-methoxybenzyloxy)benzamide*

In a 10 mL vial was added 2-bromo-1H-imidazole (0.085 g, 0.58 mmol), 3-(4-(3-methoxybenzyloxy)benzamido)-4-methylphenylboronic acid (0.15 g, 0.38 mmol), and K_2CO_3 (0.094 g, 0.96 mmol) in dioxane (4 mL) to give a colorless suspension. The reaction mixture was diluted with water (1 mL). Nitrogen was bubbled in for 20 min before $Pd(PPh_3)_4$ (0.044 g, 0.04 mmol) was added. The reaction was heated to 100 °C for 2.5h. After concentration under reduced pressure the crude product was purified by Gilson HPLC (MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to give the title compound (0.024 g, 16% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.24 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 5.19 (s, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 7.05 (br s, 2 H), 7.15 (d, 3 H), 7.32 (m, 2 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.98 (d, 2 H), 9.84 (s, 1 H), 12.59 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 414.

The following Examples 42-57 were prepared in a similar fashion to Example 41 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
42	4-[(3,5-dimethoxyphenyl)methoxy]-N-[5-(1,4-dimethylimidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]benzamide	471.55	472	2.10 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.75 (s, 6 H), 5.15 (s, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 6.63 (d, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 7.34 (m, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.97 (d, 2 H), 9.80 (s, 1 H)
43	4-[(3,5-dimethoxyphenyl)methoxy]-N-[2-methyl-5-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]benzamide	457.53	458	2.34 (s, 6 H), 3.75 (s, 6 H), 5.16 (s, 2 H), 6.47 (m, 1 H), 6.63 (d, 2 H), 7.16 (d, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 8.02 (m, 3 H), 9.95 (s, 1 H), 14.50 (s, 2 H)
44	4-[(2-cyanophenyl)methoxy]-N-[2-methyl-5-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]benzamide	422.49	423	2.35 (s, 6 H), 5.36 (s, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.78 (d, 2 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.06 (m, 3 H), 10.02 (s, 1 H), 14.58 (s, 1 H)
45	4-[(2-cyanophenyl)methoxy]-N-[5-(1,4-dimethylimidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]benzamide	436.51	437	2.32 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.61 (dt, 3 H), 7.78 (d, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.03 (d, 2 H), 10.02 (s, 1 H), 14.56 (s, 1 H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
46	4-[(2-cyanophenyl)methoxy]-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]benzamide	408.46	409	2.35 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 7.78 (m, 4 H), 7.85 (m, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.03 (d, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 14.64 (s, 1 H)
47	4-[(3,5-dimethoxyphenyl)methoxy]-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]benzamide	443.5	444	2.34 (s, 3 H), 3.75 (s, 6 H), 5.16 (s, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 6.63 (d, 2 H), 7.16 (d, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.79 (s, 2 H), 7.86 (dd, 1 H), 8.00 (d, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H), 14.70 (s, 1 H)
48	4-[(3,5-dimethoxyphenyl)methoxy]-N-[5-(1,5-dimethylimidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]benzamide	471.55	472	2.36 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.79 (m, 3 H), 7.95 (d, 1 H), 8.02 (d, 2 H), 10.00 (s, 1 H), 14.48 (s, 1 H)
49	4-[(2-cyanophenyl)methoxy]-N-[5-(1,5-dimethylimidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]benzamide	436.51	437	2.34 (s, 3 H), 3.75 (s, 6 H), 5.16 (s, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 6.63 (d, 2 H), 7.16 (d, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.79 (s, 2 H), 7.86 (dd, 1 H), 8.00 (d, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H), 14.70 (s, 1 H)
50	4-[(3,5-dimethoxyphenyl)methoxy]-N-[2-methyl-5-(1-methylimidazol-2-yl)phenyl]benzamide	457.53	458	2.37 (s, 3 H), 3.75 (s, 6 H), 3.89 (s, 3 H), 5.16 (s, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 6.63 (d, 2 H), 7.15 (d, 2 H), 7.58 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 7.99 (d, 2 H), 9.97 (s, 1 H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
51	4-[(2-cyanophenyl)methoxy]-N-[2-methyl-5-(1-methylimidazol-2-yl)phenyl]benzamide	422.49	423	2.38 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 7.61 (m, 3 H), 7.79 (m, 3 H), 7.85 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H), 8.02 (d, 2 H), 10.00 (s, 1 H)
52	4-[(2-cyanophenyl)methoxy]-N-[2-methyl-5-(3-methylimidazol-4-yl)phenyl]benzamide	422.49	422	2.33 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.40 (m, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.78 (m, 2 H), 7.88 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.01 (d, 2 H), 9.19 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H)
53	4-[(2-cyanophenyl)methoxy]-N-[2-methyl-5-(1-methylimidazol-4-yl)phenyl]benzamide	422.49	423	2.29 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.78 (d, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.03 (d, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H)
54	4-[(2-cyanophenyl)methoxy]-N-[2-methyl-5-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]benzamide	422.49	423	2.31 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.21 (s, 2 H), 7.44 (m, 2 H), 7.61 (ddd, 4.33, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.78 (d, 2 H), 7.95 (d, 1 H), 8.02 (d, 2 H), 9.11 (s, 1 H), 9.91 (s, 1 H), 14.55 (s, 1 H)
55	4-[(2-cyanophenyl)methoxy]-N-[5-(2,3-dimethylimidazol-4-yl)-2-methyl-phenyl]benzamide	436.51	436	2.33 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.33 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.78 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H), 8.01 (d, 2 H), 9.91 (s, 1 H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
56	4-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methoxy]-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]benzamide	444.49	445	2.25 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 5.20 (s, 2 H), 7.16 (m, 5 H), 7.33 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.99 (d, 2 H), 8.24 (d, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 12.47 (br s, 1 H)
57	4-[(6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]benzamide	461.90	462	2.33 (s, 3 H), 5.14 (s, 2 H), 6.11 (s, 1 H), 7.19 (m, 6 H), 7.52 (d, 1 H), 7.65 (s, 2 H), 7.85 (d, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.05 (d, 2 H), 9.96 (s, 1 H)

Example 58

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(benzyloxy)benzamide

Example 58 can be prepared in a similar fashion to Example 41 or by employing the following method described below:

58a. *4-(benzyloxy)-N-(5-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl)benzamide*

To a mixture of 4-(benzyloxy)benzoic acid (26 g, 113.91 mmol) and (3-amino-4-methylphenyl)methanol (15.63 g, 113.91 mmol), HATU (52.0 g, 136.70 mmol) in DMF (250 mL) was added DIPEA (39.8 mL, 227.83 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at 80°C overnight. Water (~1L) was added to the mixture, and the solid precipitate was collected by filtration, washed with water, dried, then washed with Et_2O (2 x), and dried to yield the title compound as a light yellow solid (38.0 g, 96 %). MS ($M+H^+$) = 348.

58b. *4-(benzyloxy)-N-(5-formyl-2-methylphenyl)benzamide*

A solution of oxalyl dichloride (21.52 g, 169.54 mmol) in 200 mL of anhydrous DCM was cooled to -78°C, then DMSO (26.5 g, 339.08 mmol) was added to the mixture dropwise and the mixture was stirred for 15 min before a suspension of 4-(benzyloxy)-N-(5-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl)benzamide (38 g, 109.38 mmol) in 300mL of DCM was

added over 40 min. After 1h at -78°C, TEA (73.2 mL, 525.03 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to warmed to RT for 1.5h. 400 mL of sat. $NaHCO_3$ was added to the mixture, and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, washed with DCM, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by ISCO MPLC (40-55% EtOAc/hexane) to yield the title compound as a white solid (15.90 g, 42.1 %). MS ($M+H^+$) = 346.

58c. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(benzyloxy)benzamide*

To a suspension of 4-(benzyloxy)-N-(5-formyl-2-methylphenyl)benzamide (15.9 g, 46.03 mmol) in MeOH (400 mL) was added NH_4OH (27.2 mL, 230.17 mmol) at 0°C followed by the addition of oxalaldehyde (52.8 mL, 460.35 mmol). The reaction mixture was then stirred at RT for 1 day. Another portion of NH_4OH (27.2 mL, 230.17 mmol) and oxalaldehyde (52.8 mL, 460.35 mmol) were added to the reaction mixture and stirred at RT for 1 day. One final portion of NH_4OH (27.2 mL, 230.17 mmol)and oxalaldehyde (52.8 mL, 460.35 mmol) were added to the reaction mixture and stirred at RT for 2 days. Water(~1.5 L) was added to the mixture, and the solid was collected by filtration, washed with water, dried, washed with Et_2O, and then dried to afford a grey solid as the crude product (17.60 g), which was purified by ISCO MPLC (EtOAc/hexane) to yield the title compound as a white solid (12 g, 68%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.24 (s, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 7.01 (br s, 1 H), 7.15 (m, 3 H), 7.37 (m, 4 H), 7.49 (m, 2 H), 7.73 (dd, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.99 (d, 2 H), 9.85 (s, 1 H), 12.49 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 384.

Example 59

4-[(4-Fluorophenyl)methoxy]-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]benzamide

59a. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-hydroxybenzamide*

In a 500 mL pressure vessel was added N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(benzyloxy)benzamide (2.77 g, 7.22 mmol) in MeOH (100 mL) to give a white suspension. Nitrogen gas was bubbled in for 20 min before Pd/C (0.384 g, 10%) was added. The vessel was purged with hydrogen three times, and then stirred under hydrogen at 55 psi for 12h. After purging the vessel with nitrogen, the suspension was filtered, and the filter cake was washed with MeOH (3 X 15 mL) and EtOAc (2 X 15 mL). The combined organic filtrates were concentrated to give the title compound (1.8 g, 85% yield). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.23

(s, 3 H), 6.87 (d, 2 H), 7.00 (br s, 1 H), 7.20 (br s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.88 (m, 3 H), 9.72 (s, 1 H), 10.15 (br s, 1 H), 12.44 (br s, 1 H).

59b. *4-[(4-Fluorophenyl)methoxy]-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]benzamide*

In a 10 mL vial was added N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-hydroxybenzamide (0.09 g, 0.31 mmol), K_2CO_3 (0.17 g, 1.23 mmol), and 4-fluorobenzyl chloride (0.074 g, 0.34 mmol) in NMP (1.0 mL) to give a colorless suspension. The reaction was heated to 160 °C for 30 min. After cooling down to RT, the solution was purified by Gilson HPLC (MeCN/0.1% TFA in water) to give a solid residue. To the residue was added MeOH (0.5 mL) and HCl in Et_2O (1.5 mL, 2 M). Concentration gave the title compound as the HCl salt (0.033 g, 27% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.34 (s, 3 H), 5.20 (s, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 7.25 (t, 2 H), 7.56 (m, 3 H), 7.78 (s, 2 H),7.89 (dd, 1 H), 8.01 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 14.74 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 402.

The following Examples 60-64 were prepared in a similar fashion to Example 59 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
60	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-{[4-(methylsulfonyl)benzyl]oxy} benzamide	461.54	462	2.34 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.76 (m, 4 H), 7.86 (dd, 1 H), 8.00 (dd, 4 H), 8.10 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 14.68 (br s, 1 H)
61	4-[(3-cyanobenzyl)oxy]-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]benzamide	408.46	409	2.34 (s, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.65 (t, 1 H), 7.85 (m, 5 H), 7.97 (s, 1 H), 8.02 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 14.72 (br s, 1 H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
62	4-{[4-(hydroxymethyl)benzyl]oxy}-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]benzamide	413.48	414	2.34 (s, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.78 (s, 2 H), 7.86 (dd, 1 H), 8.00 (m, 2 H), 8.10 (d, 1 H), 9.96 (s, 1 H), 14.70 (br s, 1 H)
63	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-[(2-methoxybenzyl)oxy]benzamide	413.48	414	2.34 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.16 (s, 2 H), 6.98 (t, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 7.37 (td, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.80 (s, 2 H), 7.89 (m, 1 H), 8.01 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 14.77 (br s, 1 H)
64	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-{[2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}benzamide	451.45	452	2.27 (s, 3 H), 5.21 (s, 2 H), 6.82 (d, 2 H), 6.86 (br s, 1 H), 7.19 (br s, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.48 (t, 1 H), 7.64 (m, 4 H), 7.86 (br s, 3 H), 9.18 (br s, 1 H), 14.25 (br s, 1 H)

Example 65

N-(2-methyl-5-phenyl-phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

To a vial containing 4-methylbiphenyl-3-amine (0.70 mmol), dioxane (3 mL), and DIPEA (0.30 mL, 1.68 mmol), a 1.83 M solution of the 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoyl chloride hydrochloride (0.56 mmol) in DMF was added. The reaction was stirred for 12h at RT. The reaction was heated to 60 °C for 4h, then poured into 1M NaOH (5 mL), and added DCM (2 mL). The phases were separated using SPE phase separation cartridges, and the organic layer was diluted to a total volume of 5 mL DCM and incubated with 3 eq. of MP-isocyanate resin for 18h. The resin was removed via filtration, and rinsed with 2 mL DCM. The organic layers were combined and concentrated to dryness. The resulting oil was purified via Gilson HPLC (MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to give the title compound (5 mg, 2%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (d, 1 H) 8.26 (d, 1 H) 7.90 (m, 2 H) 7.80 (td, 1 H) 7.55 - 7.71 (m, 4 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.28 - 7.40 (m, 4 H) 7.12 (m, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 2.39 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 395.

Example 66

N-[5-(1,4-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-{[3-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzyl]oxy}benzamide

66a. *methyl 4-(3-(2-morpholinoethoxy)benzyloxy)benzoate*

In a 50 mL round-bottomed flask was added (3-(2-morpholinoethoxy)phenyl)methanol (0.873 g, 3.68 mmol) and 4-methylbenzene-1-sulfonyl chloride (0.701 g, 3.68 mmol) in DCM (10 mL) to give a colorless solution. To the mixture was added TEA (1.026 mL, 7.36 mmol) and DMAP (catalytic). After the reaction was stirred RT for 3h sat. NH_4Cl (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with DCM (2 X 10 mL) and the combine organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to afford 4-(2-(3-(chloromethyl)phenoxy)ethyl)morpholine. In a 50 mL round-bottomed flask was added 4-(2-(3-(chloromethyl)phenoxy)ethyl)morpholine (0.767 g, 3.0 mmol) and methyl 4-hydroxybenzoate (0.456 g, 3.0 mmol) in MeCN (25 mL) to give a colorless solution. K_2CO_3 was added (1.05 g, 7.5 mmol). The reaction was stirred at 85 °C for 4h. After concentration in vacuo, the residue was diluted with water (10 mL) and extracted with EtOAc (2 X 10 mL). The combined organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the crude product, which was purified by ISCO MPLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.69 (br s, 4 H), 2.91 (br s, 2 H), 3.82 (br s, 4 H), 3.90 (m, 3 H), 4.21 (br s, 2 H), 5.11 (s, 2H), 6.89 (dd, 1 H), 7.01 (m, 4 H), 7.32 (t, 1 H), 8.01 (m, 2 H).

66b. *4-(3-(2-morpholinoethoxy)benzyloxy)benzoic acid hydrochloride*

In a 50 mL round-bottomed flask was added methyl 4-(3-(2-morpholinoethoxy)benzyloxy)benzoate (0.297 g, 0.8 mmol) and LiOH (0.096 g, 4.0 mmol) in MeOH (10 mL) to give a colorless suspension. The reaction was stirred at 65 °C for 3h. Concentration under reduced pressure was followed by the addition of water (5 mL). 1N HCl was added to adjust the pH to 1, and the precipitate was collected to give the title compound as a white solid. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.20 (d, 2 H), 3.56 (br s, 4 H), 3.77 (br s, 2 H), 3.95 (br s, 2 H), 4.41 (br s, 2 H), 5.18 (s, 2H), 7.00 (br s, 1 H), 7.10 (d, 4 H), 7.36 (t, 1 H), 7.90 (d, 2 H), 12.67 (br s, 1 H).

66c. *N-(5-(1,4-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(3-(2-morpholinoethoxy)benzyloxy)benzamide*

In a 50 mL round-bottomed flask was dissolved 4-(3-(2-morpholinoethoxy)benzyloxy)benzoic acid hydrochloride (0.14 g, 0.36 mmol) in $SOCl_2$ (1 mL) to give a colorless solution. The reaction was stirred at RT for 1h, and $SOCl_2$ was then removed under reduced pressure to give 4-{[3-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzyl]oxy}benzoyl chloride. To the flask was added pyridine (5 mL) and 5-(1,4-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline (0.072 g, 0.36 mmol). The mixture was stirred at RT for 1h, and the solution was concentrated under reduced pressure. DCM (5 mL) and sat. $NaHCO_3$ (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted with DCM (2 X 5 mL) and the combined organic layers were dried (Na_2SO_4), and concentrated to give the crude product which was purified by ISCO MPLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound (22 mg, 12%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.11 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.50 (br s, 4 H), 2.69 (s, 2 H), 3.57 (m, 4 H), 3.69 (s, 3 H), 4.10 (t, 5.19 (s, 2 H), 6.93 (s, 2 H), 7.05 (s, 2 H), 7.14 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.97 (m, 2 H), 9.80(s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 541.

Example 67

N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2,4-dimethylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

67a. *N-(5-bromo-2,4-dimethylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy))benzamide*

In a round-bottomed flask was placed 5-bromo-2,4-dimethylaniline (5 g, 25 mmol), 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid (6.3 g, 26.5 mmol), and DIPEA (8.9 mL, 50 mmol) in DMF (50 mL). The mixture was cooled to 0 °C with a water-ice bath before HATU (11.5 g, 30 mmol) was added. The mixture was warmed to RT and stirred overnight. To the reaction solution was added water (200 mL). The precipitate was collected by filtration to afford the title compound (4 g, 41% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.14 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 5.26 (s, 2 H), 7.13 (d, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.52 (t, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.92 (d, 2 H), 8.57 (m, 1 H).

67b. *N-(2,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a round-bottomed flask was added N-(5-bromo-2,4-dimethylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (4g, 9.73mmol), bis(pinacolato)diboron (2.96 g,11.6mmol), and KOAc

(2.86 g, 29.2 mmol) in dioxane (50 mL) to give a suspension. To the mixture was added $PdCl_2$(dppf) (400 mg). The reaction was stirred at 80 °C under a nitrogen atmosphere overnight. The reaction mixture was concentrated in vacuo and water (80 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc (2 X 30 mL) and the combined organic layers were dried (Na_2SO_4), then concentrated in vacuo to afford the crude product which was purified by ISCO MPLC (1% MeOH/DCM) to give the title compound (2.3 g, 51.7% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.26 (s, 12 H), 2.15 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.51 (m, 2 H), 7.81 (m, 1 H), 7.94 (m, 2 H), 8.58 (m, 1 H), 9.71 (s, 1 H).

67c. *N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2,4-dimethylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 10 mL vial was added N-(2,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (0.25 g, 0.55 mmol), 2-bromo-1H-imidazole (0.120 g, 0.82 mmol), and Cs_2CO_3 (0.444 g, 1.36 mmol) in dioxane (5 mL) to give a brown suspension. The reaction mixture was diluted with water (2 mL). Nitrogen was bubbled in for 20 min before $Pd(PPh_3)_4$ (0.063 g, 0.05 mmol) was added. The reaction was heated at 110 °C for 4h under microwave conditions. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Gilson HPLC (MeCN/0.1% TFA in water). To the purified product was added HCl in Et_2O (0.5 mL, 1 mmol) . The mixture was concentrated in vacuo to give the HCl salt of the title compound (10 mg, 4.2%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.31 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 5.32 (s, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.45 (br s, 1 H), 7.61 (s,2 H), 7.84 (s, 2 H), 7.96 (m, 3 H), 8.63 (d, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 14.54 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 399.

The following Examples 68-73 were prepared in a similar fashion to Example 67 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
68	N-[5-(1H-benzimidazol-2-yl)-2,4-dimethylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	448.52	449	2.35 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 7.20 (d, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.87 (m, 2 H), 8.01 (m, 3 H), 8.68 (d, 1 H), 9.99 (s, 1 H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
69	N-[5-(1,5-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)-2,4-dimethylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	426.52	427	2.18 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.98 (d, 3 H), 8.66 (d, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 14.47 (br s, 1 H)
70	N-[5-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-2,4-dimethylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	426.52	427	2.16 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.62 (m, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 7.17 (d, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 7.97 (m, 3 H), 8.65 (d, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 14.38 (br s, 1 H)
71	N-[2,4-dimethyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	412.49	413	2.26 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.69 (d, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.02 (m, 3 H), 8.69 (d, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H)
72	N-[5-(1H-imidazol-4-yl)-2,4-dimethylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	398.46	399	2.26 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.97 (m, 3 H), 8.65 (d, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 14.67 (br s, 1 H)
73	N-(5-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)-2,4-dimethylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	426.51	427	2.26 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 5.30 (s, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.90 (td, 1 H), 7.97 (m, 2 H), 8.62 (d, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 14.24 (br s, 1 H)

Example 74

N-[4-chloro-2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

74a. *1-bromo-2-chloro-4-methyl-5-nitrobenzene*

In a 50-mL round-bottomed flask was placed 1-bromo-2-chloro-4-methylbenzene (2 g, 9.7 mmol) and concentrated H_2SO_4 (6.5 mL). The mixture was cooled to –20 °C and HNO_3 (1.5mL) was added slowly over 5 min. To the reaction mixture was added ice water (15 g) after the addition of HNO_3. After allowing to warm to RT, the reaction mixture was extracted with EtOAc (2 X 10 mL). After drying (Na_2SO_4) the combined organic layers were concentrated in vacuo and the crude product was purified by ISCO MPLC (petroleum ether) to afford the title compound (1.3 g) in 62% yield. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.56 (s, 3 H), 7.44 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H).

74b. *5-bromo-4-chloro-2-methylaniline*

In a 200-mL round-bottomed flask was placed 1-bromo-2-chloro-4-methyl-5-nitrobenzene (4 g, 16 mmol) and $FeCl_3$ in silica gel (5%, 11.2 g) in MeOH (50 mL). The reaction mixture was heated to 70°C for 15 min and then hydrazine monohydrate (8.8 mL, 192 mmol) was slowly added and the reaction mixture was refluxed overnight. After cooled to RT, the mixture was filtered, and concentrated in vacuo to afford the title compound (3.4 g) in 95% yield. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.98 (s, 3 H), 6.90 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H).

74c. *N-(5-bromo-4-chloro-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 100-mL round-bottomed flask was dissolved 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid (800 mg, 4 mmol) in $SOCl_2$ (6 mL). The solution was stirred for 1 h at RT. The solution was concentrated in vacuo to give 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoyl chloride. The crude product was dissolved in DCM (10 mL) followed by the addition of 5-bromo-4-chloro-2-methylaniline (500 mg, 2.27 mmol), pyridine (5 mL), and TEA (10 mL). The reaction mixture was heated to 50 °C and stirred for 2h. The mixture was concentrated in vacuo and the crude product was purified by ISCO MPLC (20-33% EtOAc/petroleum ether) to afford the title compound (270 mg) in 28% yield. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.05 (s, 3 H), 2.25 (s, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.34 (m, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.92 (m, 2 H), 8.58 (m, 1 H), 9.81 (s, 1 H).

74d. *N-(4-chloro-2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 10 mL vial was added 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (0.441 g, 1.74 mmol), N-(5-bromo-4-chloro-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (0.5 g, 1.16 mmol), and KOAc (0.341 g, 3.47 mmol) in dioxane (80 mL) to give a colorless suspension. Nitrogen was bubbled in for 20 min before $Pd(PPh_3)_4$(0.134 g, 0.12 mmol) was added. The reaction was stirred at 115 °C in a microwave for 5h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by ISCO MPLC (0-5% MeOH in DCM) to give the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.07 (s, 6 H), 1.16 (s, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 5.28 (s, 2 H), 7.16 (d, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.96 (m, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 9.82 (s, 1 H).

74e. *N-[4-chloro-2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 10 mL vial was added N-(4-chloro-2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (0.15 g, 0.31 mmol), 2-bromo-1-methyl-1H-imidazole (0.076 g, 0.47 mmol), and KOAc (0.077 g, 0.78 mmol) in dioxane (3.0 mL) to give a brown suspension. The reaction mixture was diluted with water (1.0 mL). Nitrogen was bubbled in for 20 min before $Pd(PPh_3)_4$ (0.036 g, 0.03 mmol) was added. The reaction was heated using a microwave at 130 °C for 2h. After concentration *in vacuo* , the residue was diluted with MeOH (0.5 mL) and DMSO (0.5 mL). The solution was filtered and purified by Gilson HPLC (5-80% MeCN/0.1% TFA in water) to give the title compound (0.019 g, 14% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.38 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.46 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.95 (m, 6 H), 8.65 (d, 1 H), 10.04 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 433.

The following Examples 75-77 were prepared in a similar fashion to Example 83 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
75	N-[4-chloro-2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	432.91	433	2.31 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.44 -7.52 (m, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.94 - 8.04 (m, 3 H), 8.12 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H)
76	N-[4-chloro-5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	418.88	419	2.37 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 7.20 (d, 2 H), 7.43 - 7.51 (m, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.86 - 7.91 (m, 3 H), 7.93 - 8.04 (m, 3 H), 8.66 (d, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 14.85 (br s, 2 H)
77	N-[4-chloro-5-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)-2-methylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	446.94	447	2.30 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.97 (m, 3 H), 8.07 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 9.98 (s, 1 H)

Example 78

N-{5-[5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-yl]-2-methylphenyl}-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

78a. *N-(5-(5-formyl-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 10-mL vial was added 4-methyl-3-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)phenylboronic acid (0.5 g, 1.38 mmol) , 4-bromo-1-methyl-1H-imidazole-5-carbaldehyde (0.326 g, 1.73 mmol), and K_2CO_3 (0.477 g, 3.45 mmol) in dioxane (3 mL) to give a white suspension. The reaction mixture was diluted with water (1.0mL). Nitrogen gas was bubbled in for 20 min before $Pd(PPh_3)_4$ (0.160 g, 0.14 mmol) was added. The reaction was heated in a microwave oven at 130 °C for 2.5h. The reaction was

concentrated in vacuo and the residue was combined with MeOH (10 mL) and silica gel (2 g). The solvent was removed *in vacuo*, and the solid purified by ISCO MPLC (0-8% MeOH/DCM) to give the title compound. MS ($M+H^+$) = 427.

78b. *N-{5-[5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-yl]-2-methylphenyl}-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 20 mL round-bottomed flask was dissolved N-(5-(5-formyl-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (0.10 g, 0.23 mmol) in MeOH (2.0 mL) to give a colorless solution. The solution was cooled with an ice-water bath and cooled to 0 °C. To the solution was added $NaBH_4$ (8.87 mg, 0.23 mmol). The reaction was stirred at 0 °C for 2h. Water (0.5 mL) was added to the solution. After stirring for another 0.5h and concentration in vacuo, the residue was diluted with MeOH (1 mL). The solution was filtered and purified by Gilson HPLC (5-80% MeCN/0.1% TFA in water) to give the title compound (0.057 g, 57% yield). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ2.31 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.63 (s, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.47 (m, 3 H), 7.68 (m, 2 H), 8.01 (m, 3 H), 8.67 (m, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 9.97 (s, 1 H); MS ($M+H^+$) = 429.

The following Example 79 was prepared in a similar fashion to Example 78 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
79	N-(5-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-2,4-dimethylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	442.51	443	2.21 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 5.32 (s, 2 H), 7.17 (d, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.95 (m, 3 H), 8.64 (d, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 14.72 (br s, 1 H)

Example 80

N-(2-methyl-5-{1-methyl-5-[(methylamino)methyl]-1H-imidazol-4-yl}phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

To a mixture of methanamine (0.32 mL, 2M in MeOH), (N-(5-(5-formyl-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (0.18 g, 0.42 mmol)

in MeOH (2 mL), and acetic acid (0.048 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (0.313 g, 1.48 mmol) at RT. The reaction mixture was stirred at RT overnight. After concentration *in vacuo* , the crude product was purified using Gilson HPLC (MeCN/0.1% TFA in water) to yield the title compound (0.091 g, 49% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.34 (s, 3 H), 2.55 (br s, 3 H), 4.10 (s, 3 H), 4.47 (br s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 7.61 (m, 1 H), 7.77 (m, 2 H), 8.10 (m, 3 H), 8.73 (d, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 9.80 (br s, 2 H), 10.13 (s, 1 H); MS ($M+H^+$) = 442.

Example 81

N-[2-methyl-5-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

81a. *N-(5-cyano-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 250 mL round-bottomed flask was dissolved 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid hydrochloride (6.0 g, 22.58 mmol) in DCM (25 mL) to give a colorless solution. $SOCl_2$ (8.24 mL, 112.91 mmol) was added and the reaction was stirred at RT for 3h. Evaporation *in vacuo* afforded 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoyl chloride, which was diluted with pyridine (25 mL). To the reaction mixture was added 3-amino-4-methylbenzonitrile (2.98 g, 22.58 mmol) and the reaction was stirred at RT overnight. After concentration *in vacuo*, the solid residue was diluted with sat. $NaHCO_3$ (50 mL) and the mixture was stirred at RT for 0.5h. The mixture was filtered and the solid was triturated with MeOH (50 mL) for 0.5h. Filtration afforded the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.33 (s, 3 H), 5.45 (s, 2 H), 7.21 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.68 (t, 1 H), 7.83 (m, 2 H), 8.01 (m, 2 H), 8.22 (m, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

81b. *N-(5-carbamimidoyl-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 100 mL round-bottomed flask was added NH_4Cl (2.337 g, 43.68 mmol) in toluene (100 mL) to give a colorless suspension. The mixture was cooled to 0 °C before trimethylaluminum (21.84 mL, 2 M in toluene) was added dropwise. After the addition, the reaction was allowed to warm up to RT and the reaction was stirred for at RT for 2h. N-(5-cyano-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (3.0 g, 8.74 mmol) was added and the reaction was heated to 108 °C for 20h. The reaction mixture was cooled to RT and then poured into silica gel (20 g) in chloroform (40 mL). The mixture was stirred for 10 min, and filtered. The filter cake was washed with MeOH (100 mL). The filtrate was concentrated,

and DCM (100 mL) was added to the residue. Filtration afforded a white precipitate that was purified by ISCO MPLC (20% MeOH/DCM) to give the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.34 (s, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 7.18 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.86 (m, 2 H), 8.00 (m, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 9.05 (s, 2 H), 9.33 (s, 2 H), 10.00 (s, 1 H). MS ($M-H^+$) = 359.

81c. *N-[2-methyl-5-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 20 mL vial was dissolved $KHCO_3$ (0.050 g, 0.50 mmol) in water (0.500 mL) to give a colorless solution. The reaction mixture was diluted with THF (2.0 mL). To the solution was added N-(5-carbamimidoyl-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide hydrochloride (0.1 g, 0.25 mmol). The reaction mixture was heated to 75 °C for 5 min, and then 2-bromo-1-phenylethanone (0.050 g, 0.25 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over 5 min at 75 °C. The reaction was stirred at 75 °C for 30 min. After cooling to RT, the solution was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by Gilson HPLC (5-85% MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to give the title compound (0.018 g, 16% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.27 (br s, 3 H), 5.30 (br s, 2 H), 7.18 (d, 3 H), 7.38 (br s, 4 H), 7.56 (d, 1 H), 7.75 (br s, 1 H), 7.86 (d, 4 H), 8.02 (d, 3 H), 8.61 (s, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 12.63 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 461.

The following Examples 82-87 were prepared in a similar fashion to Example 81 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
82	N-{2-methyl-5-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	467.55	468	2.30 (s, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 7.20 (d, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 8.06 (m, 5 H), 8.70 (d, 1 H), 9.96 (s, 1 H)
83	N-{2-methyl-5-[4-(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	529.64	530	1.98 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 3.30 (m, 4 H), 5.42 (s, 2 H), 6.66 (d, 2 H), 7.23 (d, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 7.77 (d, 3 H), 8.04 (m, 4 H), 8.15 (m, 2 H), 8.74 (d, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 14.41 (br s, 1 H), 14.88 (br s, 1 H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
84	N-[2-methyl-5-(4-pyridin-3-yl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	461.52	462	2.27 (s, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 7.39 (m, 3 H), 7.55 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.87 (m, 2 H), 8.01 (m, 3 H), 8.18 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 9.06 (d, 1 H), 9.90 (s, 1 H)
85	N-[5-(4-ethyl-1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	412.49	413	1.19 (t, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.50 (m, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.80 (m, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 7.30 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.86 (m, 2 H), 7.99 (d, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 12.14 (br s, 1 H)
86	N-[5-(4-tert-butyl-1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	440.54	441	1.25 (s, 9 H), 2.23 (s, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 7.31 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.86 (m, 2 H), 7.99 (m, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 9.87 (br s, 1 H), 12.09 (br s, 1 H)
87	N-[5-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	424.50	425	0.86 (m, 2 H), 1.02 (m, 2 H), 2.00 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.53 (m, 3 H), 7.68 (d, 1 H), 7.89 (dd, 1 H), 8.03 (d, 3 H), 8.09 (s, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 14.58 (br s, 2 H)

Example 88

N-{5-[4-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-methylphenyl}-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

In a 10-mL vial was added N-(5-carbamimidoyl-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide hydrochloride (0.15 g, 0.38 mmol) , dihydroxyacetone (0.170 g, 1.89 mmol), and NH_4OH (2 mL) to give a yellow suspension. The reaction mixture was diluted

with THF (2 mL) and the mixture became clear. The reaction was heated to 80 °C for 1.5h. After removal of the solvents under reduced pressure, the crude product was purified by Gilson HPLC (5-75% MeCN/0.1% TFA in water) to give the title compound (0.072 g, 46% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.34 (s, 3 H), 4.57 (s, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.50 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.90 (d, 1 H), 8.01 (m, 3 H), 8.15 (s, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 14.72 (m, 2 H). MS ($M+H^+$) = 415.

Example 89

N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-[(4-morpholin-4-ylpyridin-2-yl)methoxy]benzamide

89a. *4-((4-chloropyridin-2-yl)methoxy)benzoic acid*

In a 50-mL round-bottomed flask was dissolved (4-chloropyridin-2-yl)methanol (4.6 g, 32.04 mmol) and tosyl chloride (6.72 g, 35.24 mmol) in DCM (10 mL) to give a colorless solution. To the mixture was added TEA (8.93 mL, 64.08 mmol) and DMAP (0.05 g). The reaction was stirred at RT for 0.5h, and washed with sat NH_4Cl (20 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to give crude (4-chloropyridin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate. To this product was added methyl 4-hydroxybenzoate (3.07 g, 20.15 mmol), K_2CO_3 (11.14 g, 80.60 mmol), and MeCN (100 mL). The reaction was stirred at 80 °C for 4h. The solvent was removed under reduced pressure, and to the residue was added water (50 mL) and EtOAc (100 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 X 50 mL), and the combined organic layers were dried (Na_2SO_4), and concentrated to give crude methyl 4-((4-chloropyridin-2-yl)methoxy)benzoate. To this material was added LiOH (0.828 g, 34.57 mmol) and MeOH (100 mL). The reaction mixture was heated to 70 °C overnight and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted with water (50 mL) and concentrated HCl (12N) was added dropwise to adjust the pH to 1. The precipitate was collected by filtration to yield the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ5.28 (s, 2 H), 7.14 (d, 2 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.91 (d, 2 H), 8.58 (d, 1 H), 12.69 (br s, 1 H).

89b. *5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline*

In a 10 mL vial was added 2-bromo-1H-imidazole (1.891 g, 12.87 mmol), 2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (2.0 g, 8.58 mmol), and Cs_2CO_3 (5.6 g,

17 mmol) in dioxane (6.0 mL) to give a colorless suspension. The reaction mixture was diluted with water (1.5 mL). After bubbling in nitrogen for 20 min, $Pd(PPh_3)_4$ (1.487 g, 1.29 mmol) was added. The reaction was heated at 110 °C in a microwave oven for 50h. The solvents were removed under reduced pressure, and the residue was purified by ISCO MPLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound. MS (M+ H) = 174.

89c. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((4-chloropyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

In a 50-mL round-bottomed flask was added 4-((4-chloropyridin-2-yl)methoxy)benzoic acid (1.522 g, 5.77 mmol) in $SOCl_2$ (10 mL) to give a colorless suspension. The reaction was stirred at RT for 2h and the mixture became clear. After concentrating *in vacuo*, pyridine (15 mL) and 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline (1.0 g, 5.77 mmol) was added to the residue. After stirring at RT for 0.5h, the reaction was heated at 65 °C for 2h. After concentrating *in vacuo*, to the residue was added sat. $NaHCO_3$ (5 mL) and the solution was extracted with DCM (2 X 10 mL). The organic phases were combined, dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo . The crude product was purified by ISCO MPLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound. MS ($M+H^+$) = 419.

89d. *N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-[(4-morpholin-4-ylpyridin-2-yl)methoxy]benzamide*

In a 10 mL vial was dissolved N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((4-chloropyridin-2-yl)methoxy)benzamide (0.02 g, 0.05 mmol) and morpholine (0.017 g, 0.19 mmol) to give a colorless solution. The reaction was stirred at 160 °C for 3h under microwave conditions. After the reaction mixture was cooled to RT, the mixture was concentrated in vacuo and the residue purified by Gilson HPLC (MeCN/0.1% TFA in water) to give the title compound (0.020 g, 89% yield). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ2.34 (s, 3 H), 3.74 (d, 8 H), 5.34 (s, 2 H), 7.22 (m, 3 H), 7.47 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.80 (s, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 8.08 (d, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 14.87 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 470.

The following Examples 90-91 were prepared in a similar fashion to Example 99 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
90	4-({4-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]pyridin-2-yl}methoxy)-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]benzamide	512.61	513	2.33 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.01 (d, 3 H), 8.67 (br s, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 14.47 (br s, 1 H)
91	4-[(4-chloropyridin-2-yl)methoxy]-N-[2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]benzamide	432.91	433	2.34 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 8.04 (d, 2 H), 8.64 (d, 1 H), 9.90 (s, 1 H)

Example 92

N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-[(4-methoxypyridin-2-yl)methoxy]benzamide

In a 10 mL vial was dissolved N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((4-chloropyridin-2-yl)methoxy)benzamide (0.09 g, 0.21 mmol) and sodium methoxide (4.30 mL, 2.15 mmol) to give a colorless solution. The reaction was stirred at 140 °C for 1h using a microwave reactor. After the reaction mixture was cooled to RT, the reaction was concentrated in vacuo and the crude product was purified by Gilson HPLC (MeCN/0.1% TFA in water) to give the title compound (0.021 g, 24%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ2.35 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 5.43 (s, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.50 (br s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.91 (d, 1 H), 8.06 (m, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 14.86 (br s, 1 H). MS (M +H) = 415.

The following Example 93 was prepared in a similar fashion to Example 92 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
93	4-[(4-methoxypyridin-2-yl)methoxy]-N-[2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]benzamide	428.49	429	2.28 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.83 (s, 3H), 5.22 (s, 2 H), 6.95 (m, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.654 (s, 1 H), 7.98 (d, 2 H), 8.40 (d, 1 H), 9.86 (s, 1 H)

Alternatively, Examples 92-93 can be prepared in the following manner:

Step A. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((4-chloropyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

Prepared in a similar fashion to Example 119. MS ($M+H^+$) = 419.

Step B. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((4-methoxypyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

A mixture of N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((4-chloropyridin-2-yl)methoxy)benzamide (0.812 mL, 0.41 mmol) in 15mL of 0.5M sodium methoxide in MeOH was stirred at 80 °C overnight. After concentrating *in vacuo*, the residue was purified with Gilson HPLC (5-55% MeCN/0.1% TFA in water) to yield the title compound as a white solid (90 mg, 49.2 %).

Example 94

4-({4-[2-(dimethylamino)ethoxy]pyridin-2-yl}methoxy)-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]benzamide

In a 10 mL vial was dissolved N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((4-chloropyridin-2-yl)methoxy)benzamide (0.10 g, 0.24 mmol), 2-(dimethylamino)ethanol (0.128 g, 1.43 mmol), and potassium *tert*-butoxide (0.321 g, 2.86 mmol) in *t*-butanol (3 mL) to give a colorless suspension. The reaction was heated at 110 °C under microwave for 2h.

After cooled to RT, the mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by Gilson HPLC (MeCN/0.1% TFA in water) to give the title compound (0.027 g, 24% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.34 (s, 3 H), 2.85 (d, 6 H), 3.56 (d, 2 H), 4.61 (br s, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.23 (d, 2 H), 7.30 (br s, 1 H), 7.44 (br s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.80 (s, 2 H), 7.94 (d, 1 H), 8.06 (d, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 8.65 (br s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 10.63 (br s, 1 H), 14.88 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 472.

The following Examples 95-96 were prepared in a similar fashion to Example 94 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
95	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-{[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)pyridin-2-yl]methoxy}benzamide	511.62	512	1.39 (d, 1 H), 1.71 (d, 1 H), 1.80 (br s, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 3.00 (m, 2 H), 3.51 (m, 4 H), 4.65 (br s, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 7.23 (d, 2 H), 7.30 (br s, 1 H), 7.43 (br s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.92 (d, 1 H), 8.06 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.64 (br s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 10.57 (br s, 1 H), 14.88 (br s, 1 H)
96	N-[2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-4-[(4-phenoxypyridin-2-yl)methoxy]benzamide	490.56	491	2.26 (S, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 6.83 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.12 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.46 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 8.45 (d, 1 H), 9.84 (s, 1 H)

Example 97

4-[(4-ethoxypyridin-2-yl)methoxy]-N-[2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]benzamide

97a *3-(4-(benzyloxy)benzamido)-4-methylphenylboronic acid*

The title compound was prepared in a fashion similar to the preparation of Example 1, step c, utilizing commercial available reagents. ^{1}H NMR (d_3-MeOD) δ2.31 (s, 3 H), 5.20 (s, 2

H), 7.13 (d, 2 H), 7.37 (m, 4 H), 7.48 (m, 3 H), 7.58 (s, 1 H), 7.95 (s, 2 H). MS ($M - H^+$) = 360.

97b. *4-(benzyloxy)-N-(2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzamide*

In a 200-mL round-bottomed flask was placed 3-(4-(benzyloxy)benzamido)-4-methylphenylboronic acid (4.0 g,11.1mmol) in THF (50 mL), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (2.0 g, 7.9 mmol) and Cs_2CO_3 (9 g, 27 mmol) were added. After nitrogen was bubbled in for 20 min, $Pd(PPh_3)_4$ (0.5 g) was added and the mixture was refluxed at 110 °C for 5h. After concentration in vacuo, the residue was purified by ISCO MPLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ1.26 (s, 12 H), 2.22 (s, 3 H), 5.18 (s,2 H), 7.12 (d, 2 H), 7.23-7.47 (m, 7 H), 7.62 (s, 1H), 7.93 (d, 2 H), 9.72 (s, 1 H).

97c. *4-(benzyloxy)-N-(2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)benzamide*

In a 200-mL round-bottomed flask was placed 4-(benzyloxy)-N-(2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzamide (4.0 g) , 2-bromo-1-methyl-1H-imidazole (2.91 g), Cs_2CO_3 (7.35 g, 22.6 mmol), and $Pd(PPh_3)_4$in dioxane (100 mL) and water (50 mL). The mixture was stirred at 100 °C overnight under a nitrogen atmosphere. After cooling to RT, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was pre-absorbed on silica gel (20 g) and purified by ISCO MPLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound (3.5 g, 88% yield). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ2.16 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 5.13 (s, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 7.06-7.46 (m, 10 H), 7.59 (s, 1 H), 8.5 (d, 2 H), 9.09 (s, 1 H).

97d. *4-hydroxy-N-(2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)benzamide*

In a 200-mL pressure vessel was dissolved 4-(benzyloxy)-N-(2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)benzamide (3.5 g, 8.82mmol) in MeOH (100 mL). To the solution was added Pd/C (0.4 g, wet 10%). The was stirred at RT under H_2 (50 psi) atmosphere overnight. Filtration and concentration afforded the title compound (2.6 g) as a white solid. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ2.28 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 6.87 (dd, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.88 (d, 2 H), 9.72 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 308.

97e. *4-[(4-ethoxypyridin-2-yl)methoxy]-N-[2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]benzamide*

In a 10 mL vial was placed 4-hydroxy-N-(2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)benzamide (0.2 g, 0.65 mmol), 2-(chloromethyl)-4-ethoxypyridine (0.112 g, 0.65 mmol), and K_2CO_3 (0.360 g, 2.60 mmol) in MeCN (5 mL) to give a brown suspension. To the solution was added water (1 mL)and the reaction was stirred at 75 °C overnight. After the reaction was cooled to RT, the mixture was concentrated *in vacuo* and purified by Gilson HPLC (MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to give the title compound (0.045 g, 16%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ1.40 (t, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.35 (q, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 7.40 (br s, 1 H), 7.59 (m, 3 H), 7.83 (m, 3 H), 8.05 (m, 2 H), 8.69 (d, 1 H), 10.09 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 443.

The following Examples 98-101 were prepared in a similar fashion to Example 97 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
98	4-{[4-(cyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]methoxy}-N-[2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]benzamide	468.55	469	0.34 (m, 2 H), 0.58 (m, 2 H), 1.22 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.92 (d, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 6.92 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 8.38 (d, 1 H), 9.83 (s, 1 H)
99	4-[(4-bromo-2-cyanobenzyl)oxy]-N-[2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]benzamide	501.38	502	9.78 (s, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.82 - 7.93 (m, 4 H), 7.77 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 3.75 (s, 3H), 2.36 (s, 3 H)
100	4-[(2-cyano-4-fluorobenzyl)oxy]-N-[2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]benzamide	440.48	441	14.80 (br s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 8.04 (m, 2 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.76 - 7.90 (m, 4 H), 7.63 - 7.75 (m, 1 H), 7.59 (s, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
101	4-[(2-cyano-5-fluorobenzyl)oxy]-N-[2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]benzamide	440.48	441	14.84 (br s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 7.91 - 8.11 (m, 3 H), 7.79 (dd, 2 H), 7.72 (d, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 2 H), 7.42 (td, 1 H), 7.15 (d, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H)

Example 102

N-[4-fluoro-5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

102a. *N-(5-bromo-4-fluoro-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 250 mL round-bottomed flask was placed 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid (3.4 g, 14.7) in DCM (50 mL) to give a suspension. To the solution, $SOCl_2$ (22.29 mL, 305.37 mmol) was added. The mixture was stirred at RT overnight. Concentration removed $SOCl_2$ and DCM to give crude 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoyl chloride. To the residue was added 5-bromo-4-fluoro-2-methylaniline (3.0 g, 14.70 mmol), DIPEA (6.42 mL, 36.76 mmol), and DCM (60 mL) to give a black solution. The reaction was stirred at RT overnight. Concentration under reduced pressure gave the crude product, which was purified by ISCO MPLC (0-6% MeOH/DCM) to give the title compound. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ2.21 (s, 3 H), 5.28 (s, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.85 (t, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 9.83 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 416.

102b. *N-(4-fluoro-2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 500 mL round-bottomed flask was combined 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (1.376 g, 5.42 mmol), N-(5-bromo-4-fluoro-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (1.5 g, 3.61 mmol), and KOAc (1.064 g, 10.84 mmol) in dioxane (80 mL) to give a colorless suspension. Nitrogen was bubbled in for 20 min before $Pd(PPh_3)_4$ (0.9 g, 0.78 mmol) was added. The reaction was stirred at 90 °C overnight. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by ISCO MPLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound. MS ($M+H^+$) = 463.

102c. *N-[4-fluoro-5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 10 mL vial was combined N-(4-fluoro-2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (0.30 g, 0.65 mmol), 2-bromo-1H-imidazole (0.143 g, 0.97 mmol), and KOAc (0.159 g, 1.62 mmol) in dioxane (3 mL) to give a black suspension. Nitrogen gas was bubbled in for 20 min before $Pd(PPh_3)_4$(0.075 g, 0.06 mmol) was added. The reaction was heated under microwave at 130 °C for 4h. After concentration under reduced pressure the residue was dissolved with DMSO (0.5 mL) and MeOH (1.5 mL), filtered and purified by Gilson HPLC (MeCN/0.1% TFA in water) to give the title compound (2 M HCl in Et_2O was added) as the HCl salt (0.050 g, 19% yield). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ2.35 (s, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.53 (m, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 7.85 (s, 2 H), 8.01 (m, 4 H), 8.68 (d, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 14.77 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 403.

The following Examples 103-104 were prepared in a similar fashion to Example 102 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
103	N-[4-fluoro-2-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	416.45	417	2.20 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 7.14 (m, 3 H), 7.29 (br s, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.87 (m, 2 H), 7.97 (d, 2 H), 8.60 (d, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 11.97 (s, 1 H)
104	N-(5-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)-4-fluoro-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	430.49	431	-

Example 105

N-[2-chloro-5-(1H-imidazol-2-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

105a. *4-chloro-3-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)phenylboronic acid*

In a 250 mL round-bottomed flask was dissolved 3-amino-4-chlorophenylboronic acid (1.03 g, 6.01 mmol), 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid hydrochloride (1.597 g, 6.01 mmol), and DIPEA (2.099 mL, 12.02 mmol) in DMF (15 mL) to give a colorless solution. HATU (2.399 g, 6.31 mmol) was added at RT. The reaction was heated to 80 °C for 5h. After cooling to RT, the reaction mixture was diluted with water (200 mL). The precipitate was collected by filtration and then washed with sat. $NaHCO_3$ (100 mL) to give the title compound. MS ($M+H^+$) = 383.

105b. *N-[2-chloro-5-(1H-imidazol-2-yl)phenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 10 mL vial was combined 4-chloro-3-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamido)phenylboronic acid (0.17 g, 0.44 mmol), 2-bromo-1H-imidazole (0.131 g, 0.89 mmol), and KOAc (0.109 g, 1.11 mmol) in dioxane (4 mL) to give a colorless suspension. The reaction mixture was diluted with water (1.0 mL). Nitrogen gas was bubbled in for 20 min before $Pd(PPh_3)_4$ (0.051 g, 0.04 mmol) was added. The reaction was heated to 115 °C for 3.5h under microwave conditions. After concentration *in vacuo*, the residue was purified by Gilson HPLC (MeCN/0.1% TFA in water). To the purified product was added MeOH (1 mL) and HCl in Et_2O (2 M, 0.5 mL) which following concentration in vacuo afforded the HCl salt of the title compound (0.014 g, 8% yield). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ5.29 (s, 2 H), 7.06 (br s, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.26 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 8.00 (d, 2 H), 8.14 (d, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 12.66 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 405.

The following Example 106 was prepared in a similar fashion to Example 105 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δppm)
106	N-[5-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-chlorophenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	454.92	455	5.35 (s, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 7.50 (m, 3 H), 7.64 (d, 1 H), 7.80 (dd, 2 H), 7.94 (m, 3 H), 8.05 (m, 2 H), 8.16 (m, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.67 (br s, 1 H), 10.24 (s, 1 H)

Example 107

N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-(pyridin-2-ylethynyl)benzamide

107a. *Methyl 4-(pyridin-2-ylethynyl)benzoate*

In a 200 mL round-bottomed flask was combined methyl 4-bromobenzoate (4.35 g, 20.23 mmol), 2-ethynylpyridine (2.086 g, 20.23 mmol), and cuprous iodide (0.193 g, 1.01 mmol) in DMF (28.9 mL) to give a brown suspension. TEA (30 mL, 215.24 mmol) was added. Nitrogen was bubbled in for 15 min before bis(triphenylphosphine)palladium chloride (0.426 g, 0.61 mmol) was added. The reaction was heated to 50 °C overnight. After concentration under reduced pressure , the residue was diluted with water (30 mL) and EtOAc (30 mL). After filtration, the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 X 15 mL), the combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the crude product that was purified by ISCO MPLC (0-50% EtOAc/hexane) to give the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ3.88 (s, 3 H), 7.46 (m, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.89 (td, 1 H), 8.02 (m, 2 H), 8.64 (d, 1 H).

107b. *4-(pyridin-2-ylethynyl)benzoic acid*

In a 150 mL round-bottomed flask was added methyl 4-(pyridin-2-ylethynyl)benzoate (1.75 g, 7.38 mmol) and LiOH (0.353 g, 14.75 mmol) in MeOH (24.59 mL) to give a white suspension. Water (1 mL) was added and the reaction was heated to 60 °C for 2h. After concentration *in vacuo*, the residue was diluted with water (20 mL). Aqueous HCl (1N) was slowly added to the solution to adjust pH to 3. The white precipitate was collected by filtration to give the title compound. MS ($M+H^+$) = 224.

107c. *N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-(pyridin-2-ylethynyl)benzamide*

In a 100 mL round-bottomed flask was placed 4-(pyridin-2-ylethynyl)benzoic acid (0.7 g, 3.14 mmol) and $SOCl_2$ (0.229 mL, 3.14 mmol) to give a white suspension. The mixture was heated to 60 °C for 3h. Concentration under reduced pressure gave a residue that was further dried *in vacuo* at 50 °C for 2h. To the residue was added pyridine (10 mL) and DCM (10 mL), and 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline (0.543 g, 3.14 mmol). The reaction was heated to 50 °C and stirred for 2h. After concentration *in vacuo*, the residue was diluted with water (20 mL) and DCM (30 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (2 X 10

mL) and the combined organic phases was concentrated. The crude product was purified by ISCO MPLC (0-7% MeOH/DCM) to give the title compound (0.25 g, 21% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.27 (s, 3 H), 7.14 (s, 2 H), 7.37 (d, 1 H), 7.46 (ddd, 4.80, 1 H), 7.76 (m, 4 H), 7.91 (m, 2 H), 8.08 (d, 2 H), 8.65 (d, 1 H), 10.14 (s, 1 H), 12.61 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 379.

Example 108

N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-(2-pyridin-2-ylethyl)benzamide

In a 50 mL round-bottomed flask was dissolved N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylethynyl)benzamide (0.06 g, 0.16 mmol) in MeOH (5.0 mL) to give a colorless solution. Nitrogen was bubbled in for 15 min before Pd/C (10%, 0.05 g) was added. To the flask was fitted with a hydrogen balloon and the reaction was kept stirring at RT overnight. After filtration through a short pad of silica gel, the crude product was purified by Gilson HPLC (5-75% MeCN/0.1% TFA in water). To the pure product was added HCl in Et_2O (0.5 mL). Concentration in vacuo gave the title compound as its HCl salt (0.048 g, 79% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.34 (s, 3 H), 3.18 (m, 2 H), 3.35 (d, 2 H), 7.45 (d, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.80 (m, 3 H), 7.85 (d, 1 H), 7.95 (m, 3 H), 8.14 (s, 1 H), 8.36 (t, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 10.13 (s, 1 H), 14.91 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 383.

Example 109

N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-[(E)-2-pyridin-2-ylethenyl]benzamide

In a 50 mL round-bottomed flask was added N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylethynyl)benzamide (0.07 g, 0.18 mmol) in THF (9.25 mL) to give a brown suspension. DIBAL-H (0.617 mL, 0.92 mmol) was added, and the solution became clear. The reaction was heated to 60 °C for 3h. After cooling down to RT, to the reaction water (10 mL) and EtOAc (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 X 5 mL), dried (Na_2SO_4). The combined organic phases were concentrated in vacuo to give the crude product. The crude product was purified by Gilson HPLC (MeCN/0.1% TFA in water). The collected fractions were concentrated to give the title compound (0.012 g, 17% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.37 (s, 3 H), 7.55 (m, 3 H), 7.82 (s,

2 H), 7.91 (m, 5 H), 8.10 (m, 3 H), 8.15 (s, 1 H), 8.70 (d, 1H), 10.24 (s, 1 H), 14.86 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 381.

Example 110

N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-(1-pyridin-2-ylethoxy)benzamide

110a. *Methyl 4-(1-(pyridin-2-yl)ethoxy)benzoate*

In a 100 mL round-bottomed flask was dissolved 1-(pyridin-2-yl)ethanol (0.90 g, 7.31 mmol), TEA (1.528 mL, 10.96 mmol), and DMAP (0.045 g, 0.37 mmol) in DCM (20 mL) to give a colorless solution. Methanesulfonyl chloride (0.598 mL, 7.67 mmol) was added and the reaction was stirred at RT overnight. The solution was washed with water (20 mL) and the organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by ISCO MPLC (0-5% MeOH in DCM) to give 1-(pyridin-2-yl)ethyl methanesulfonate. To the product was added methyl 4-hydroxybenzoate (0.867 g, 5.70 mmol) and K_2CO_3 (2.148 g, 15.55 mmol) in MeCN (50 mL) to give a white suspension. The reaction was heated to 85 °C and stirred for 2h. After concentration *in vacuo*, the residue was diluted with water (20 mL) and DCM (30 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (2 X 15 mL) and the combined organic layers were dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo to give the crude product which was purified by ISCO MPLC (0-5% MeOH/DCM) to afford the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.62 (d, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 5.59 (q, 1 H), 7.01 (d, 2 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.81 (m, 3 H), 8.57 (d, 1 H).

110b. *4-(1-(pyridin-2-yl)ethoxy)benzoic acid*

In a 100 mL round-bottomed flask was combined methyl 4-(1-(pyridin-2-yl)ethoxy)benzoate (1.3 g, 5.05 mmol) and LiOH (0.484 g, 20.21 mmol) in MeOH (30 mL) to give a white suspension. The solution was heated to 60 °C for 5h. After removal of the solvents *in vacuo* water (10 mL) was added. The solution became clear, and the pH was adjusted to 4 by the slow addition of 3N HCl. The precipitate was collected by filtration to give the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ1.61 (d, 3 H), 5.57 (q, 1 H), 6.98 (d, 2 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.79 (m, 3 H), 8.56 (d, 1 H), 12.61 (br s, 1 H).

110c. *N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-(1-pyridin-2-ylethoxy)benzamide*

In a 100 mL round-bottomed flask was dissolved 4-(1-(pyridin-2-yl)ethoxy)benzoic acid (0.15 g, 0.62 mmol) and $SOCl_2$ (0.900 mL, 12.33 mmol) to give a colorless solution. The reaction was stirred at RT for 1h. After concentration *in vacuo*, the solid residue was further dried in a vacuum oven for 2h to give 4-(1-pyridin-2-ylethoxy)benzoyl chloride. To the acid chloride was added DCM (2 mL), pyridine (5 mL), and 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline (0.107 g, 0.62 mmol). The reaction was heated to 50 °C and stirred for 2h. After concentration *in vacuo*, the crude product was purified by Gilson HPLC (MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to give the title compound (0.032 g, 13% yield). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ1.63 (d, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 5.61 (q, 1 H), 7.03 (d, 2 H), 7.10 (br s, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.80 (td, 1 H), 7.90 (m, 3 H), 8.58 (d, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 12.43 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 399.

Example 111

N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-6-(pyridin-2-ylmethoxy)pyridine-3-carboxamide

111a. *Methyl 6-(pyridin-2-ylmethoxy)nicotinate*

In a 200 mL round-bottomed flask was added methyl 6-hydroxynicotinate (1.211 g, 7.91 mmol), 2-(bromomethyl)pyridine hydrobromide (2.0 g, 7.91 mmol), and K_2CO_3 (4.37 g, 31.63 mmol) in MeCN (30 mL) to give a white suspension. The reaction was stirred at RT overnight. The solvent was removed under reduced pressure, and to the residue was added water (20 mL) and DCM (30 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (2 X 10 mL) and the combined organic phases were concentrated to give the crude product, which was purified by ISCO MPLC (30-100% EtOAc/hexane) to give the title compound (Y1.8 g, 95% yield). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.80 (s, 3 H), 5.30 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.78 (td, 1 H), 7.84 (dd, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H). MS ($M+H^+$) = 245.

111b. *6-(pyridin-2-ylmethoxy)nicotinic acid*

In a 500 mL round-bottomed flask was combined methyl 6-(pyridin-2-ylmethoxy)nicotinate (1.36 g, 5.57 mmol) and LiOH (0.667 g, 27.84 mmol) in EtOH (25mL) to give a colorless suspension. The reaction was stirred at RT overnight. After concentration *in vacuo*, the white solid residue was dissolved in water (15 mL) and the pH was adjusted to 6 by the careful addition of 1N HCl. After stirring at RT for 15 min, filtration afforded the title compound as a white solid. MS ($M+H^+$) = 231.

111c. *N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-6-(pyridin-2-ylmethoxy)pyridine-3-carboxamide*

In a 100 mL round-bottomed flask was combined 6-(pyridin-2-ylmethoxy)nicotinic acid (0.092 g, 0.40 mmol) and $SOCl_2$ (0.674 mL, 9.24 mmol) in DCM (2 mL) to give a white suspension. The reaction was heated to 50 °C for 2h, and the reaction became a clear solution. Concentration under reduced pressure gave a solid residue, which was further dried in a vacuum oven for 2h to give 6-(pyridin-2-ylmethoxy)pyridine-3-carbonyl chloride. To the residue was added DCM (2 mL), pyridine (2 mL), and 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline (0.08 g, 0.46 mmol). The reaction was heated to 50 °C for 2h. After concentration under reduced pressure, the crude product was purified by Gilson HPLC (MeCN/0.1% TFA in water) to give a residue that was diluted with MeOH (1 mL) and HCl in Et_2O (0.5 M, 1 mL). The solution was concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.061 g, 34% yield) as an HCl salt. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.34 (s, 3 H), 5.35 (s, 2 H), 6.53 (d, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.80 (s, 2 H), 7.91 (m, 2 H), 8.10 (s, 2 H), 8.58 (br s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 14.89 (br s, 2 H). MS ($M+H^+$) = 386.

Example 112

N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-5-(pyridin-2-ylmethoxy)pyridine-2-carboxamide

112a. *Methyl 5-(pyridin-2-ylmethoxy)picolinate*

In a 200 mL round-bottomed flask was added methyl 5-hydroxypicolinate (2.092 g, 13.66 mmol), 2-(bromomethyl)pyridine hydrobromide (3.46 g, 13.66 mmol), and K_2CO_3 (1.888 g, 13.66 mmol) in MeCN (110 mL) to give a suspension. The reaction was heated to 80 °C for 2h. After Concentration under reduced pressure, the residue was diluted with water (20 mL) and DCM (50 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (2 X 30 mL), and the combined organic layers were dried (Na_2SO_4) to give the crude product that was purified by ISCO MPLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ3.85 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.87 (td, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.60 (d, 1 H).

112b. *5-(pyridin-2-ylmethoxy)picolinic acid*

In a 200 mL round-bottomed flask was combined methyl 5-(pyridin-2-ylmethoxy)picolinate (1.66 g, 6.80 mmol) and LiOH (0.651 g, 27.19 mmol) in MeOH (40 mL) to give a colorless suspension. The reaction was heated to 60 °C and was stirred overnight. After Concentration under reduced pressure, the solid was diluted with water (15 mL). To the solution was slowly added concentrated HCl solution adjusting the pH to 5. The precipitate was collected by filtration to give the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ5.36 (s, 2 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.87 (td, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.60 (d, 1 H).

112c. *N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-5-(pyridin-2-ylmethoxy)pyridine-2-carboxamide*

In a 100 mL round-bottomed flask was placed 5-(pyridin-2-ylmethoxy)picolinic acid (0.16 g, 0.69 mmol) and $SOCl_2$ (1.015 mL, 13.90 mmol) to give a white suspension. The mixture was heated to 80 °C for 2h. Concentration under reduced pressure gave 5-(pyridin-2-ylmethoxy)pyridine-2-carbonyl chloride that was further dried in a vacuum oven for 2h at 50 °C. To the residue was added 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline (0.12 g, 0.69 mmol). The reaction mixture was dissolved in pyridine (2 mL) and DCM (2 mL) and the solution was heated to 50 °C and stirred for 1h. After concentration *in vacuo*, the crude product was purified by ISCO MPLC (20% MeOH/DCM) to give the title compound (0.041 g, 15% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.32 (s, 3 H), 5.40 (s, 2 H), 7.22 (br s, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.75 (m, 2 H), 7.89 (td, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 12.01 (br s, 1H). MS ($M+H^+$) = 386.

Example 113

N-(2,4-dimethyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl)-5-(pyridin-2-ylmethoxy)picolinamide

113a. *2,4-dimethyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)aniline*

In a 100 mL round-bottomed flask was added 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (1.0 g, 3.94 mmol), 5-bromo-2,4-dimethylaniline (0.525 g, 2.63 mmol), and potassium acetate (0.773 g, 7.88 mmol) in dioxane (70 mL) to give a yellow suspension. Nitrogen was bubbled in for 20 min before $Pd(PPh_3)_4$ (0.455 g, 0.39 mmol) was added. The reaction was heated to 110 °C for 15h. After it was cooled down to RT, the

mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by ISCO MPLC (0-5% MeOH/DCM) to give 2,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline. In a 100 mL round-bottomed flask was combined 2,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline, 4-bromo-1-methyl-1H-imidazole (0.81 g, 5.03 mmol), and KOAc (0.823 g, 8.39 mmol) in dioxane (15 mL) to give a yellow suspension. The reaction mixture was diluted with water (5.0 mL) and nitrogen was bubbled in for 20 min before $Pd(PPh_3)_4$ (0.388 g, 0.34 mmol) was added. The reaction was heated to 110 °C for 50h. After cooling to RT, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was pre-absorbed on silica gel and purified by ISCO MPLC (5-20% MeOH/DCM) to give the title compound (0.14 g, 21% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δppm 2.02 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 4.56 (s, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 202.

113b. *N-(2,4-dimethyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl)-5-(pyridin-2-ylmethoxy)picolinamide*

Prepared in a similar fashion to Example 112, step c using 2,4-dimethyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)aniline to give the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 5.39 (s, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.59 (d, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.88 (m, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 10.00 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 414.

Example 114

N-(2-methyl-5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide

114a. *5-ethynyl-2-methylaniline*

In a 500-mL round-bottomed flask was placed 5-bromo-2-methylaniline (9 g, 0.048 mol), copper(I) iodide (0.92 g, 0.005 mol), and TEA (50 mL) in DMF (50 mL). Nitrogen was bubbled in for 5 min. To the mixture was added $Pd(PPh_3)_4$ (5.6 g, 0.005 mol). The reaction was stirred at 80 □C overnight. Concentration *in vacuo* removed solvents, and to the residue was added THF (100 mL). After filtration, the filtrate was concentrated to give the crude product, which was purified by ISCO MPLC (EtOAc and hexane) to afford the title compound. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.18 (s, 3 H), 3.03 (s, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H).

121

114b. *N-(5-ethynyl-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

In a 100-mL round-bottomed flask was placed 4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzoic acid (2.0 g, 8.7 mmol) (prepared in Example 1, step a-b), 5-ethynyl-2-methylaniline (1.1 g, 8.7 mmol), and DIPEA (3.1 mL, 17.5 mmol) in DMF (20 mL). To the mixture was added HATU (3.32 g, 8.7 mmol) and the reaction was stirred at RT overnight. The reaction mixture was poured into water (100 mL), and the suspension was stirred at RT for 30 min. Filtration afforded the crude product as a solid, which was suspended in NaOH (10N, 30 mL) and MeOH (30 mL). The suspension was stirred at RT overnight. After filtration and concentration of the filtrate, the resultant solid residue was washed with water (2 X 20 mL) and dried in a vacuum oven to give the title compound. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.22 (s, 3 H), 4.10 (s, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 7.12 (d, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 7.94 (d, 2 H), 8.57 (m, 1 H). MS ($M+H^+$) = 344.

114c. *N-(2-methyl-5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide*

To a solution of N-(5-ethynyl-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide (0.209g, 0.61 mmol) and copper(I) iodide (5.81 mg, 0.03 mmol) in DMF (1.099 mL) and MeOH (0.122 mL) was added trimethylsilyl azide (0.122 mL, 0.92 mmol). The solution was heated in a microwave at 100 °C for 12h. After cooling, the reaction was added to sat.$NaHCO_3$ (1 mL) and water (10 mL). The precipitate was collected by filtration and washed with water. The solid was purified by ISCO MPLC (DCM to 91:8:1 DCM: MeOH: NH_4OH), then by reverse phase HPLC (10-60% MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to yield the title compound (0.051 g, 21.72 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ15.01 (br s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 8.27 (br s, 1 H), 7.98 (d, 2 H), 7.85 (m, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.16 (d, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 2.24 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 386.

Example 115

4-(2-cyano-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyloxy)-N-(2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)benzamide

A mixture of 4-(2-cyano-5-fluorobenzyloxy)-N-(2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)benzamide (40 mg, 0.09 mmol), 1-methylpiperazine (45.5 mg, 0.45 mmol), K_2CO_3 (62.8 mg, 0.45 mmol) in DMF (3 mL) was stirred at 100 °C for 3h and after cooling

the reaction was filtered and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified with Gilson HPLC (5-50% MeCN/0.1%TFA in water) to yield the title compound as a white solid (25.0 mg, 49.4 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ14.79 (br s, 1 H), 11.30 (br s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 7.75 - 7.87 (m, 2 H), 7.73 (d, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.42 - 7.59 (m, 2 H), 7.31 (d, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.06 (dd, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.03 (br s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.34 - 3.49 (m, 4 H), 3.04 (br s, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 521.

The following Example 1116 was prepared in a similar fashion to Example 115 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
116	4-[(2-cyano-5-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino}benzyl)oxy]-N-[2-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]benzamide	522.65	523	11.05 (br s, 1 H), 10.00 (br s, 1 H), 7.97 (m, 2 H), 7.79 (m, 2 H), 7.73 (br s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.52 (br s, 2 H), 7.15 (br s, 3 H), 6.84 (br s, 1 H), 5.18 (br s, 2 H), 3.83 (br s, 5 H), 3.13 (br s, 2 H), 2.97 (br s, 3 H), 2.72 (br s, 6 H), 2.31 (br s, 3 H)

Example 117

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethylamino)benzamide

117a. *5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline*

A mixture of 2-iodo-1H-imidazole (4.7 g, 24.23 mmol), 3-amino-4-methylphenylboronic acid hydrochloride (4.6 g, 24.54 mmol), KOAc (7.13 g, 72.69 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (1.400 g, 1.21 mmol) in dioxane (30 mL) and water (7.50 mL) was subjected to microwave for 0.5h at 150 °C. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified with ISCO MPLC (0-6% MeOH /DCM) to yield a brown solid that was repurified with Gilson HPLC (1-40% MeCN/0.1%TFA in water) to yield the title compound as a solid (1.800 g, 42.9 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ7.85 (s, 2 H), 7.14 - 7.35 (m, 3 H), 2.26 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 174.

117b. *tert-butyl4-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenylcarbamoyl)phenylcarbamate*

A mixture of 4-(tert-butoxycarbonylamino)benzoic acid (548 mg, 2.31 mmol), 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline (400 mg, 2.31 mmol), HATU (966 mg, 2.54 mmol) and DIPEA (1.613 mL, 9.24 mmol) in DMF (6 mL) was stirred at RT for 2h. The temperature was increased to 50°C and stirred overnight. After concentration *in vacuo*, the residue was purified with ISCO MPLC (60-100% EtOAc/hexane to 40% MeOH/EtOAc) to afford the title compound (390 mg, 43.0 %). MS ($M+H^+$) = 393.

117c. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-aminobenzamide*

A mixture of tert-butyl 4-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenylcarbamoyl)phenylcarbamate (390 mg, 0.99 mmol) in 4M HCl in dioxane (5 mL, 143.99 mmol) was stirred at RT for 2h. The solid was collected by filtration, washed with Et_2O, and dried to yield the title compound (282 mg, 86 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ9.89 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.99 (dd, 1 H), 7.89 (m, 2 H), 7.78 (s, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 293.

117d. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethylamino)benzamide*

To a mixture of picolinaldehyde (53.6 mg, 0.5 mmol), N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-aminobenzamide hydrochloride (140 mg, 0.43 mmol) in DCM (10 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (316 mg, 1.49 mmol) at RT. The reaction mixture was stirred at RT overnight. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified with Gilson HPLC (MeCN/0.1%TFA in water) to yield the title compound (100 mg, 55.9 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.47 (t, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 7.79 (d, 2 H), 7.62 - 7.72 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 6.70 (d, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 2.22 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 384.

The following Example 118 were prepared in a similar fashion to Example 117 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
118	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-[(1-pyridin-2-ylethyl)amino]benzamide	398	397.48	14.88 (br s, 2 H), 9.64 (s, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.22 (br s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.78 (br s, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 4 H), 7.64 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 6.60 (d, 2 H), 4.95 (d, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.53 (d, 3 H)

Example 119

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((6-bromopyridin-2-yl)methoxy)benzamide

119a. *(6-bromopyridin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate*

To a mixture of (6-bromopyridin-2-yl)methanol (635 mg, 3.38 mmol) and 4-methylbenzene-1-sulfonyl chloride (708 mg, 3.71 mmol) in anhydrous DCM (5 mL) was added TEA (0.941 mL, 6.75 mmol) and DMAP (5 mg, 0.04 mmol). The mixture was stirred at RT for 30 min before sat. NH_4Cl was added to the mixture. After extraction with DCM (3 x), the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as a light brown oil (1156 mg, 100 %). MS ($M+H^+$) = 343.

119b. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((6-bromopyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

A mixture of (6-bromopyridin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (1.158 g, 3.38 mmol), N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-hydroxybenzamide (350 mg, 1.19 mmol) and K_2CO_3 (0.989 g, 7.16 mmol) in MeCN (20 mL) was stirred at 80 °C overnight and then filtered, washed with DCM and MeOH , and concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified with ISCO MPLC (40-100% EtOAc/hexane) to yield the title compound as a light yellow solid (0.475 g, 86 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ14.64 (br s, 1 H), 9.93 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 7.72 - 7.88 (m, 2 H), 7.69 (s, 2 H), 7.37 - 7.62 (m, 3 H), 7.13 (m, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 464.

The following Examples 120-121 were prepared in a similar fashion to Example 119 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
120	4-[(3-bromopyridin-2-yl)methoxy]-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]benzamide	463.33	465	10.05 (s, 1 H), 8.61 (dd, 1 H), 8.12 - 8.25 (m, 2 H), 7.90 - 8.07 (m, 3 H), 7.79 (s, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 2.35 (s, 3 H)

125

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
121	4-[(3-bromopyridin-2-yl)methoxy]-N-(5-{1-[(3-bromopyridin-2-yl)methyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-methylphenyl)benzamide	633.34	634	15.14 (br s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 8.53 (dd, H), 8.26 - 8.44 (m, 1 H), 8.10 (ddd, 8.08, 2 H), 7.87 (d, 2 H), 7.81 (s, 2 H), 7.66 (d, 1 H), 7.37 - 7.48 (m, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 3 H), 7.18 - 7.31 (m, 3 H), 7.01 - 7.17 (m, 3 H), 5.64 (s, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H)

Example 122

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((6-(2-hydroxyethoxy)pyridin-2-yl)methoxy)benzamide

A microwave vial was charged with ethane-1,2-diol (0.512 mL, 9.17 mmol) and NaH (60% in mineral oil) (66.0 mg, 2.75 mmol). The mixture was stirred at RT for 1h before N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((6-bromopyridin-2-yl)methoxy)benzamide (85 mg, 0.18 mmol) in DMF (1 mL) was added. The mixture was subjected to microwave conditions for 30 min at 150 °C, then concentrated *in vacuo*. The residue was purified with Gilson HPLC (2-65% MeCN/0.1% TFA in water). The collected fractions were concentrated and then repurified with Gilson HPLC (5-70% MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to yield the title compound as a white solid (5.0 mg, 6.13 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ12.45 (br s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 7.99 (d, 2 H), 7.90 (d, 1 H), 7.66 - 7.82 (m, 2 H), 7.33 (d, 1 H), 7.12 - 7.25 (m, 3 H), 7.10 (d, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.84 (t, 1 H), 4.25 - 4.31 (m, 2 H), 3.71 (q, 2 H), 2.24 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 445.

Example 123

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((6-methoxypyridin-2-yl)methoxy)benzamide

A mixture of N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((6-bromopyridin-2-yl)methoxy)benzamide (90 mg, 0.19 mmol) in 0.5 M sodium methoxide in MeOH (2mL) was subjected to microwave conditions for 30 min at 150 °C. Concentration under reduced pressure gave a residue which was purified with Gilson HPLC (2-85% MeCN/0.1%TFA in

126

water) to yield the title compound as a white solid (12.0 mg, 13.70 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.00 (m, 2 H), 7.64 - 7.85 (m, 5 H), 7.56 (d, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.12 (d, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 415.

Example 124

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyridin-2-yl)methoxy)benzamide

To a microwave vial was added 2-(dimethylamino)ethanol (0.585 mL, 5.83 mmol) and NaH (60% in mineral oil) (62.2 mg, 1.55 mmol). The mixture was stirred at RT for 1h before N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((6-bromopyridin-2-yl)methoxy)benzamide (90 mg, 0.19 mmol) in DMF (1 mL) was added to the mixture. Then the mixture was subjected to microwave conditions for 30 min at 150 °C. After concentration *in vacuo*, the residue was purified with Gilson HPLC (1-50% MeCN/0.1% TFA in water). The collected fractions were concentrated and then repurified with Gilson HPLC (2-70% MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to yield the title compound as a white solid (30.0 mg, 32.8 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ9.85 (s, 1 H), 8.00 (d, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.82 (t, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.04 - 7.24 (m, 5 H), 6.84 (d, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.51 - 4.64 (m, 2 H), 3.45 (br s, 2 H), 2.82 (s, 6 H), 2.19 - 2.28 (m, 3 H). MS ($M+H^+$) = 472.

Example 125

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((6-(dimethylamino)pyridin-2-yl)methoxy)benzamide

A microwave tube was charged with N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((6-bromopyridin-2-yl)methoxy)benzamide (100 mg, 0.22 mmol), dimethylamine (1 mL, 2.0 mmol) (2M in THF) in 1mL of DMF. The mixture was subjected to microwave conditions for 30 min at 150°C.The tube was put back in the microwave for 45 min at 150°C. After concentration *in vacuo*, the residue was purified with Gilson HPLC (2% to 65% MeCN/0.1%TFA in water) to yield the title compound as a white solid (44.0 mg, 43.9 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 14.87 (br s, 2 H), 9.99 (s, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.97 (m, 2 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 7.67 (br s, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 6.76 (br s, 2 H), 5.18 (br s, 2 H), 3.07 (br s, 6 H), 2.17 - 2.32 (m, 3 H). MS ($M+H^+$) = 428.

The following Examples 126-127 were prepared in a similar fashion to Example 125 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
126	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-{[4-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]methoxy}benzamide	482.59	483	10.06 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.94 - 8.14 (m, 3 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.71 (s, 2 H), 7.40 - 7.57 (m, 2 H), 7.07 - 7.29 (m, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 4.38 (br s, 2 H), 3.50 (br s, 4 H), 3.12 (br s, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H)
127	4-{[4-(dimethylamino)pyridin-2-yl]methoxy}-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]benzamide	427.51	428	9.77 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.91 (d, 2 H), 7.84 (d, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.09 (d, 4 H), 6.69 (d, 1 H), 6.50 (dd, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 2.90 (s, 6 H), 2.17 (s, 3 H)

Example 128

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)methoxy)benzamide

A mixture of N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((6-bromopyridin-2-yl)methoxy)benzamide (60 mg, 0.13 mmol) and 1-methylpiperazine (130 mg, 1.29 mmol) in DMF (2.5 mL) was subjected to microwave conditions for 30 min at 160 °C. After concentration *in vacuo*, the residue was purified with Gilson HPLC (2-60% MeCN/0.1% TFA in water) to yield the title compound as a white solid (30.0 mg, 44.6 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ14.90 (br s, 2 H), 11.05 (br s, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.86 - 8.02 (m, 3 H), 7.72 (s, 2 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 6.84 (dd, H), 5.08 (s, 2 H), 4.33 (d, 2 H), 3.41 (d, 2 H), 3.14 - 3.29 (m, 2 H), 2.98 (d, 2 H), 2.72 (d, 3 H), 2.13 - 2.32 (m, 3 H). MS ($M+H^+$) = 483.

The following Example 129 was prepared in a similar fashion to Example 128 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS (M+H$^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
129	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-[(6-morpholin-4-ylpyridin-2-yl)methoxy]benzamide	469.54	470	14.83 (br s, 2 H), 9.95 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.92 - 8.01 (m, 2 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 6.76 (d, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 3.53 - 3.70 (m, 4 H), 3.32 - 3.52 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H)

Example 130

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((5-methoxypyridin-2-yl)methoxy)benzamide

130a. *5-methoxypicolinaldehyde*

A mixture of 5-fluoropicolinaldehyde (450 mg, 3.60 mmol) and sodium methoxide (291 mg, 5.40 mmol) in MeOH (15 mL) was stirred at 55 °C overnight. The reaction was filtered, washed with MeOH, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give a residue that was purified with ISCO MPLC (30-45% EtOAc/hexane) to yield the title compound as a colorless oil (326 mg, 66.1 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ9.93 (s, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 3.89 (s, 4 H).

130b. *(5-methoxypyridin-2-yl)-methanol*

To a mixture of 5-methoxypicolinaldehyde (326mgs, 2.36mmol) in MeOH (10 mL) was added $NaBH_4$ (71.9 mg, 1.90 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 10 min after concentration *in vacuo*, the residue was purified with ISCO MPLC (40-80% EtOAc/hexane) to yield the title compound as a colorless oil (298 mg, 90 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.28 (d, 1 H), 7.09 - 7.27 (m, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H). MS (M+H$^+$) = 140.

130c. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((5-methoxypyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

To a mixture of N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-hydroxybenzamide (84 mg, 0.29 mmol), (5-methoxypyridin-2-yl)methanol (40 mg, 0.29 mmol) and PS-triphenylphosphine (298 mg, 0.57 mmol; 1.88 mmol/g) in THF (10 mL) was added (E)-diisopropyl diazene-1,2-dicarboxylate (0.113 mL, 0.57 mmol). The mixture was stirred at RT

for 10 min, filtered and washed with DCM. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified with Gilson HPLC (2-75% MeCN/0.1%TFA in water) to yield the title compound as a white solid (25.0 mg, 19.29 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ14.75 (br s, 2 H), 9.93 (s, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.94 (m, 2 H), 7.84 (dd, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H), 7.34 - 7.44 (m, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 415.

Example 131

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((5-(2-hydroxyethoxy)pyridin-2-yl)methoxy)benzamide

131a. *5-(2-hydroxyethoxy)picolinaldehyde*

To a mixture of ethane-1,2-diol (3.48 g, 56.0 mmol) in DCE (15 mL) was added NaH (60% in mineral oil) (0.168 g, 4.20 mmol) at RT. The mixture was stirred at RT for 1h before 5-fluoropicolinaldehyde (0.350 g, 2.8 mmol) was added. The mixture was then refluxed overnight. Water was added to the mixture and extracted with DCM (3 x). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as an orange solid (0.294 g, 62.8 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ9.93 (s, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 4.12 - 4.22 (m, 2 H), 3.96 - 4.02 (m, 2 H). MS ($M+H^+$) = 168.

131b. *5-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethoxy)picolinaldehyde*

To a mixture of 5-(2-hydroxyethoxy)picolinaldehyde (215 mg, 1.28 mmol) in DMF (5 mL) was added tert--butyldiphenylchlorosilane (0.275 mL, 1.07 mmol) and imidazole (87 mg, 1.28 mmol). The mixture was stirred at RT. A second portion of tert--butyldiphenylchlorosilane (0.275 mL, 1.07 mmol) and imidazole (87 mg, 1.28 mmol) was added to the mixture and stirred for 1 day. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified with ISCO MPLC (0-30% EtOAc/hexane) to yield the title compound as a light yellow oil (420 mg, 97 %). MS ($M+H^+$) = 406.

131c. *(5-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethoxy)pyridin-2-yl)methanol*

Prepared in a similar fashion to (5-methoxypyridin-2-yl)-methanol (Example 130, step b). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.24 (d, 1 H), 7.72 (dd, 4 H), 7.36 - 7.50 (m, 6 H), 7.10 - 7.23 (m, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 4.15 (t, 2 H), 4.03 (t, 2 H), 1.08 (s, 9 H). MS ($M+H^+$) = 408.

131d. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((5-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethoxy)pyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

Prepared in a similar fashion to Example 130. MS ($M+H^+$) = 683.

131e. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((5-(2-hydroxyethoxy)pyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

A mixture of N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((5-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethoxy)pyridin-2-yl)methoxy)benzamide (15 mg, 0.02 mmol) in 1M TBAF in THF (1mL) for 1h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified with Gilson HPLC (2-65% MeCN/0.1%TFA in water) to yield the title compound (5.0 mg, 47.3 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 14.70 (br s, 2 H), 9.92 (s, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.93 (m, 2 H), 7.76 - 7.88 (m, 2 H), 7.74 (s, 2 H), 7.50 (d, 1 H), 7.36 - 7.47 (m, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 4.02 (t, 2 H), 3.67 (d, 2 H), 2.28 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 445.

Example 132

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((4-(2-hydroxyethoxy)pyridin-2-yl)methoxy)benzamide

A microwave tube was charged with ethane-1,2-diol (222 mg, 3.58 mmol) and NaH (60% in mineral oil) (71.6 mg, 1.79 mmol). The mixture was stirred at RT for 1h before N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((4-chloropyridin-2-yl)methoxy)benzamide (150 mg, 0.36 mmol) in 1mL of DMF was added. The mixture was then subjected to microwave conditions for 30 min at 150°C. The tube was put back to microwave for 45 min at 150°C. The mixture was purified with Gilson HPLC (2-60%MeCN/0.1%TFA in water) to yield a white solid, which was repurified with Gilson HPLC (2-50% MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to yield the title compound as a white solid (20.0 mg, 12.57 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ9.86 (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 7.86 - 8.04 (m, 3 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.52 (s, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 6.97 - 7.08 (m, 2 H), 6.90 (ddd, 3.16, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 4.03 (t, 2 H), 3.66 (t, 2 H), 2.24 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 445.

(31)

Example 133

4-[(2-cyanophenoxy)methyl]-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]benzamide

133a. *methyl 4-((2-cyanophenoxy)methyl)benzoate*

To a solution of 2-hydroxybenzonitrile (0.717 g, 6.02 mmol), methyl 4-(hydroxymethyl)benzoate (1 g, 6.02 mmol), and triphenylphosphine (2.53 g, 9.63 mmol) in THF (30 mL) was slowly added a DIAD (1.872 mL, 9.63 mmol) solution in THF (10 mL). The reaction was stirred overnight at RT and then concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by ISCO MPLC (20-40% EtOAc/Hexanes) to give the title compound as a white solid (1.0 g, 62.2 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.86 (br s, 3 H) 5.40 (br s, 2 H) 7.12 (br s, 1 H) 7.33 (br s, 1 H) 7.62 (d, 3 H) 8.02 (d, 2 H) 8.89 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) 268.

133b. *4-((2-cyanophenoxy)methyl)benzoic acid*

methyl 4-((2-cyanophenoxy)methyl)benzoate (1 g, 3.74 mmol) was dissolved in MeOH (20 mL) with NaOH (15mL, 15.0 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at RT and then concentrated by removal of the MeOH. The resulting aqueous solution was acidified with HCl and the precipitate filtered to yield the title compound (0.948 g, 100 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5.39 (s, 2 H) 7.12 (t, 1 H) 7.32 (d, 1 H) 7.55 - 7.71 (m, 3 H) 7.77 (d, 1 H) 7.99 (d, 2 H) 12.99 (br s, 1 H). MS ($M-H^+$), 252.

133c. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((2-cyanophenoxy)methyl)benzamide*

4-((2-cyanophenoxy)methyl)benzoic acid (250mg, 0.99 mmol) was diluted with $SOCl_2$ (5mL) and a few drops of DMF were added. The reaction was stirred overnight at RT and then concentrated *in vacuo*, redissolved in DCM and then concentrated once more to give 4-[(2-cyanophenoxy)methyl]benzoyl chloride. To the acid chloride dissolved in pyridine (2 mL) and DCM (2 mL), was added 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline (171 mg, 0.99 mmol). The reaction was stirred overnight at RT and then heated to 50 °C for 4h. After cooling to RT, the mixture was poured onto water and then extracted into EtOAc (3 x 50 mL) and then washed with brine and dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by ISCO MPLC (2-5% MeOH/DCM) to give desired product but impure. The residue was repurified using Gilson HPLC (5-95% MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to give the title compound (48.0 mg, 11.90 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.26 (s, 3 H)

5.41 (s, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.13 (dd, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.35 (dd, 2 H) 7.67 - 7.71 (m, 3 H) 7.76 (dd, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 8.05 (d, 2 H) 10.02 (s, 1 H) 12.47 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) 409.

The following Example 134 was prepared in a similar fashion to Example 133 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δppm)
134	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-[(pyridin-2-yloxy)methyl]benzamide	384.44	385	2.25 (s, 3 H) 5.46 (s, 2 H) 6.93 (d, 1 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 7.11 (br s, 2 H) 7.34 (d, 1 H) 7.60 (m, 2 H) 7.67 - 7.82 (m, 2 H) 7.93 (s, 1 H) 8.01 (m, 2 H) 8.11 - 8.26 (m, 1 H) 9.99 (s, 1 H) 12.47 (br s, 1 H)

Example 135

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((3-methoxypyridin-2-yl)methoxy)benzamide

135a. *(3-methoxypyridin-2-yl)-methanol*

To a flask charged with 3-fluoropicolinaldehyde (400 mg, 3.20 mmol) was added sodium methoxide (15 mL, 7.50 mmol) (0.5M in MeOH). The mixture was stirred at 80 °C for 4h. The reaction mixture was then cooled to 0°C with an ice bath and $NaBH_4$ (90 mg, 2.38 mmol) was added to the mixture was stirred at 0°C for 20 min before ice was added to the mixture. After concentration *in vacuo*, the residue was purified with ISCO MPLC (40-100% EtOAc/hexane) to yield the title compound as a white solid (200 mg, 45.0 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.11 (dd, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.31 (dd, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.54 (d, 2 H), 3.82 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 140.

135b. *(3-methoxypyridin-2-yl)-methyl 4-methylbenzenesulfonate*

Prepared in a similar fashion to (6-bromopyridin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (Example 119, step a). MS ($M+H^+$) = 293.

135c. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((3-methoxypyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

Prepared in a similar fashion to Example 119. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.38 (br s, 1 H), 9.76 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.91 (d, 2 H), 7.84 (d, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.08 (d, 4 H), 5.16 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 415.

Example 136

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((3-cyanopyridin-2-yl)methoxy)benzamide

136a. *2-(bromomethyl)nicotinonitrile*

A mixture of 2-methylnicotinonitrile (365 mg, 3.09 mmol), N-bromosuccinimide (660 mg, 3.71 mmol) and AIBN (20.29 mg, 0.12 mmol) in CCl_4 (10 mL) was stirred at 80 °C for 4h. After concentration *in vacuo* the residue was purified with ISCO MPLC (10-50% EtOAc/hexane) to yield the title compound as a yellow oil (224 mg, 36.8 %). ^{1}H NMR $CDCl_3$) δ8.81 (dd, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 4.75 (s, 2 H). MS ($M+H^+$) = 196, 198.

136b. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((3-cyanopyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

Prepared in a similar fashion to Example 98. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ15.06 (br s, 2 H), 10.10 (s, 1 H), 8.88 (dd, 11 H), 8.43 (dd, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.96 - 8.11 (m, 3 H), 7.78 (s, 2 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.21 (d, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 410.

Example 137

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((3-morpholinopyridin-2-yl)methoxy)benzamide

137a. *3-morpholinopicolinaldehyde*

A mixture of 3-fluoropicolinaldehyde (400 mg, 3.20 mmol), morpholine (557 mg, 6.39 mmol), K_2CO_3 (1326 mg, 9.59 mmol) in DMF (3 mL) was stirred at 80 °C for 3h. Sat. $NaHCO_3$was added to the mixture, and then extracted with EtOAc (3 x) The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified with ISCO MPLC (30-100% EtOAc/hexane) to yield the title compound as a yellow solid (400 mg, 65.1 %). MS ($M+H^+$) = 193.

137b. *(3-morpholinopyridin-2-yl-)methanol*

A mixture of 3-morpholinopicolinaldehyde (400 mg, 2.08 mmol) in MeOH (15 mL) was cooled to 0°C. $NaBH_4$ (55.1 mg, 1.46 mmol) was added in one portion. The mixture was stirred at RT for 10 min after which 2N NaOH (1mL) was added to the mixture. After concentration *in vacuo*, the residue was purified with ISCO MPLC (40-100% EtOAc/hexane) to yield the title compound as a white solid (398 mg, 98 %). ^{1}HNMR (DMSO-d_6) 8.25 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.89 (m, 4H). MS ($M+H^+$) = 195.

137c. *4-(2-(chloromethyl)pyridin-3-yl)morpholine*

To a mixture of (3-morpholinopyridin-2-yl)methanol (50 mg, 0.26 mmol), 4-methylbenzene-1-sulfonyl chloride (54.0 mg, 0.28 mmol) in DCM (5 mL) was added TEA (52.1 mg, 0.51 mmol) and DMAP (5 mg, 0.04 mmol) at RT. The mixture was stirred at RT for 3h. sat. NH_4Cl was added to the mixture and extracted with DCM (2 x). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield the title compound. MS ($M+H^+$) = 213.

137d. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((3-morpholinopyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

Prepared in a similar fashion to Example 97. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ14.72 (br s, 2 H), 9.93 (s, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.94 (m, 2 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.74 (s, 3 H), 7.39 - 7.57 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 3.67 - 3.69 (m, 4 H), 2.84 - 2.98 (m, 4 H), 2.24 - 2.31 (m, 3 H). MS ($M+H^+$) = 470.

Example 138

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)methoxy)benzamide

138a. *methyl 4-((3-bromopyridin-2-yl)methoxy)benzoate*

Prepared in a similar fashion to example 97. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.52 (dd, 1 H), 7.90 - 8.02 (m, 3 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 6.92 - 7.03 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) =323.

138b. *methyl 4-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)methoxy)benzoate*

A mixture of methyl 4-((3-bromopyridin-2-yl)methoxy)benzoate (360 mg, 1.12 mmol), Pd_2dba_3 (205 mg, 0.22 mmol), BINAP (278 mg, 0.45 mmol), Cs_2CO_3 (728 mg, 2.23 mmol), and 1-methylpiperazine (168 mg, 1.68 mmol) in DMA (10 mL) was stirred at 100 °C overnight. Sat. $NaHCO_3$ was added to the mixture and extracted with EtOAc (3 x). The combined organics were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified with ISCO MPLC (50-100% EtOAc/hexane to 40% MeOH/EtOAc) to yield the title compound as a brown oil (245 mg, 64.2 %). MS ($M+H^+$) = 342.

138c. *4-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)methoxy)benzoic acid*

To a mixture of methyl 4-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)methoxy)benzoate (245 mg, 0.72 mmol) in MeOH (2.0 mL), THF (4 mL) and water (1.0 mL) was added LiOH (25.8 mg, 1.08 mmol). The mixture was stirred at RT for 4h. Additional LiOH (180 mg) was added to the reaction mixture and stirred at RT overnight. Concentration *in vacuo* afforded the title compound. MS ($M+H^+$) = 328.

138d. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

A mixture of 4-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)methoxy)benzoic acid (100 mg, 0.31 mmol) in $SOCl_2$ (10 mL, 137.01 mmol) was stirred at reflux for 2h. After concentration *in vacuo*, the residue was diluted with DCM and concentrated *in vacuo* again to give 4-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]methoxy}benzoyl chloride. The residue was mixed with 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline (52.9 mg, 0.31 mmol) and dissolved in a mixture of DCM (10mL) and pyridine (10mL). The mixture was stirred at 50°C for 0.5h. After concentration *in vacuo*, the residue was purified with ISCO MPLC (0-90% MeOH/EtOAc) to yield a crude product that was repurified with Gilson HPLC (5-50% MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to yield the title compound as a white solid (34.0 mg, 23.07 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ10.45 (s, 1 H), 8.91 (dd, 1 H), 8.58 (d, 2 H), 8.51 (d, 1 H), 8.33 (dd, 1 H), 8.22 (dd, 1 H), 7.82 - 8.04 (m, 2 H), 7.56 - 7.82 (m, 4 H), 5.86 (s, 2 H), 3.57 (t, 4 H), 3.11 (d, 4 H), 2.84 (d, 6 H). MS ($M+H^+$) = 483.

136

Example 139

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((5-morpholinopyridin-2-yl)methoxy)benzamide

139a. *5-morpholinopicolinaldehyde*

A 50 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar and 5-fluoropicolinaldehyde (0.751 g, 6.0 mmol). MeCN (16 mL), morpholine (1.046 mL, 12.01 mmol) and K_2CO_3 (1.659 g, 12.01 mmol) were added and the reaction was heated to reflux for 4h. The reaction was then allowed to cool to RT, filtered through Celite, and concentrated *in vacuo* to afford the crude product which was purified via ISCO MPLC (EtOAc) to afford the title compound (0.499 g, 43.2 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ9.77 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 3.74 (t, 4 H) 3.41 (t, 4 H). MS ($M+H^+$) = 193.

139b. *(5-morpholinopyridin-2-yl)methanol*

A 200 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, 5-morpholinopicolinaldehyde (0.499 g, 2.60 mmol), and anhydrous MeOH (10.38 mL). The vessel was cooled with an ice bath and $NaBH_4$ (0.147 g, 3.89 mmol) was added in a single portion. The reaction was placed under nitrogen and allowed to stir at 0 °C for 15 min before the careful addition of 1N NaOH (10 mL). The resulting mixture was stirred for 15 min at this temperature and was then extracted with EtOAc (3 X 30 mL). The combined organic phase was dried with $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (0.350 g, 69.4 %) as an off white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1 H) 7.36 – 7.26 (m, 3 H) 5.20 (t, 1 H) 4.44 (d, 1 H) 3.73 (t, 4 H) 3.11 (t, 4 H). MS ($M+H^+$) = 195.

139c. *4-((5-morpholinopyridin-2-yl)methoxy)benzonitrile*

A 100 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, (5-morpholinopyridin-2-yl)methanol (269 mg, 1.38 mmol), and anhydrous DMF (5.149 mL). NaH (60% in mineral oil) (69.2 mg, 1.73 mmol) was added and the mixture was allowed to stir for 15 min before the addition of 4-fluorobenzonitrile (210 mg, 1.73 mmol). The mixture was allowed to stir overnight at RT followed by the careful addition of dilute aq. NH_4Cl (~ 50 mL). Additional water (~ 50 mL) was added and a precipitate formed which was collected via vacuum filtration. The filter cake was washed with water (~ 50 mL), collected, and dried *in vacuo* to afford the title compound (355 mg, 87 %) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR

(DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1 H) 7.76 (d, 2 H) 7.36 (s, 2 H) 7.17 (d, 2 H) 5.14 (d, 2 H) 3.73 (t, 4 H) 3.13 (t, 4 H). MS ($M+H^+$) = 296.

139d. *4-((5-morpholinopyridin-2-yl)methoxy)benzoic acid*

A 100 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, 4-((5-morpholinopyridin-2-yl)methoxy)benzonitrile (345 mg, 1.17 mmol), EtOH (3.70 mL), water (0.935 mL), and NaOH (93 mg, 2.34 mmol). The mixture was heated to reflux with stirring overnight before being allowed to cool to RT and concentrated *in vacuo*. The crude solid was suspended in 10 % HCl until a pH of ~ 2 was achieved. The mixture was filtered and the filter cake was washed with water (3 X 10 mL). The filter cake was collected and dried *in vacuo* to give the title compound as the hydrochloride salt (240 mg, 58.6 %).. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.67 (br s 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.90 (d, 2 H) 7.70 – 7.62 (m, 2 H) 7.10 (d, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 3.74 (t, 4 H) 3.26 (t, 4 H). MS ($M+H^+$) = 315.

139e. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((5-morpholinopyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

A 100 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, 4-((5-morpholinopyridin-2-yl)methoxy)benzoic acid hydrochloride (83 mg, 0.24 mmol), 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline hydrochloride (49.6 mg, 0.24 mmol), DMF (0.70 mL), DIPEA (0.250 mL, 1.42 mmol), and HATU (135 mg, 0.35 mmol). The mixture was heated to 50 °C in an oil bath with stirring for 4h before being cooled to RT. Water (~ 50 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (2 X 50 mL). The combined organic extract was washed with brine (~ 100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered through a bed of Celite, and concentrated *in vacuo* to yield the crude product, which was purified via Gilson HPLC (5-55 % MeCN/0.1% TFA in water). The material was diluted with HCl and concentrated *in vacuo* to afford the hydrochloride salt of the title compound (55.0 mg, 45.9 %) as an off white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.02 (d, 2 H) 7.79 – 7.77 (m, 4 H) 7.55 (d, 1 H) 7.18 (d, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 3.76 – 3.73 (m, 4 H) 3.30 – 3.27 (m, 4 H) 2.33 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 470.

Example 140

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((5-morpholinopyridin-2-yl)methylamino)benzamide

140a. *tert-butyl 4-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenylcarbamoyl)phenylcarbamate*

A 50 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoic acid (0.300 g, 1.26 mmol), 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline hydrochloride (0.265 g, 1.26 mmol), DMF (3.11 mL), and DIPEA (1.104 mL, 6.32 mmol). HATU (0.721 g, 1.90 mmol) was added and the reaction was warmed to 50 °C with stirring for 6h. The reaction was allowed to cool to RT and was poured into brine (~ 50 mL) and was extracted with EtOAc (2 X 50 mL). The combined organic phase was washed with brine, dried with $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield the crude product which was purified using ISCO MPLC (EtOAc) to afford the title compound (0.210 g, 42.3 %) as an off white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1 H) 9.82 (s, 1 H) 9.69 (s, 1 H) 7.94 – 7.89 (m, 2 H) 7.71 (d, 1 H) 7.58 (d, 2 H) 7.32 (d, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 1.49 (s, 9 H). MS ($M+H^+$) = 393.

140b. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-aminobenzamide*

A 100 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, *tert*-butyl 4-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenylcarbamoyl)phenylcarbamate (200 mg, 0.51 mmol), and HCl (4N) in Dioxane (5 mL, 144 mmol). The mixture was stirred at RT for 2h and was then concentrated *in vacuo* to afford the hydrochloride salt of the title compound (147 mg, 88 %) as an off white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 15.01 (br s, 1 H) 9.98 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 7.99 (d, 1 H) 7.92 (d, 2 H) 7.77 (s, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 7.04 (br s, 2 H) 2.32 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 293.

140c. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((5-morpholinopyridin-2-yl)methylamino)benzamide*

A 100 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, *N*-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-aminobenzamide hydrochloride (125 mg, 0.38 mmol), 5-morpholinopicolinaldehyde (73.1 mg, 0.38 mmol), and DCM (3.80 mL). Sodium triacetoxyborohydride (322 mg, 1.52 mmol) was added and the mixture was allowed to stir

for 4h at RT before being concentrated *in vacuo*. The obtained solid was dissolved in DMSO (~ 3 mL) and purified via Gilson HPLC (5-75% MeCN/0.1% TFA in water) to afford pure material that was treated with a 4N HCl solution in dioxane (5 mL) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as the hydrochloride salt (75 mg, 39.1 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.04 (d, 2 H) 7.80 – 7.74 (m, 3 H) 7.55 (d, 1 H) 7.18 (d, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 3.75 (t, 4 H) 3.29 (br s, 4 H) 2.33 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 469.

Example 141

tert-butyl 2-((4-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenylcarbamoyl)phenoxy)methyl)piperidine-1-carboxylate

A 50 mL vial was charged with a magnetic stir bar, *N*-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-hydroxybenzamide (170 mg, 0.58 mmol), *tert*-butyl 2-(bromomethyl)piperidine-1-carboxylate (177 mg, 0.64 mmol), K_2CO_3 (200 mg, 1.45 mmol), MeCN (2 mL), NaI (~ 25 mg) and water (200 µL). The mixture was heated to 80 °C with stirring for 72h before being allowed to cool to RT. The mixture was purified by ISCO MPLC (20% MeOH/EtOAc) to afford the title compound (179 mg, 63.0 %) as an off white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1 H) 9.83 (s, 1 H) 7.98 (d, 2 H) 7.89 (s, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.32 (d, 1 H) 7.06 (d, 2 H) 3.97 – 3.91 (m, 2 H) 2.90 – 2.88 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 1.98 – 1.62 (m, 4 H) 1.36 (s, 9 H) 0.99 – 0.82 (m, 4 H). MS ($M+H^+$) = 491.

Example 142

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(piperidin-2-ylmethoxy)benzamide

A 50 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, *tert*-butyl 2-((4-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenylcarbamoyl)phenoxy)methyl)piperidine-1-carboxylate (111 mg, 0.23 mmol), MeOH (5 mL), and HCl (4N in dioxane, 4 mL, 115.19 mmol). The mixture was allowed to stir for 2h at RT before being concentrated *in vacuo* affording the title compound (91 mg, 94 %) as its hydrochloride salt. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 14.91 (br s, 2 H) 10.04 (s, 1 H) 9.12 (br s, 1 H) 9.10 (br s 1 H) 8.12 – 7.98 (m, 3 H) 7.77 (s, 2 H) 7.54 (d, 1 H) 7.09 (d, 2 H) 4.06 – 3.97 (m, 2 H) 3.93 (d, 1 H) 3.50 – 3.34 (m, 4 H) 2.77 (t, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 1.86 – 1.67 (m, 4 H). MS ($M+H^+$) = 391.

Example 143

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((1-methylpiperidin-2-yl)methoxy)benzamide

A 50 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, *N*-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-(piperidin-2-ylmethoxy)benzamide hydrochloride (115 mg, 0.27 mmol), MeCN (1.5 mL), and formaldehyde solution (0.5 mL) (in water). The mixture was allowed to stir for 10 min and then sodium cyanoborohydride (42.3 mg, 0.67 mmol) was added and the mixture was allowed to stir for 1h at RT. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by ISCO MPLC (20% MeOH/DCM) to afford the pure material which was dissolved in MeOH (5 mL), treated with 4N HCl in dioxane (5 mL) and concentrated *in vacuo* to afford the hydrochloride salt of the title compound (101 mg, 79 %) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 15.12 (br s, 1 H) 11.07 (s, 1 H) 10.10 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.07 – 8.04 (m, 3 H) 7.75 (s, 2 H) 7.53 (d, 1 H) 7.08 (d, 2 H) 4.08 – 3.93 (m, 2 H) 3.58 – 3.48 (m, 4 H) 2.79 – 2.73 (m, 2 H) 2.72 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 1.88 – 1.85 (m, 2 H). MS ($M+H^+$) = 405.

Example 144

N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((3-hydroxypyridin-2-yl)methoxy)benzamide

144a. *3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpyridine*

To a mixture of 2-methylpyridin-3-ol (1 g, 9.16 mmol), tert-butylchlorodiphenylsilane (3.52 mL, 13.75 mmol) in DMF (10 mL) was added 1H-imidazole (1.560 g, 22.91 mmol). The mixture was stirred at RT for 20 min and after concentrating in vacuo, the residue was purified by ISCO MPLC (10-20% EtOAc/hexane) to yield the title compound as a colorless oil which turned into a white solid after standing at RT overnight (2.33 g, 73.1 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (dd, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 4 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.25 - 7.34 (m, 4 H), 6.59 - 6.71 (m, 1 H), 6.49 - 6.59 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.05 (s, 9 H). MS ($M+H^+$) = 348

144b. *2-(bromomethyl)-3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)pyridine*

A mixture of 3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpyridine (2 g, 5.75 mmol), 1-bromopyrrolidine-2,5-dione (1.178 g, 6.62 mmol), (E)-2,2'-(diazene-1,2-diyl)bis(2-methylpropanenitrile) (0.189 g, 1.15 mmol) in CCl_4 (20 mL) was stirred at 80 °C for 5h. After concentration in vacuo, the residue was purified with ISCO MPLC (20% EtOAc/hexane) to

afford the title compound as a colorless oil which turned into a white solid after standing at RT for 2h (1.360 g, 55.4 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.03 (dd, 1 H), 7.53 - 7.73 (m, 4 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.27 - 7.35 (m, 4 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 1.08 (s, 9 H). MS ($M+H^+$) = 428.

144c. *N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-((3-hydroxypyridin-2-yl)methoxy)benzamide*

A mixture of 2-(bromomethyl)-3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)pyridine (600 mg, 1.41 mmol), N-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)-4-hydroxybenzamide (413 mg, 1.41 mmol) and K_2CO_3 (778 mg, 5.63 mmol) in acetonitrile (15 mL) and water (0.50 mL) was stirred at 80 °C for 4h. The reaction was then stirred at 60°C overnight. After cooling to RT, the reaction was filtered, washed with methanol, and concentrated in vacuo. The residue was purified by Gilson HPLC (10-45% MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to afford the title compound as a white solid (130 mg, 23.07 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ9.63 (s, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.78 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 7.06 - 7.13 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.78 (s, 2 H). MS ($M+H^+$) = 401.

Example 145

N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-6-phenoxy-pyridine-3-carboxamide

145a. *5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline*

In a 10 mL vial was added 2-bromo-1H-imidazole (3.08 g, 20.95 mmol), 2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (3.0 g, 13.09 mmol), and K_2CO_3 (3.85 g, 39.27 mmol) in dioxane (6.0 mL) to give a colorless suspension. The reaction mixture was diluted with water (1.5 mL). After bubbling through N_2 for 20 min, $Pd(PPh_3)_4$ (2.269 g, 1.96 mmol) was added. The reaction was heated at 110 °C for 50h. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by ISCO MPLC (10% MeOH /DCM) to give the title compound (0.68 g, 30% yield). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.07 (s, 3 H), 4.91 (br. s, 2 H), 6.98 (m, 3 H), 7.21 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 12.13 (br s br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 173.

145b. *N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-6-phenoxy-pyridine-3-carboxamide*
In a 20 mL vial was added 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylaniline (0.07 g, 0.40 mmol) in pyridine (1.0 mL) to give a yellow suspension. 6-phenoxynicotinoyl chloride (0.103 g, 0.44 mmol) was added and the reaction was stirred at RT overnight. After concentration under reduced pressure, the solution was purified by Gilson HPLC (MeCN/10 mM NH_4OAc in water) to give the title compound (0.011 g, 7.5% yield). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.25 (s, 4 H), 7.00 (s, 1 H), 7.20 (d, 3 H), 7.27 (t, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.47 (t, 2 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.39 (dd, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 12.47 (br. s., 1 H). MS ($M+H^+$) = 371.

The following Examples 146-154 were prepared in a similar fashion to Example 145 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
146	3-cyano-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]benzamide	302.34	303	2.27 (s, 3 H), 7.16 (s, 2 H), 7.37 (d, 1 H), 7.77 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H), 12.75 (s, 1 H)
147	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-2-methyl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide	360.3	361	2.32 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 7.21 (s, 2 H), 7.38 (d, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 10.21 (s, 1 H), 13.00 (s, 1 H)
148	3-dimethylamino-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]benzamide	320.4	321	2.25 (s, 3 H), 2.97 (s, 6 H), 6.93 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.31 (m, 4 H), 7.74 (dd, H), 7.91 (s, 1 H), 9.89 (s, 1 H), 12.47 (s, 1 H)

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
149	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-2-methyl-5-oxa-2-azabicyclo[4.4.0]deca-7,9,11-triene-8-carboxamide	348.4	349	2.22 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 3.34 (m, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 6.76 (d, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 12.44 (s, 1 H)
150	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide	346.3	347	2.28 (s, 3 H), 7.01 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.77 (dt, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 12.50 (s, 1 H)
151	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-2,5-dioxabicyclo[4.4.0]deca-7,9,11-triene-8-carboxamide	335.4	336	2.23 (s, 3 H), 4.32 (m, 4 H), 6.99 (d, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 12.45 (s, 1 H)
152	3-chloro-N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]benzamide	311.8	312	2.25 (s, 3 H), 7.00 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H), 12.48 (s, 1 H)
153	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-6-morpholin-4-yl-pyridine-3-carboxamide	363.4	364	2.24 (s, 3 H), 3.61 (q, 4 H), 3.71 (m, 4 H), 6.94 (d, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 7.33 (d, 1 H), 7.73 (dd, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 9.79 (s, 1 H)
154	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-phenyl]-3,4-dimethoxy-benzamide	337.4	338	2.25 (s, 3 H), 3.84 (s, 6 H), 7.11 (m, 3 H), 7.35 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H), 12.62 (s, 1 H)

The following Example 155 was prepared in a similar fashion to Example 139 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δppm)
155	N-[5-(1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl]-4-{[5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]methoxy}benzamide	482.59	483	14.97 (br s, 1 H), 11.20 (br s, 1 H), 10.07 (s, H), 8.45 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.02 (d, 2 H) 7.99 (m, 1 H), 7.78 (s, 3 H), 7.77 (br s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 4.0 (d, 2 H), 3.50 (d, 2 H), 3.30 (dd, 2 H), 3.17 (d 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H)

The following Example 156 was prepared in a similar fashion to Example 1 utilizing commercially available starting materials:

Ex.	Name	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δppm)
156	N-[5-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)-2-methylphenyl]-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzamide	412.49	413	2.28 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.3 (d, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.57 (m 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.99 (d, 2 H 8.05 (s, 1 H), 8.63 (m, 1 H), 9.88 (br s, 1 H), 14.57 (br s, 1 H)

Example 157

Hedgehog pathway cellular differentiation assay

The ability of compounds of the invention to inhibit the Hedgehog pathway can be determined by the following cell differentiation assay.

C3H10T1/2 cells were plated into 384 well plates at a concentration of 5000 cells/well in DMEM/10% FBS. The following day the media was changed to 20% conditioned media (low serum media DMEM/2%FBS + Shh ligand). Compounds were solubilized in 100% DMSO to a concentration of 10mM and then serially diluted three fold in 100% DMSO. The highest concentration in the cell plate was 30μM and the lowest was 3nM. The compounds were then added to the cells. Cell plates were incubated with the compound for 72h and then

assayed for alkaline phosphatase production using pNp as a substrate. Briefly, after 72h of incubation, the media was aspirated from the cells and washed with 30 µl of PBS. PBS was aspirated off the cells and 15 µl of 1x RIPA cell lysis buffer is added on to the cells. The cell plates are then incubated at -80 °C for 30 minutes to insure proper cell lysis. The plates were then thawed back to RT. The substrate solution containing pNp at 1mg/mL in diethanolamine buffer pH 9.8 was then added onto the lysed cells. The plates were incubated at 30 °C for color development and read at an absorbance of 405 nm. The percent inhibition and IC_{50} value was then calculated from the absorbance data using standard procedures.

When tested in the above assay, exemplary compounds showed an IC_{50} of less than about 30 µM. For example, the following results were obtained as shown in Table 2.

TABLE 2

Example	IC_{50} (µM)
9	0.12
18	0.03
20	<0.003

Percent inhibition at 3 µM for all examples disclosed herein according to the assay describe above are shown in Table 3.

TABLE 3

Example	% Inhibition at 3 μM
1	64.9
2	72.3
3	67.3
4	65.4
5	68.8
6	65.7
7	70.8
8	66.5
9	60.5
10	63.5
11	75.0
12	74.2
13	64.9
14	79.2
15	80.7
16	68.6
17	53.5
18	48.4
19	52.0
20	58.1
21	73.4
22	60.7
23	73.6
24	81.1
25	79.5
26	75.7
27	76.6
28	91.9
29	75.3
30	80.1
31	27.9
32	54.1
33	54.7

34	69.4
35	76.8
36	26.9
37	38.2
38	24.2
39	7.8
40	6.5
41	51.9
42	79.4
43	81.4
44	80.7
45	80.3
46	81.9
47	80.9
48	81.5
49	82.0
50	80.5
51	82.1

52	79.8
53	80.4
54	77.5
55	84.3
56	67.4
57	73.6
58	86.2
59	82.5
60	79.7
61	82.1
62	76.9
63	79.8
64	79.6
65	50.0
66	69.6
67	77.1
68	83.3
69	83.9

70	78.1
71	84.9
72	-
73	85.8
74	76.2
75	77.8
76	77.6
77	86.1
78	75.1
79	85.9
80	57.1
81	78.8
82	68.6
83	15.1
84	79.6
85	78.8
86	85.7
87	74.8

88	84.7
89	72.7
90	61.5
91	80.4
92	76.0
93	79.9
94	56.7
95	47.0
96	79.8
97	81.9
98	78.4
99	29.9
100	82.7
101	83.5
102	87.1
103	85.6
104	-
105	82.1

106	81.6
107	92.3
108	92.4
109	91.3
110	92.3
111	-0.1
112	54.3
113	84.7
114	73.2
115	82.8
116	83.4
117	68.8
118	75.4
119	92.4
120	78.3
121	77.8
122	84.6
123	84.7

124	46.8
125	76.7
126	47.2
127	76.3
128	81.5
129	82.8
130	91.9
131	72.7
132	77.1
133	77.0
134	77.3
135	76.9
136	77.0
137	76.5
138	42.2
139	84.1
140	85.5
141	85.3

142	31.3
143	62.3
144	8.8
145	67.1
146	17.1
147	19.3
148	9.1
149	63.4

150	19.4
151	21.9
152	45.3
153	53.7
154	17.6
155	83.3
156	86.2

Incorporation By Reference

The entire contents of all patents, published patent applications and other references cited herein are hereby expressly incorporated herein in their entireties by reference.

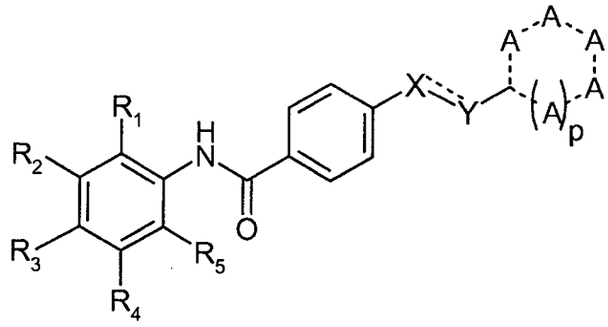
Equivalents

Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, numerous equivalents to the specific procedures described herein. Such equivalents were considered to be within the scope of this invention and are covered by the following claims. The contents of all references, issued patents, and published patent applications cited throughout this application are hereby incorporated by reference.

151

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula IA



IA

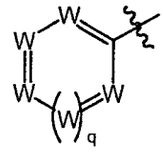
wherein

---- represents a single bond or a double bond;

---- represents a single bond, a double bond, a triple bond, or when X or Y is a direct bond ---- represents the absence of a bond;

R_1, R_2, R_3, and R_4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl, aminoC_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, hydroxy, sulfonyl, sulfide, and thio,

with the proviso that either R_2 or R_3 is Z;



Z

each W is independently selected from the group consisting of CR_{10}, NR_{10}, N, O, and S, where R_{10} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl, or

two adjacent W atoms can be taken together with their R_{10} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, C_{3-8}cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

q is 0 or 1, where

if q is 0 and two adjacent W atoms taken together with their R_{10} substituents form a bicycle selected from the group consisting of benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, and oxazolopyridyl, then at least one A is N,

if q is 1, two W are N, and two adjacent W atoms taken together with their R_{10} substituents form a quinoxalinyl, then at least one A is N, and

if q is 1 and each W is CR_{10}, then two adjacent W atoms are taken together with their R_{10} substituents to form a second ring selected from the group consisting of a 5- or 6-membered heteroaryl and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

R_5 is selected from the group consisting of alkyl, haloC_{1-6}alkyl, and halogen;

R_6, R_7, R_8 and R_9 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkyl, amino, C_{3-8}cycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, sulfide, sulfonyl, and sulfonamido;

when joined by a single bond, X and Y are each independently selected from the group consisting of O, S, SO_2, NR_{11}, and $CR_{11}R_{12}$, or one of X and Y can be a direct bond,

when joined by a double bond, X and Y are each independently CR_{11}, and

when joined by a triple bond, X and Y are each C;

each R_{11} and R_{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, amino, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, and sulfide;

each A is selected from the group consisting of CR_{13}, $CR_{13}R_{13}$, NR_{13}, N, O, and S;

each R_{13} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyamino, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylamino, amidino, amido, amino, aminoC_{1-6}alkylamino, aryl, aryloxy, carboxamido, C_{3-8}cycloalkyl, C_{3-8}cycloalkylC_{1-6}alkoxy, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclyl, heterocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclylC_{1-6}alkoxy, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

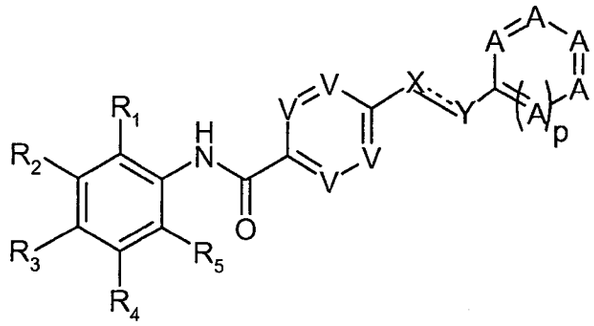
p is 0 or 1, where

if p is 0, then two adjacent A atoms can be taken together with their R_{13} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, 6-membered heteroaryl and 6-membered heterocyclyl, and

if p is 1, then two adjacent A atoms can be taken together with their R_{13} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, 5- or 6-membered heteroaryl and 5- or 6-membered heterocyclyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of formula II

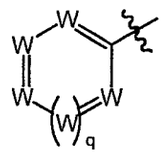


II

wherein

R_1, R_2, R_3, and R_4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl, aminoC_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, hydroxy, sulfonyl, sulfide, and thio,

with the proviso that either R_2 or R_3 is Z;



Z

each W is independently selected from the group consisting of CR_{10}, NR_{10}, N, O, and S, where R_{10} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl, or

two adjacent W atoms can be taken together with their R_{10} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, C_{3-8}cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

q is 0 or 1, where

if q is 0 and two adjacent W atoms taken together with their R_{10} substituents form a bicycle selected from the group consisting of benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, and oxazolopyridyl, then at least one A is N,

if q is 1, two W are N, and two adjacent W atoms taken together with their R_{10} substituents form a quinoxalinyl, then at least one A is N, and

if q is 1 and each W is CR_{10}, then two adjacent W atoms are taken together with their R_{10} substituents to form a second ring selected from the group consisting of a 5- or 6-membered heteroaryl and a 5- or 6-membered heterocyclyl;

R_5 is selected from the group consisting of alkyl, haloC_{1-6}alkyl, and halogen;

when joined by a single bond, X and Y are each independently selected from the group consisting of O, S, SO_2, NR_{11}, and $CR_{11}R_{12}$, or one of X and Y can be a direct bond,

when joined by a double bond, X and Y are each independently CR_{11}, and

when joined by a triple bond, X and Y are each C;

each R_{11} and R_{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, amino, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, and sulfide;

each A is selected from the group consisting of CR_{13}, NR_{13}, N, O, and S;

each R_{13} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, C_{3-8}cycloalkyl, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

each V is independently selected from the group consisting of CR_{14} and N;

each R_{14} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkyl, amidino, amido, amino, aryl, carboxamido, cyano, haloC_{1-6}alkyl, halogen, heterocyclylC_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, nitro, sulfide, sulfonamido, and sulfonyl;

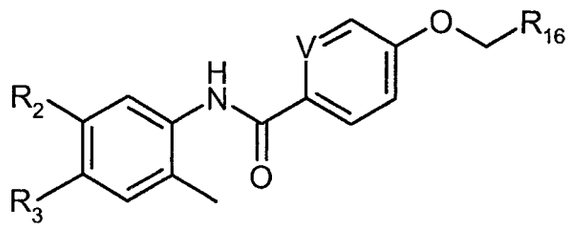
p is 0 or 1, where

if p is 0, then two adjacent A atoms can be taken together with their R_{13} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, 6-membered heteroaryl and 6-membered heterocyclyl; and

if p is 1, then two adjacent A atoms can be taken together with their R_{13} substituents to form a fused second ring, wherein the second ring is selected from the group consisting of aryl, 5- or 6-membered heteroaryl and 5- or 6-membered heterocyclyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound of formula III



III

wherein

V is N or CH;

R_2 is selected from the group consisting of pyrazolyl, imidazolyl, benzoimidazol, thiazolyl, pyridyl, triazolyl, purinyl, and quinoxalinyl, wherein R_2 is optionally substituted with one or more R_{15};

R_{15} may be selected from the group consisting of alkyl, nitro, aryl, heteroaryl wherein R_{15} may be optionally substituted with halo, alkyl, alkoxy, alkylthio, aryl, and heteroaryl;

R_3 is selected from the group consisting of hydrogen and alkyl;

R_{16} is selected from the group consisting of aryl and heterocyclyl wherein R_{16} is optionally substituted with R_{17}; and

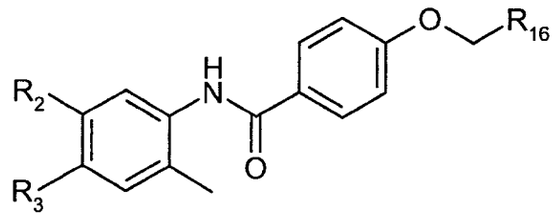
R_{17} is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkoxy, alkylthio, wherein R_{17} is optionally substituted with aryl or heteroaryl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound of claim 3, wherein one of R_2 or R_3 is imidazolyl.

5. The compound of claim 3, wherein R_{16} is pyridyl or phenyl.

6. A compound of formula IV



IV

wherein

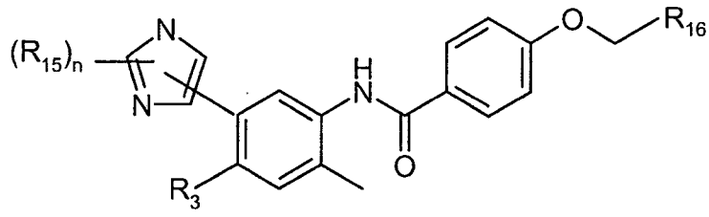
R_2 is selected from the group consisting of thiazol-2-yl, quinoxalin-2-yl, phenyl, benzothiazol-2-yl, 7H-purin-6-yl, 6-aminopyridazin-3-yl, 6-amino-2-pyridyl, 5-nitro-1H-benzoimidazol-2-yl, 5-methyl-3H-imidazol-4-yl, 5-methyl-1H-imidazol-4-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-ethoxycarbonyl-4-methyl-thiazol-2-yl, 5-aminopyrazin-2-yl, 5-amino-2-pyridyl, 5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]thiazol-2-yl, 5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-yl, 5-(trifluoromethyl)-2H-pyrazol-3-yl, 5-(pyrazol-1-ylmethyl)thiazol-2-yl, 5-(morpholinomethyl)thiazol-2-yl, 5-(hydroxymethyl)-1-methyl-imidazol-4-yl, 4-thiazol-2-yl-1H-imidazol-2-yl, 4-thia-1,6-diazabicyclo[3.3.0]octa-2,5,7-trien-7-yl, 4-tert-butyl-1H-imidazol-2-yl, 4-pyridyl, 4-phenyl-1H-imidazol-2-yl, 4-methyl-3H-imidazol-2-yl, 4-methyl-1H-imidazol-2-yl, 4-ethyl-1H-imidazol-2-yl, 4-cyclopropyl-1H-imidazol-2-yl, 4,5-dimethyl-1,2,4-triazol-3-yl, 4-(trifluoromethyl)-3H-imidazol-2-yl, 4-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-2-yl, 4-(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)-1H-imidazol-2-yl, 4-(3-pyridyl)-1H-imidazol-2-yl, 3-pyridyl, 3-methylimidazol-4-yl, 2-pyridyl, 2-methylpyrazol-3-yl, 2-methyl-1H-imidazol-4-yl, 2,4-dimethylthiazol-5-yl, 2,3-dimethylimidazol-4-yl, 1-methylpyrazol-4-yl, 1-methylimidazol-4-yl, 1-methylimidazol-2-yl, 1-methyl-5-(methylaminomethyl)imidazol-4-yl, 1-isobutylpyrazol-4-yl, 1H-triazol-4-yl, 1H-imidazol-4-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-benzoimidazol-2-yl, 1-[(3-bromo-2-pyridyl)methyl]imidazol-2-yl, 1,5-dimethylimidazol-2-yl, 1,4-dimethylimidazol-2-yl, 1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl, 1,2-dimethylimidazol-4-yl;

R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, and 1H-benzoimidazol-2-yl; and

R_{16} is selected from the group consisting of 2-cyanophenyl, 2-methoxyphenyl, 3,4-dimethoxy-2-pyridyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 3-cyanophenyl, 3-methoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methylsulfonylphenyl, 6-chlorobenzo[1,3]dioxol-5-yl, 2-(trifluoromethyl)phenyl, 3-(2-morpholinoethoxy)phenyl, 4-(hydroxymethyl)phenyl, and 2-pyridyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound of formula V



V

wherein

n is 0, 1, 2, or 3;

R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, and alkyl;

R_{15} is selected from the group consisting of halogen, hydroxyl, alkyl, alkoxyl, alkoxycarbonyl, sulfinyl, sulfonyl, cyano, cycloalkyl, aryl or a heterocyclyl wherein each R_{15} is optionally substituted with hydroxyl, halogen, amino, nitro, alkyl, sulfonyl, cyano, alkoxyl or heterocyclyl;

R_{16} is selected from the group consisting of aryl and heterocyclyl wherein R_{16} is optionally substituted with R_{17}; and

R_{17} is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkoxy, alkylthio, wherein R_{17} is optionally substituted with aryl or heteroaryl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound of claim 7, wherein R_{15} is halogen, optionally substituted alkyl, aryl, heterocyclyl, or cycloalkyl.

9. A pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds according to claims 1, 2, 3, 6, or 7, formulated together with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

10. A method for inhibiting the Hedgehog pathway comprising administering to a subject a therapeutically effective amount of one or more of the compounds according to claims 1, 2, 3, 6, or 7, or a pharmaceutical composition according to claim 5, such that the Hedgéhog pathway is inhibited.

11. A method of reducing cell proliferation, differentiation and/or affecting stromal microenvironment modulation comprising administering to a subject a therapeutically effective amount of one or more of the compounds according to claims 1, 2, 3, 6, or 7, or a pharmaceutical composition according to claim 5, thereby reducing cell proliferation, differentiation and/or affecting stromal microenvironment modulation in the subject.

12. The method of claim 11, wherein the cell is a stromal cell.

13. The method of claim 11, wherein the cell is a cancer cell.

14. The method of claim 11, wherein the cell is a stem cell.

15. The method of claim 14, where the stem cell is a cancer stem cell.

159

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Bureau International

(43) Fecha de publicación internacional
5 de Marzo de 2009 (05.03.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/027746 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 213/30 (2006.01) *C07D 473/00* (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01) *C07D 513/04* (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
C07D 233/61 (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/435* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) *A61K 31/4427* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/GB2008/050756

(22) Fecha de presentación internacional:
29 de Agosto de 2008 (29.08.2008)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:
60/969,364 31 de Agosto de 2007 (31.08.2007) US
61/036,658 14 de Marzo de 2008 (14.03.2008) US

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje, (SE).

(71) Solicitante *(sólo para MG)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e

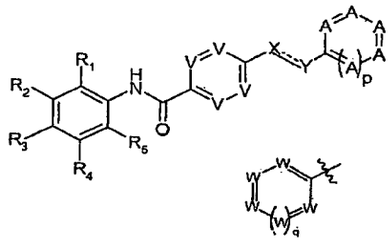
(75) Inventores/solicitantes *(sólo para US)*: **DAKIN, Leslie** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **FAUBER, Benjamin** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **HIRD, Alexander** [GB/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **JANETKA, James** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **RUSSELL, Daniel, John** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **SU, Qibin** [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **YANG, Bin** [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **ZHENG, XiaoLan** [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

(74) Mandatario: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; Astrazeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: 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,

[continúa en la página siguiente]

(54) Title: HETEROCYCLIC AMIDES USEFUL FOR THE TREATMENT OF CANCER AND PSORIASIS
(54) Título: AMIDAS HETEROCÍCLICAS Y SUS MÉTODOS DE USO


(IA)

(Z)

(57) Abstract: The present disclosure relates to heterocyclic amide compounds, which are useful for inhibiting the Hedgehog pathway, and their use in treating a disease or medical condition mediated alone or in part by Hedgehog pathway inhibition. Also disclosed are methods for manufacture of these compounds, pharmaceutical compositions including these compounds, and use of these compounds in the manufacture of medicaments for treating such diseases and medical conditions in a subject. Formula (IA) with the provisio that either R_2or R_3 is (Z).

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con compuestos amidas heterocíclicas que son útiles para inhibir la ruta Hedgehog y con su uso para tratar una enfermedad o una afección mediada, solo o en parte, por la inhibición de la ruta Hedgehog. También se revelan métodos para fabricar estos compuestos, las composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos y el uso de tales compuestos en la fabricación de medicamentos para tratar tales enfermedades o afecciones en un individuo. Fórmula (IA) con la condición de que R_2 o R_3 es (Z).

WO 2009/027746 A1

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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados designados** *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (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).

Publicada:

- *con informe de búsqueda internacional*

161

AMIDAS HETEROCÍCLICAS Y SUS MÉTODOS DE USO

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el derecho de prioridad de conformidad con el numeral 119(e) del artículo 35 del Código de los Estados Unidos de las solicitudes de patente provisional estadounidense No. 60/969,364, presentada el 31 de agosto de 2007, y No. 61/036,658, presentada el 14 de marzo de 2008; la totalidad del contenido de cada una de dichas solicitudes queda expresamente incorporada a la presente a modo de referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La ruta Hedgehog (ruta HH) es una ruta muy estudiada que afecta numerosos procesos biológicos como la embriogenia, durante la cual se activa la ruta e interviene en la configuración del embrión y la diferenciación y proliferación celular. Esta ruta se ha mantenido igual a lo largo de la evolución y se han identificado diferentes componentes de la ruta en muchas especies, incluidos erizos de mar, gusanos, moscas y mamíferos. Gran parte de lo que se sabe actualmente sobre la ruta HH proviene de los estudios con la mosca drosófila. El genoma humano contiene tres genes hedgehog (erizo): el Sonic (SHH), el indio (IHH) y el del desierto (DHH). De estos tres genes, el Sonic es el que se expresa más ampliamente y los estudios han demostrados que este gen interviene en muchos aspectos de la embriogenia.

El gen Sonic codifica el ligando de la proteína SHH. Todas las proteínas hedgehog son secretadas por la célula y se unen a la misma proteína transmembranaria de 12 pasos, la PTCH1, cuya función es inhibir una proteína membranaria de tipo GPCR de 7 pasos denominada Smoothened (SMO). La unión del SHH a la PTCH1 mitiga la inhibición de la SMO, lo que permite la translocación de la SMO a la membrana, seguida de la correspondiente iniciación de una ruta de transducción de señales (Varjosalo et al., J. Cell Sci. 120:3-6 (2007)). Recientemente, se ha demostrado que la localización de la SMO en la membrana ocurre específicamente en los cilios de las células mamíferas (Caspary et al., Dev. Cell 12:767-778 (2007)). Además, las mutaciones en las proteínas de transporte intraflagelares ocasionan señalizaciones SHH disfuncionales y desarrollos anormales análogos a los observados en las mutaciones de SHH. Después de activada la ruta HH, tiene lugar una compleja serie de interacciones secuencia debajo de la SMO, que a la larga derivan

en el procesamiento y translocación de los factores de transcripción del GLI al núcleo, donde actúan como reguladores de la transcripción. En los vertebrados, hay tres genes GLI (GLI1, GLI2 y GLI3) que forman parte de la familia de factores de transcripción de la proteína con dedos de cinc. Los GLI1 y GLI2 actúan principalmente como activadores de la transcripción, mientras que el GLI3 funciona como un represor de la transcripción. El gen GLI2 se expresa constitutivamente y se cree que es el blanco preferido de la SMO para la activación. En presencia del ligando de la SHH y de la activación de la SMO, la proteína GLI2 se estabiliza y actúa para aumentar una serie de genes identificados como blancos de la vía HH, entre ellos, GLI1, PTCH, BCL2, c-myc e IGF2. Los estudios han demostrado que, de estos genes, el GLI1 parece ser el punto de referencia biológico más confiable para medir la activación de la ruta HH.

Una de las dificultades de estudiar la ruta HH es que no se comprende totalmente la ruta de transducción de señal y que no se han podido identificar con certeza los reguladores de la ruta. La ciclopamina es un antagonista natural de la ruta HH que ha demostrado ser una valiosa herramienta para modular la ruta HH. Se sabe que la ciclopamina se une directamente a la SMO e inhibe su activación, lo que deriva en un descenso de la ruta, tanto in vitro como in vivo (Chen et al., Cancer Sci. 98:68-76 (2007); Mukherjee et al., Cancer Bio & Therapy 5:674-683 (2006)).

Recientemente, se ha establecido la relación entre la ruta Hedgehog y ciertas enfermedades como el cáncer. La activación de mutaciones, tanto en la PTCH como en la SMO, se ha asociado con el carcinoma basocelular, el meduloblastoma y el rabdomiosarcoma. Además, se ha asociado el incremento de la ruta, medido como la sobreexpresión de la SHH o el aumento en la expresión del GLI1, con ciertos tumores sólidos como los de próstata, páncreas, tubo digestivo superior, y los carcinomas broncopulmonares microcíticos (Bak et al., Pharmacogenomica 4:411-429 (2003)). Además, se han desarrollado varios modelos transgénicos o activados/inactivados mediante la sobreexpresión de los componentes de la ruta en tejidos específicos o inactivación histoespecífica que llevan a la formación de tumores en ratones. Por ejemplo, la sobreexpresión de la SMO constitutivamente activa en la glándula mamaria produce un incremento en la proliferación, una diferenciación alterada y la displasia ductal (Moraes et al., Development 134:1231-1242 (2007)). Los ratones heterocigotos para PTCH forman carcinomas celulares basales cuando se les exponen a la luz ultravioleta (Aszterbaum et al. Nat. Med. 5:1285-1291 (1999)) y la sobreexpresión tisular específica del SHH en el páncreas produce estructuras tubulares anormales que imitan el cáncer pancreático

humano (Thayer et al., Nature 425:851-856 (2003)). Además, varios estudios han informado sobre la expresión de los componentes de señalización de la ruta HH en tejidos cancerosos humanos, inclusive, sin limitación, en próstata, páncreas, ovarios, melanomas, mamas, colon, pulmones, esófago, estómago, vesícula biliar, hígado y mielomas múltiples.

El microentorno del tumor es un aspecto muy importante en la oncogenia, pero no está claro cómo influyen las rutas de señalización del factor de crecimiento en el microentorno del tumor. Estas rutas pueden funcionar de forma autocrina, donde las células tumorales producen los ligandos y éstos activan las rutas de señalización dentro de la célula tumoral. Sin embargo se cree que, en un desarrollo normal, la ruta HH funciona de forma paracrina donde las células estromales reactivas producen los factores de crecimiento y envían señales al tumor que se está desarrollando (Fan et al., Endocrinology 145:3961-3970 (2004)).

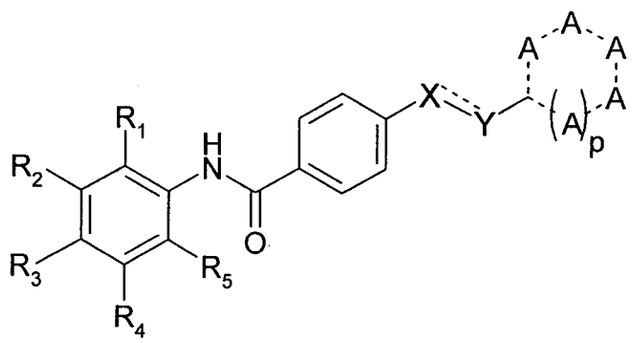
Además de los efectos sobre la proliferación y la diferenciación, la ruta HH también tiene un papel en el proceso de angiogenesis, que resulta en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura existente y en la remodelación de vasos pequeños en vasos de mayor calibre. Todos estos efectos ayudan a promover el crecimiento y supervivencia del tumor (Klagsbrun y D'Amore, Annu. Rev. Physiol. 53:217-239 (1991); Cherington et al., Adv. Cancer Res. 79:1-38 (2000)).

Además, la ruta HH puede tener también un papel en el prometedor campo de las células germinales cancerosas. Las células germinales son células de replicación lenta que poseen la capacidad de generar réplicas exactas de sí mismas, así como de una población heterogénea de células especializadas. En el modelo de células germinales en cáncer, una escasa subpoblación de células es capaz de autorrenovarse y producir tanto otra célula germinal maligna como células cancerosas no oncogénicas, lo que aumenta la población de células heterogéneas del tumor. Varios estudios recientes han demostrado que en la leucemia y en varios tumores sólidos, inclusive de cerebro, próstata, páncreas, colon y mamas, una pequeña proporción de células cancerígenas poseen la capacidad de proliferar extensamente y formar nuevos tumores heterogéneos in vivo (Clarke et al. Cancer Res. 66:9339-9344 (2006). Por ejemplo, en el páncreas, también se ha visto que estas células germinales cancerosas expresan en mayor medida el GLI (Li et al., Cancer Res. 67:1030-1037 (2007)). Por lo tanto, los compuestos que logren inhibir la ruta Hedgehog de forma efectiva pueden resultar útiles en la disminución de la proliferación de células germinales cancerosas o la actividad de diferenciación.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Por consiguiente, se proporcionan nuevos compuestos que son potentes inhibidores y efectores de la ruta Hedgehog y, por lo tanto, poseen la habilidad de evitar la transcripción genética efectuada por las proteínas GLI. Esta habilidad inhibitoria resulta en la prevención o reducción de la diferenciación y proliferación celular y/o la afectación de la modulación del microentorno estromal. Los compuestos que se divulgan son útiles para tratar enfermedades y afecciones mediadas solo o en parte por la inhibición de la ruta Hedgehog y, por lo tanto, poseen actividad antiproliferativa (como anticancerosa). Dicha actividad es útil para tratar individuos que poseen un fenotipo de pérdida de función PTCH, un fenotipo de ganancia de función SMO o un fenotipo de ganancia de función Hedgehog.

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula IA



IA

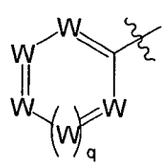
en donde

---- representa un enlace simple o doble;

---- representa un enlace simple, un doble enlace, un triple enlace o cuando X o Y es un enlace directo ---- representa la ausencia de un enlace;

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, aminoalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, hidroxi, sulfonilo, sulfuro y tio,

con la condición de que R_2 ó R_3 es Z;



Z

cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR_{10}, NR_{10}, N, O y S, donde R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo, o

dos átomos W adyacentes pueden tomarse junto con sus sustituyentes R_{10} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, cicloalquiloC_{3-8}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

q es 0 ó 1, donde

si q es 0 y dos átomos W adyacentes tomados junto con sus sustituyentes R_{10} forman un biciclo seleccionado del grupo que consiste en bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y oxazolopiridilo, entonces, por lo menos un A es N,

si q es 1, dos W son N, y dos átomos W adyacentes tomados junto con sus sustituyentes R_{10} forman un quinoxalinilo, entonces, por lo menos un A es N, y

si q es 1 y cada W es CR_{10}, entonces dos átomos W adyacentes se toman junto con sus sustituyentes R_{10} para formar un segundo anillo seleccionado entre el grupo que consiste en un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, haloalquiloC_{1-6} y halógeno;

R_6, R_7, R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC_{1-6}, amino, cicloalquiloC_{3-8}, alcoxiC_{1-6}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, sulfuro, sulfonilo y sulfonamido;

cuando están unidos por un enlace simple, X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S, SO_2, NR_{11} y $CR_{11}R_{12}$, o uno de X e Y puede ser un enlace directo,

cuando están unidos por un doble enlace, X e Y son cada uno independientemente CR_{11}, y

cuando están unidos por un triple enlace, X e Y son cada uno C;

cada R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, amino, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno y sulfuro;

cada A se selecciona del grupo que consiste en CR_{13}, $CR_{13}R_{13}$, NR_{13}, N, O y S;

cada R_{13} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}amino, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, alquilC_{1-6}amino, amidino, amido, amino, aminoalquilC_{1-6}amino, arilo, ariloxi, carboxamido, cicloalquiloC_{3-8}, cicloalquilC_{3-8}alcoxiC_{1-6}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilo, heterociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilalcoxiC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

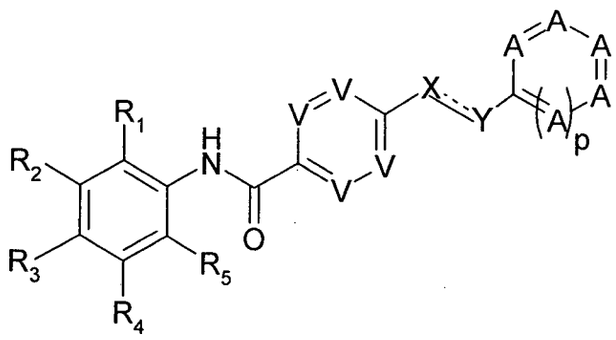
p es 0 ó 1, donde

si p es 0, entonces dos átomos A adyacentes se pueden tomar junto con sus sustituyentes R_{13} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros, y

si p es 1, entonces dos átomos A adyacentes se pueden tomar junto con sus sustituyentes R_{13} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula II

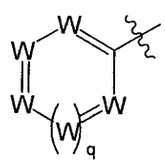


II

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, aminoalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, hidroxi, sulfonilo, sulfuro y tio,

con la condición de que R_2 ó R_3 es Z;



Z

cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR_{10}, NR_{10}, N, O y S, donde R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo, o

dos átomos W adyacentes pueden tomarse junto con sus sustituyentes R_{10} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, cicloalquiloC_{3-8}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

q es 0 ó 1, donde

si q es 0 y dos átomos W adyacentes tomados junto con sus sustituyentes R_{10} forman un biciclo seleccionado del grupo que consiste en bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y oxazolopiridilo, entonces, por lo menos un A es N,

si q es 1, dos W son N, y dos átomos W adyacentes tomados junto con sus sustituyentes R_{10} forman un quinoxalinilo, entonces, por lo menos un A es N, y

si q es 1 y cada W es CR_{10}, entonces dos átomos W adyacentes se toman junto con sus sustituyentes R_{10} para formar un segundo anillo seleccionado entre el grupo que consiste en un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, haloalquiloC_{1-6} y halógeno;

cuando están unidos por un enlace simple, X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S, SO_2, NR_{11} y $CR_{11}R_{12}$, o uno de X e Y puede ser un enlace directo,

cuando están unidos por un doble enlace, X e Y son cada uno independientemente CR_{11}, y

cuando están unidos por un triple enlace, X e Y son cada uno C;

cada R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, amino, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno y sulfuro;

cada A se selecciona del grupo que consiste en CR_{13}, NR_{13}, N, O y S;

cada R_{13} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

cada V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en CR_{14} y N;

cada R_{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

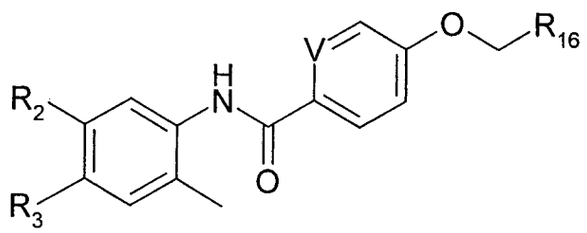
p es 0 ó 1, donde

si p es 0, entonces dos átomos A adyacentes se pueden tomar junto con sus sustituyentes R_{13} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros; y

si p es 1, entonces dos átomos A adyacentes se pueden tomar junto con sus sustituyentes R_{13} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula III



III

en donde

V es N o CH;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazol, tiazolilo, piridilo, triazolilo, purinilo y quinoxalinilo, en donde R_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{15};

R_{15} puede seleccionarse entre el grupo que consiste en alquilo, nitro, arilo, heteroarilo en donde R_{15} puede estar opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, alquiltio, arilo y heteroarilo;

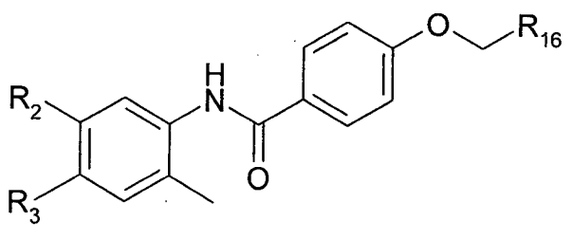
R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R_{16} se selecciona del grupo que consiste en arilo y heterociclilo en donde R_{16} está opcionalmente sustituido con R_{17}; y

R_{17} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo, alcoxi, alquiltio, en donde R_{17} está opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula IV



IV

en donde

R_2 se selecciona del grupo que consiste en tiazol-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, fenilo, benzotiazol-2-ilo, 7H-purin-6-ilo, 6-aminopiridazin-3-ilo, 6-amino-2-piridilo, 5-nitro-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-metil-3H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-etoxicarbonil-4-metil-tiazol-2-ilo, 5-aminopirazin-2-ilo, 5-amino-2-piridilo, 5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tiazol-2-ilo, 5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-ilo, 5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-ilo, 5-(pirazol-1-ilmetil)tiazol-2-ilo, 5-(morfolinometil)tiazol-2-ilo, 5-(hidroximetil)-1-metil-imidazol-4-ilo, 4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-ilo, 4-tia-1,6-diazabiciclo[3.3.0]octa-2,5,7-trien-7-ilo, 4-terc-butil-1H-imidazol-2-ilo, 4-piridilo, 4-fenil-1H-imidazol-2-ilo, 4-metil-3H-imidazol-2-ilo, 4-metil-1H-imidazol-2-ilo, 4-etil-1H-imidazol-2-ilo, 4-ciclopropil-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-ilo, 4-(trifluorometil)-3H-imidazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-1H-imidazol-2-ilo, 4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-imidazol-2-ilo, 4-(3-piridil)-1H-imidazol-2-ilo, 3-piridilo, 3-metilimidazol-4-ilo, 2-piridilo, 2-metilpirazol-3-ilo, 2-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,3-dimetilimidazol-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1-metil-5-(metilaminometil)imidazol-4-ilo, 1-isobutilpirazol-4-ilo, 1H-triazol-4-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-benzoimidazol-2-ilo, 1-[(3-bromo-2-piridil)metil]imidazol-2-ilo, 1,5-dimetilimidazol-2-ilo, 1,4-dimetilimidazol-2-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 1,2-dimetilimidazol-4-ilo;

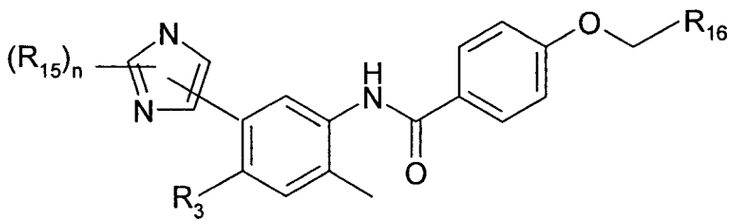
R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y 1H-benzoimidazol-2-ilo; y

R_{16} se selecciona del grupo que consiste en 2-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3,4-dimetoxi-2-piridilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-cianofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-

metilsulfonilfenilo, 6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(2-morfolinetoxi)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo y 2-piridilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula V



V

en donde

n es 0, 1, 2 ó 3;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo;

R_{15} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, sulfinilo, sulfonilo, ciano, cicloalquilo, arilo o un heterociclilo en donde cada R_{15} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, sulfonilo, ciano, alcoxilo o heterociclilo;

R_{16} se selecciona del grupo que consiste en arilo y heterociclilo en donde R_{16} está opcionalmente sustituido con R_{17}; y

R_{17} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo, alcoxi, alquiltio, en donde R_{17} está opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos descritos en la presente, formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un método para inhibir la ruta Hedgehog que comprende administrar a un individuo, por ejemplo, un individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos descritos en la presente, o una composición farmacéutica descrita en la presente, de forma tal que se logre inhibir la ruta Hedgehog.

un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de 1 a 12, 1 a 8 ó 1 a 6 átomos de carbono, a los que se hace referencia en el presente como alcoxiC_1-C_{12}, alcoxiC_1-C_8 y alcoxiC_1-C_6, respectivamente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin restricción, metoxi, etoxi, etc. De forma similar, los ejemplos de grupos "alquenoxi" incluyen, sin restricción, viniloxi, aliloxi, butenoxi, etc.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada saturado, como por ejemplo, un grupo recto o ramificado de 1 a 12, 1 a 10 ó 1 a 6 átomos de carbono, a los que se hace referencia en la presente como alquiloC_1-C_{12}, alquiloC_1-C_{10} y alquiloC_1-C_6, respectivamente. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin restricción, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.

Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos o interrumpidos con por lo menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, sulfuro, sulfonamida y sulfonilo.

Como se usa en la presente, el término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada no saturado, que tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono, como por ejemplo, un grupo recto o ramificado de 2 a 12, 2 a 8 ó 2 a 6 átomos de carbono, a los que se hace referencia en la presente como alquiniloC_2-C_{12}, alquiniloC_2-C_8 y alquiniloC_2-C_6, respectivamente. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, sin restricción, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo y 4-butil-2-hexinilo, etc.

Como se usa en la presente, el término "amida" o "amido" se refiere a un radical de forma -R_aC(O)N(R_b)-, -R_aC(O)N(R_b)R_c- o -C(O)N$R_b$$R_c$, en donde R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona y nitro. La amida puede estar unida a otro grupo mediante el carbono, el nitrógeno, R_b, R_c o R_a. La amida también puede ser cíclica, por ejemplo R_b y R_c, R_a y R_b, o R_a y R_c pueden estar unidos

para formar un anillo de 3 a 12 miembros, como un anillo de 3 a 10 miembros o un anillo de 5 a 6 miembros. El término "carboxamido" se refiere a la estructura $-C(O)NR_bR_c$.

Como se usa en la presente, el término "amidino" se refiere a un radical de forma -C(=NR)NR'R'' en donde R, R' y R'' se pueden seleccionar, cada uno independientemente, del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona y nitro.

Como se usa en la presente, el término "amina" o "amino" se refiere a un radical de forma $-NR_dR_e$, $-N(R_d)R_e-$, o $-R_eN(R_d)R_f-$ en donde R_d, R_e y R_f se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona y nitro. El amino puede estar unido al grupo molecular parental a través de nitrógeno, R_d, R_e o R_f. El amino también puede ser cíclico, por ejemplo cualesquiera dos de Rd, Re o Rf pueden unirse entre ellos o con el N para formar un anillo de 3 a 12 miembros, por ejemplo, morfolino o piperidinilo. Como se usa en la presente, el término amino también incluye la correspondiente sal de amonio cuaternaria de cualquier grupo amino, por ejemplo, -[N(Rd)(Re)(Rf)]+. Los ejemplos de grupos amino incluyen grupos aminoalquilo en donde por lo menos uno de R_d, R_e, o R_f es un grupo alquilo. En algunas realizaciones específicas, el grupo amino es un grupo alquilC_{1-6}amino.

Como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos mono, bi o multicarbocíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente fusionado con uno o más anillos seleccionados entre el grupo que consiste en arilos, cicloalquilos y heterociclilos. Los grupos arilo de esta invención pueden estar sustituidos con grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, sulfuro, sulfonamida y sulfonilo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin restricción, fenilo, tolilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo y naftilo, así como fragmentos carbocíclicos benzofusionados como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo.

Como se usa en la presente, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo que tiene por lo menos un sustituyente arilo, por ejemplo, -aril-alquil-. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, sin restricción, arilalquilos que tienen un sistema de anillo aromático monocíclico, en donde el anillo tiene 6 átomos de carbono. Por ejemplo, "fenilalquilo" incluye fenilC_4alquilo, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, etc.

Como se usa en la presente, el término "carbamato" se refiere a un radical de forma -R_gOC(O)N(R_h)-, -R_gOC(O)N(R_h)R_i- o -OC(O)N$R_h$$R_i$, en donde R_g, R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente, entre el grupo que consiste en alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, sulfuro, sulfonilo y sulfonamida. Los ejemplos de grupos carbamatos incluyen, sin restricción, arilcarbamatos o heteroarilcarbamatos, por ejemplo, en donde por lo menos uno de R_g, R_h y R_i se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en arilo o heteroarilo, como fenilo y piridinilo.

Como se usa en la presente, el término "carbonilo" se refiere al radical -C(O)-.

Como se usa en la presente, el término "carboxamido" se refiere al radical -C(O)NRR', en donde R y R' pueden ser iguales o diferentes. R y R' se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en, por ejemplo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, formilo, haloalquilo, heteroarilo y heterociclilo.

Como se usa en la presente, el término "carboxi" se refiere al radical -COOH o a sus correspondientes sales, por ejemplo, –COONa, etc.

Como se usa en la presente, el término "ciano" se refiere al radical -CN.

Como se usa en la presente, el término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un oxígeno.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado o no saturado, cíclico, bicíclico o en puente, de 3 a 12, 3 a 8, 4 a 8 ó 4 a 6 carbonos, a los que se hace referencia en la presente como, por ejemplo, "cicloalquiloC_{4-8}" derivado de un cicloalcano. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin restricción, ciclohexanos, ciclohexenos, ciclopentanos, ciclopentenos, ciclobutanos y ciclopropanos. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, sulfuro, sulfonamida y sulfonilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar fusionados a otros grupos cicloalquilo, arilo o heterociclilo.

Como se usa en la presente, el término "éter" se refiere a un radical que tiene la estructura -R_lO-R_m-, en donde R_l y R_m pueden ser independientemente alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo o éter. El éter puede estar unido al grupo molecular parental a través de R_l o R_m. Los ejemplos de grupos éteres incluyen, sin restricción, grupos

alcoxialquilo y alcoxiarilo. Los éteres también incluyen poliéteres, por ejemplo, en donde uno o ambos de R_l y R_m son éteres.

Como se usa en la presente, los términos "halo" o "halógeno" o "Hal" se refieren a F, Cl, Br o I.

Como se usa en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógenos.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos mono, bi o multicíclico que contiene uno o más heteroátomos, ejemplo 1 a 4 heteroátomos, como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heteroarilos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes incluidos alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, sulfuro, sulfonamida y sulfonilo. Los heteroarilos también pueden estar fusionados a anillos no aromáticos. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilo incluyen, sin restricción, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3,)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidililo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, fenilo, isoxazolilo y oxazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin restricción, un anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos.

Como se usan en la presente, los términos "heterociclo," "heterociclilo," o "heterocíclico" se refieren a un anillo saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 4 a 12 miembros que contiene por lo menos, un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique lo contrario, el heteroátomo puede estar unido al carbono o al nitrógeno, opcionalmente se puede reemplazar un grupo $-CH_2-$ por un -C(O)- y opcionalmente, se puede oxidar un átomo de azufre del anillo para formar un grupo sulfinilo o sulfonilo. Los heterociclos pueden ser aromáticos (heteroarilos) o no aromáticos. Los heterociclos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes incluidos alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxialquilo, cetona, nitro, sulfuro, sulfonamida y sulfonilo. En algunas realizaciones, los heterociclos están sustituidos con un metilo o hidroximetilo.

Los heterociclos también incluyen grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos está fusionado a uno o dos anillos seleccionados

independientemente entre el grupo que consiste en arilos, cicloalquilos y heterociclos. Los ejemplos de grupos heterociclos incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, biotinilo, cinolinilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, ditiazolilo, furilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinoxaloilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo y triazolilo. En algunas realizaciones, el heterociclo es aromático. En otras realizaciones, el heterociclo está total o parcialmente saturado. En realizaciones concretas, el heterociclo es imidazolilo.

Como se usa en la presente, el término "heterociclilalcoxi" se refiere a un heterociclilo unido a un grupo alcoxi.

Como se usa en la presente, el término "heterocicliloxialquilo" se refiere a un heterociclilo unido a un oxígeno (-O-), que está unido a un grupo alquilo.

Los términos "hidroxi" e "hidroxilo" se refiere al radical –OH.

Como se usa en la presente, el término "hidroxialquilo" se refiere a un radical hidroxi unido a un grupo alquilo.

Como se usa en la presente, el término "imidazolilo" es el habitual en la técnica e incluye todas las formas isoméricas de imidazolilo sustituido y no sustituido. Por ejemplo, el término "imidazolilo" incluye 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 3-imidazolilo, 4-imidazolilo y 5-imidazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 3 sustituyentes. Tales sustituyentes pueden incluir halógeno, por ejemplo flúor, hidroxilo, alquilo, por ejemplo metilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, sulfinilo, sulfonilo, ciano, cicloalquilo, arilo o un heterociclo.

Como se usa en la presente, el término "nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

Como se usa en la presente, el término "fenilo" se refiere a un anillo aromático de 6 miembros. El grupo fenilo también puede estar fusionado a un anillo ciclohexano o ciclopentano. El fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes incluidos alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, sulfuro, sulfonamida y sulfonilo.

Como se usa en la presente, el término "sulfonamida" se refiere a un radical que tiene la estructura $-N(R_r)-S(O)_2-R_s-$ o $-S(O)_2-N(R_r)R_s$, en donde R_r y R_s pueden ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo. Los ejemplos de grupos sulfonamidas incluyen alquilsulfonamidas (por ejemplo, en donde R_s es alquilo), arilsulfonamidas (por ejemplo, en donde R_s es arilo), cicloalquilsulfonamidas (por ejemplo, en donde R_s es cicloalquilo) y heterociclilsulfonamidas (por ejemplo, en donde R_s es heterociclilo), etc.

Como se usa en la presente, el término "sulfonilo" se refiere a un radical que tiene la estructura R_uSO_2-, en donde R_u puede ser alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo, por ejemplo, alquilsulfonilo. Como se usa en la presente, el término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo sulfonilo.

Como se usa en la presente, el término "sulfuro" se refiere al radical de estructura R_zS-, en donde R_z puede ser alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, cicloalquilo, éster, éter, formilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo y cetona. Como se usa en la presente, el término "alquilsulfuro" se refiere a un grupo alquilo unido a un átomo de azufre. Los ejemplos de grupos sulfuros incluyen "tio", que se refiere a un radical -SH.

Como se usa en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier solvente, medio de dispersión, recubrimiento y agente isotónico y de retraso de absorción y similares compatible con la administración farmacéutica. El uso de esos agentes y medios para sustancias farmacéuticamente activas es ampliamente conocido en la técnica. Las composiciones pueden contener también otros compuestos activos que ofrecen funciones terapéuticas mejoradas, adicionales o complementarias.

Como se usa en la presente, el término "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende por lo menos un compuesto revelado en la presente, formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente, el término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos usados en las composiciones de la presente. Los compuestos incluidos en las composiciones de la presente que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales con varios ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son las que forman

sales de adición ácida no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluidas, sin restricción, sales malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las composiciones de la presente que incluyen una porción amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos incluidos en las composiciones de la presente que son de naturaleza ácida pueden formar sales básicas con varios cationes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y en particular, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro.

Como se usa en la presente, el término "individuo" incluye organismos (por ejemplo, procariotas y eucariotas) capaces de sufrir enfermedades proliferativas, por ejemplo, cáncer, mediadas solo o en parte por la ruta Hedgehog. Los ejemplos de individuos incluyen mamíferos, por ejemplo, seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales transgénicos. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que sufre o tiene riesgo de sufrir o es potencialmente capaz de sufrir cáncer. En algunas realizaciones, el individuo posee un fenotipo de pérdida de función de la PTCH, un fenotipo de ganancia de función de la SMO o un fenotipo de ganancia de función Hedgehog.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales (por ejemplo, algunos pueden haber sido diseñados explícitamente de tal manera mediante la inclusión de enlaces orientados) y/o enlaces dobles y por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, como isómeros geométricos, enantiómeros o diaestereoisómeros. Como se usa en la presente, el término "estereoisómeros" abarca todos los isómeros geométricos, enantiómeros y diaestereoisómeros. Estos compuestos pueden designarse mediante los símbolos "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes del átomo de carbono estereogénico. La presente invención abarca varios estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen los enantiómeros y diaestereoisómeros. Las mezclas de enantiómeros o diaestereoisómeros pueden designarse

"(±)" en la nomenclatura, pero el experto en la materia reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral implícitamente.

Se pueden preparar estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención mediante la síntesis de materiales de partida con centros asimétricos o estereogénicos disponibles comercialmente o mediante la preparación de mezclas racémicas seguida de métodos de resolución conocidos por el experto en la materia. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diaestereoisómeros resultante mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) la formación de la sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisoméricas también se pueden resolver en los estereoisómeros que las componen mediante métodos conocidos como cromatografía gaseosa de fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento de fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo quiral de sales o cristalización del compuesto en un solvente quiral. Los estereoisómeros también se pueden obtener a partir de intermediarios, reactivos y catalizadores estereoméricamente puros, mediante métodos de síntesis conocidos.

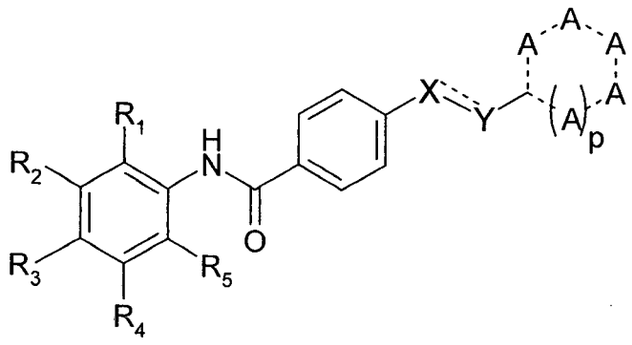
Los compuestos de la invención también pueden tener isómeros geométricos. La presente invención abarca todos los isómeros geométricos y mezclas de ellos resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor del doble enlace carbono-carbono o de la distribución de los sustituyentes en el anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor del doble enlace carbono-carbono se designan como en configuración "*Z*" o "*E*", en donde los términos "*Z*" y "*E*" se usan según los estándares IUPAC. A menos que se indique lo contrario, las estructuras que poseen enlaces doble abarcan los isómeros "*E*" y "*Z*".

Alternativamente, se puede hacer referencia a los sustituyentes alrededor del doble enlace carbono-carbono como "cis" o "trans" en donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se designa como "cis" o "trans". Como se usa en la presente, el término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de los compuestos donde los sustituyentes están dispuestos en el mismo lado y en lados opuestos del plano del anillo se designan como "cis/trans".

Los compuestos de la invención pueden existir en forma solvatada y no solvatada, como por ejemplo, formas hidratadas. En una realización, el compuesto es amorfo. En una realización, el compuesto es un polimorfo. En otra realización, el compuesto está en forma cristalina.

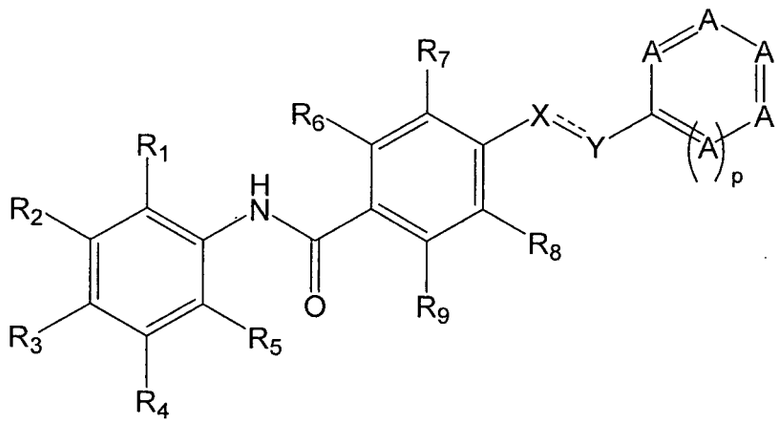
I. Compuestos de la invención

En la presente, se divulgan compuestos de fórmula I o IA



IA

o



I

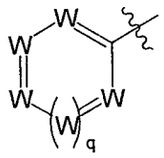
en donde

---- representa un enlace simple o doble;

---- representa un enlace simple, un doble enlace, un triple enlace o cuando X o Y es un enlace directo ---- representa la ausencia de un enlace;

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, aminoalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, hidroxi, sulfonilo, sulfuro y tio,

con la condición de que R_2 ó R_3 es Z;



Z

cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR_{10}, NR_{10}, N, O y S, donde R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo, o

dos átomos W adyacentes pueden tomarse junto con sus sustituyentes R_{10} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, cicloalquiloC_{3-8}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

q es 0 ó 1, donde

si q es 0 y dos átomos W adyacentes tomados junto con sus sustituyentes R_{10} forman un biciclo seleccionado del grupo que consiste en bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y oxazolopiridilo, entonces, por lo menos un A es N,

si q es 1, dos W son N, y dos átomos W adyacentes tomados junto con sus sustituyentes R_{10} forman un quinoxalinilo, entonces, por lo menos un A es N, y

si q es 1 y cada W es CR_{10}, entonces dos átomos W adyacentes se toman junto con sus sustituyentes R_{10} para formar un segundo anillo seleccionado entre el grupo que consiste en un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, haloalquiloC_{1-6} y halógeno;

R_6, R_7, R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC_{1-6}, amino, cicloalquiloC_{3-8}, alcoxiC_{1-6}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, sulfuro, sulfonilo y sulfonamido;

cuando están unidos por un enlace simple, X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S, SO_2, NR_{11} y $CR_{11}R_{12}$, o uno de X e Y puede ser un enlace directo,

cuando están unidos por un doble enlace, X e Y son cada uno independientemente CR_{11}, y

cuando están unidos por un triple enlace, X e Y son cada uno C;

cada R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, amino, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno y sulfuro;

cada A se selecciona del grupo que consiste en CR_{13}, $CR_{13}R_{13}$, NR_{13}, N, O y S;

cada R_{13} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}amino, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, alquilC_{1-6}amino, amidino, amido, amino, aminoalquilC_{1-6}amino, arilo, ariloxi, carboxamido, cicloalquiloC_{3-8}, cicloalquilC_{3-8}alcoxiC_{1-6}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilo, heterociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilalcoxiC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

p es 0 ó 1, donde

si p es 0, entonces dos átomos A adyacentes se pueden tomar junto con sus sustituyentes R_{13} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros, y

si p es 1, entonces dos átomos A adyacentes se pueden tomar junto con sus sustituyentes R_{13} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, si R_{11} y R_{12} son flúor los dos, entonces ninguno de R_1, R_2, R_4 y R_5 son flúor.

En algunas realizaciones, por lo menos uno de X e Y se seleccionan entre el grupo que consiste en O o NR_{11}, o por lo menos un A se selecciona entre el grupo que consiste en NR_{13}, N, O y S.

En otra realización, R_{10} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{1-6}, perfluoroalquiloC_{1-6}, amino, hidroxialquiloC_{1-6}, heterociclilalquiloC_{1-6} y nitro. En una realización específica, R_{10} es alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{1-6}, perfluoroalquiloC_{1-6} o hidroxialquiloC_{1-6}.

En una realización, Z es un heteroarilo bicíclico 6,6 fusionado que tiene por lo menos un heteroátomo N. En otra realización, Z es un heteroarilo bicíclico 5,6 fusionado que tiene por lo menos un heteroátomo N. En otra realización, el compuesto de fórmula I comprende

un -5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraenilo, como N-[5-(5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida y N-[2-metil-5-(7H-purin-6-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida.

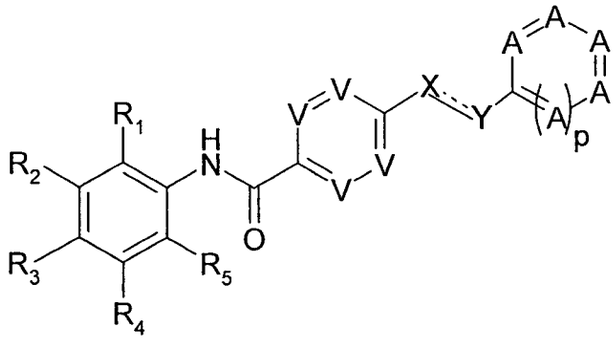
En una realización, Z es un heteroarilo de 6 miembros que tiene dos heteroátomos N. En otra realización, el compuesto de fórmula I comprende pirazinilo o piridizinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I seleccionado entre el grupo que consiste en N-[5-(5-aminopirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida y N-[5-(6-amino piridazin-3-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida.

En una realización, Z es un heteroarilo de 5 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo N, como un imidazolilo. En otra realización, el compuesto de fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en N-[5-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida y N-[2-metil-5-(1-metilimidazol-2-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I en donde Z es un tiazolilo, como uno seleccionado entre el grupo que consiste en N-[2-metil-5-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]1,3-tiazol-2-il]fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, N-[2-metil-5-[5-(pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il]fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, N-[2-metil-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)1,3-tiazol-2-il]fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, N-(2-metil-5-1,3-tiazol-2-il-fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida y 4-metil-2-[4-metil-3-[[4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoil]amino]fenil]1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

En una realización, R_2 es Z. En otra realización, R_3 es Z. En una realización, R_1, R_2, R_3, y R_4 son, cada uno, hidrógeno. En una realización, R_5 es metilo. En otra realización, R_6, R_7, R_8 y R_9 son cada uno hidrógeno. En otra realización, X es O e Y es CH_2.

En otra realización, por lo menos un A es N y p es 1, por ejemplo, un piridilo. En una realización, por lo menos un A es un heteroátomo y p es 0.

En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula II



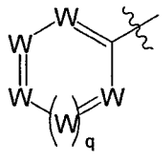
183

II

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, aminoalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, hidroxi, sulfonilo, sulfuro y tio,

con la condición de que R_2 ó R_3 es Z;



Z

cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR_{10}, NR_{10}, N, O y S, donde R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo, o

dos átomos W adyacentes pueden tomarse junto con sus sustituyentes R_{10} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, cicloalquiloC_{3-8}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

q es 0 ó 1, donde

si q es 0 y dos átomos W adyacentes tomados junto con sus sustituyentes R_{10} forman un biciclo seleccionado del grupo que consiste en bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y oxazolopiridilo, entonces, por lo menos un A es N,

si q es 1, dos W son N, y dos átomos W adyacentes tomados junto con sus sustituyentes R_{10} forman un quinoxalinilo, entonces, por lo menos un A es N, y

si q es 1 y cada W es CR_{10}, entonces dos átomos W adyacentes se toman junto con sus sustituyentes R_{10} para formar un segundo anillo seleccionado entre el grupo que consiste en un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, haloalquiloC_{1-6} y halógeno;

cuando están unidos por un enlace simple, X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S, SO_2, NR_{11} y $CR_{11}R_{12}$, o uno de X e Y puede ser un enlace directo,

cuando están unidos por un doble enlace, X e Y son cada uno independientemente CR_{11}, y

cuando están unidos por un triple enlace, X e Y son cada uno C;

cada R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, amino, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno y sulfuro;

cada A se selecciona del grupo que consiste en CR_{13}, NR_{13}, N, O y S;

cada R_{13} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}amino, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, alquilC_{1-6}amino, amidino, amido, amino, aminoalquilC_{1-6}amino, arilo, ariloxi, carboxamido, cicloalquiloC_{3-8}, cicloalquilC_{3-8}alcoxiC_{1-6}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilo, heterociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilalcoxiC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

cada V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en CR_{14} y N;

cada R_{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

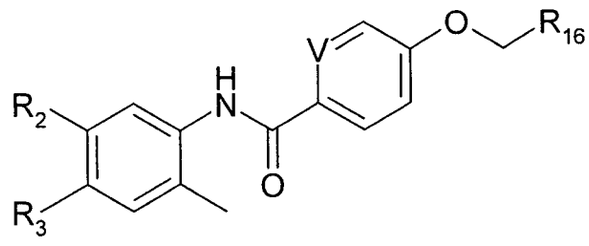
p es 0 ó 1, donde

si p es 0, entonces dos átomos A adyacentes se pueden tomar junto con sus sustituyentes R_{13} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros; y

si p es 1, entonces dos átomos A adyacentes se pueden tomar junto con sus sustituyentes R_{13} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, si R_{11} y R_{12} son flúor los dos, entonces ninguno de R_1, R_2, R_4 y R_5 son fluoro.

En otras realizaciones, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula III



III

en donde

V es N o CH; por ejemplo, N;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazol, tiazolilo, piridilo, triazolilo, purinilo y quinoxalinilo, en donde R_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{15};

R_{15} puede seleccionarse entre el grupo que consiste en alquilo, nitro, arilo, heteroarilo en donde R_{15} puede estar opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, alquiltio, arilo y heteroarilo;

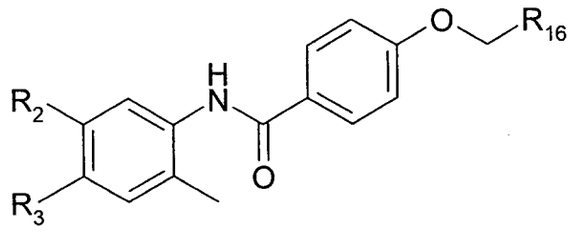
R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R_{16} se selecciona del grupo que consiste en arilo y heterociclilo en donde R_{16} está opcionalmente sustituido con R_{17}; y

R_{17} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo, alcoxi, alquiltio, en donde R_{17} está opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, uno de R_2 ó R_3 es imidazolilo. En algunas realizaciones, R_{16} es piridilo o fenilo.

En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula IV



IV

en donde

R_2 se selecciona del grupo que consiste en tiazol-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, fenilo, benzotiazol-2-ilo, 7H-purin-6-ilo, 6-aminopiridazin-3-ilo, 6-amino-2-piridilo, 5-nitro-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-metil-3H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-etoxicarbonil-4-metil-tiazol-2-ilo, 5-aminopirazin-2-ilo, 5-amino-2-piridilo, 5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tiazol-2-ilo, 5,7-

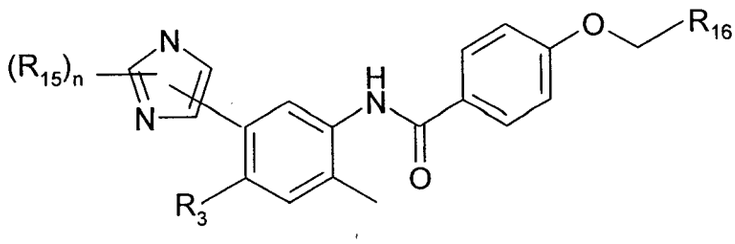
diazabiciclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-ilo, 5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-ilo, 5-(pirazol-1-ilmetil)tiazol-2-ilo, 5-(morfolinometil)tiazol-2-ilo, 5-(hidroximetil)-1-metil-imidazol-4-ilo, 4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-ilo, 4-tia-1,6-diazabiciclo[3.3.0]octa-2,5,7-trien-7-ilo, 4-terc-butil-1H-imidazol-2-ilo, 4-piridilo, 4-fenil-1H-imidazol-2-ilo, 4-metil-3H-imidazol-2-ilo, 4-metil-1H-imidazol-2-ilo, 4-etil-1H-imidazol-2-ilo, 4-ciclopropil-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-ilo, 4-(trifluorometil)-3H-imidazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-1H-imidazol-2-ilo, 4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-imidazol-2-ilo, 4-(3-piridil)-1H-imidazol-2-ilo, 3-piridilo, 3-metilimidazol-4-ilo, 2-piridilo, 2-metilpirazol-3-ilo, 2-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,3-dimetilimidazol-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1-metil-5-(metilaminometil)imidazol-4-ilo, 1-isobutilpirazol-4-ilo, 1H-triazol-4-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-benzoimidazol-2-ilo, 1-[(3-bromo-2-piridil)metil]imidazol-2-ilo, 1,5-dimetilimidazol-2-ilo, 1,4-dimetilimidazol-2-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 1,2-dimetilimidazol-4-ilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y 1H-benzoimidazol-2-ilo; y

R_{16} se selecciona del grupo que consiste en 2-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3,4-dimetoxi-2-piridilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-cianofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(2-morfolinetoxi)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo y 2-piridilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, el R_2 de la Fórmula IV no es uno o más de los siguientes: piridilo, quinoxalin-2-ilo o 1H-benzoimidazol-2-ilo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula V



V

en donde

n es 0, 1, 2 ó 3;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo; por ejemplo, Cl y alquilo, por ejemplo, metilo.

R_{15} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, sulfinilo, sulfonilo, ciano, cicloalquilo, arilo o un heterociclilo en donde cada R_{15} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, sulfonilo, ciano, alcoxilo o heterociclilo;

R_{16} se selecciona del grupo que consiste en arilo y heterociclilo en donde R_{16} está opcionalmente sustituido con R_{17}; y

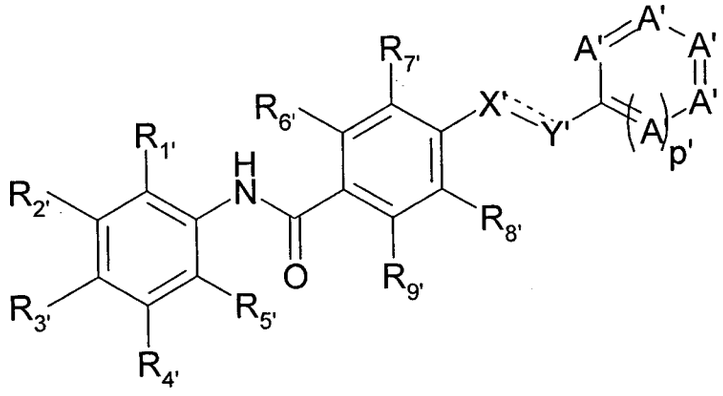
R_{17} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo, alcoxi, alquiltio, en donde R_{17} está opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, R_{15} es halógeno, por ejemplo, F, alquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, metilo, hidroxilmetilo, metilaminometilo, arilo, por ejemplo, fenilo, heterociclilo o cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo. En una realización concreta, n es 0, es decir, R_{15} está ausente. En otra realización, n es 1-3. En otra realización específica, el fragmento imidazolilo es un 5-imidazolilo. En otra realización específica, el fragmento imidazolilo es un 2-imidazolilo. En otra realización específica, el fragmento imidazolilo es un 4-imidazolilo. En algunas realizaciones, R_{16} es piridilo, por ejemplo, 2-piridilo.

Los compuestos y composiciones de la invención también son útiles para fabricar un medicamento para inhibir la ruta Hedgehog en un individuo que lo necesita. Una realización proporciona el uso de las composiciones y compuestos revelados en la fabricación de un medicamento para reducir la diferenciación y proliferación celular y/o afectar la modulación del microentorno estromal en un individuo que lo necesita. Otra realización proporciona el uso de las composiciones y compuestos revelados en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o una afección mediada, solo o en parte, por la inhibición de la ruta Hedgehog en un individuo que lo necesita.

A. Compuestos adicionales de la invención

En la presente, se revelan compuestos de fórmula VI

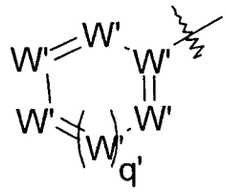


VI

en donde

$R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, y $R_{4'}$ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, aminoalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, hidroxi, sulfonilo, sulfuro y tio,

con la condición de que $R_{2'}$ o $R_{3'}$ es Z';



Z'

cada W' se selecciona independientemente entre $CR_{10'}$, $NR_{10'}$, N, O y S, donde $R_{10'}$ se selecciona entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo, o

dos átomos W' adyacentes pueden tomarse juntos para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona entre arilo, cicloalquiloC_{3-8}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

q' es 0 ó 1, en donde

si q' es 0 y dos átomos W adyacentes tomados juntos forman un biciclo seleccionado entre bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y oxazolopiridilo, entonces por lo menos un A' es N,

si q' es 1, dos W' son N y dos átomos W' adyacentes tomados juntos forman un quinoxalinilo, entonces, por lo menos un A' es N, y

si q' es 1 y cada W' es CR_{10}, entonces dos átomos W adyacentes se toman juntos para formar un segundo anillo seleccionado entre heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

$R_{5'}$ se selecciona entre alquilo, haloalquiloC_{1-6} y halógeno;

$R_{6'}$, $R_{7'}$, $R_{8'}$ y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquiloC_{1-6}, amino, cicloalquiloC_{3-8}, alcoxiC_{1-6}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, sulfuro, sulfonilo y sulfonamido;

cuando están unidos por un enlace simple, X' e Y' se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, SO_2, NR_{11} y $CR_{11'}R_{12'}$, o uno de X' e Y' puede ser un enlace directo,

cuando están unidos por un doble enlace, X' e Y' son cada uno independientemente $CR_{11'}$ y

cuando están unidos por un triple enlace, X' e Y' son cada uno C;

cada $R_{11'}$ y $R_{12'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, amino, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno y sulfuro,

cada A' se selecciona entre $CR_{13'}$, $NR_{13'}$, N, O y S;

$R_{13'}$ se selecciona entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

p' es 0 ó 1, en donde

si p' es 0, entonces dos átomos A' adyacentes se pueden tomar juntos para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona entre arilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros, y

si p' es 1, entonces dos átomos A' adyacentes se pueden tomar juntos para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona entre arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

en donde si $R_{11'}$ y $R_{12'}$ son fluoro los dos, entonces ninguno de $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{4'}$ y $R_{5'}$ son flúor;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, por lo menos uno de X' e Y' se seleccionan entre O o $NR_{11'}$, o por lo menos un A' se selecciona entre $NR_{13'}$, N, O y S.

En otra realización, $R_{10'}$ se selecciona entre hidrógeno, alcoxicarboniloC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, amino, heterociclilalquiloC_{1-6} y nitro.

En una realización, Z' es un heteroarilo bicíclico 6,6 fusionado que tiene por lo menos un heteroátomo N. En otra realización, Z' es un heteroarilo bicíclico 5,6 fusionado que tiene por lo menos un heteroátomo N. En otra realización, el compuesto de fórmula I comprende un -5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraenilo, como N-[5-(5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida y N-[2-metil-5-(7H-purin-6-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida.

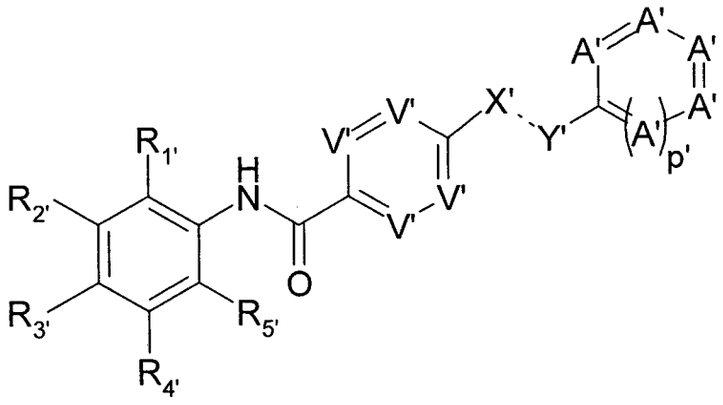
En una realización, Z' es un heteroarilo de 6 miembros que tiene dos heteroátomos N. En otra realización, el compuesto de fórmula I comprende pirazinilo o piridizinilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I seleccionado entre N-[5-(5-aminopirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida y N-[5-(6-aminopiridazin-3-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida.

En una realización, Z' es un heteroarilo de 5 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo N, como un imidazolilo. En otra realización, el compuesto de fórmula I se selecciona entre N-[5-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida y N-[2-metil-5-(1-metilimidazol-2-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I en donde Z' es un tiazolilo, como uno seleccionado entre el grupo que consiste en N-[2-metil-5-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]1,3-tiazol-2-il]fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, N-[2-metil-5-[5-(pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il]fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, N-[2-metil-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)1,3-tiazol-2-il]fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, N-(2-metil-5-1,3-tiazol-2-il-fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida y 4-metil-2-[4-metil-3-[[4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoil]amino]fenil]1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

En una realización, $R_{2'}$ es Z'. En otra realización, $R_{3'}$ es Z'. En una realización, $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$ y $R_{4'}$ son, cada uno, hidrógeno. En una realización, $R_{5'}$ es metilo. En una realización, $R_{6'}$, $R_{7'}$, $R_{8'}$ y $R_{9'}$ son, cada uno, hidrógeno. En otra realización, X' es O e Y es CH_2.

En otra realización, por lo menos un A' es N y p' es 1, por ejemplo, un piridilo. En una realización, por lo menos un A' es un heteroátomo y p' es 0.

En otras realizaciones, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula VII



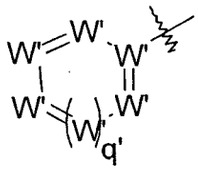
VII

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

cada V' se selecciona independientemente entre $CR_{14'}$ y N;

$R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, y $R_{4'}$ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, aminoalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, hidroxi, sulfonilo, sulfuro y tio,

con la condición de que $R_{2'}$ o $R_{3'}$ es Z';



Z'

cada W' se selecciona independientemente entre $CR_{10'}$, $NR_{10'}$, N, O y S, donde $R_{10'}$ se selecciona entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo, o

dos átomos W' adyacentes pueden tomarse juntos para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona entre arilo, cicloalquiloC_{3-8}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

q' es 0 ó 1, en donde

si q' es 0 y dos átomos W' adyacentes tomados juntos forman un biciclo seleccionado entre bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y oxazolopiridilo, entonces por lo menos un A' es N,

si q' es 1, dos W' son N y dos átomos W' adyacentes tomados juntos forman un quinoxalinilo, entonces, por lo menos un A' es N, y

si q'es 1 y cada W' es CR_{10}, entonces dos átomos W' adyacentes se toman juntos para formar un segundo anillo seleccionado entre heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

$R_{5'}$ se selecciona entre alquilo, haloalquiloC_{1-6} y halógeno;

cuando están unidos por un enlace simple, X' e Y' se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, SO_2, $NR_{11'}$ y $CR_{11'}R_{12'}$ o uno de X' e Y' puede ser un enlace directo,

cuando están unidos por un doble enlace, X' e Y' son cada uno independientemente $CR_{11'}$ y

cuando están unidos por un triple enlace, X' e Y' son cada uno C;

cada $R_{11'}$ y $R_{12'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, amino, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno y sulfuro,

cada A' se selecciona entre $CR_{13'}$, $NR_{13'}$, N, O y S;

cada $R_{13'}$ se selecciona entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

$R_{14'}$ se selecciona entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

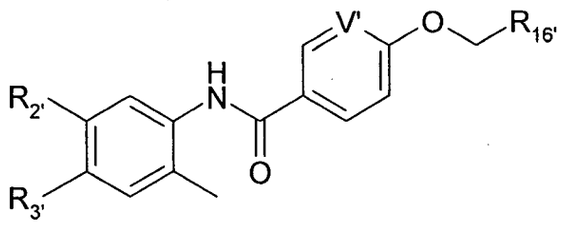
p' es 0 ó 1, en donde

si p' es 0, entonces dos átomos A' adyacentes se pueden tomar juntos para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona entre arilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros, y

si p' es 1, entonces dos átomos A' adyacentes se pueden tomar juntos para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona entre arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heterociclilo de 5 ó 6 miembros; y

en donde si $R_{11'}$ y $R_{12'}$ son fluoro los dos, entonces ninguno de $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{4'}$ y $R_{5'}$ son fluoro.

En otras realizaciones, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula VIII



VIII

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

V' es N o CH;

$R_{2'}$ se selecciona entre pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazol, tiazolilo, piridilo, triazolilo, purinilo y quinoxalinilo, en donde $R_{2'}$ está opcionalmente sustituido con uno o más $R_{15'}$;

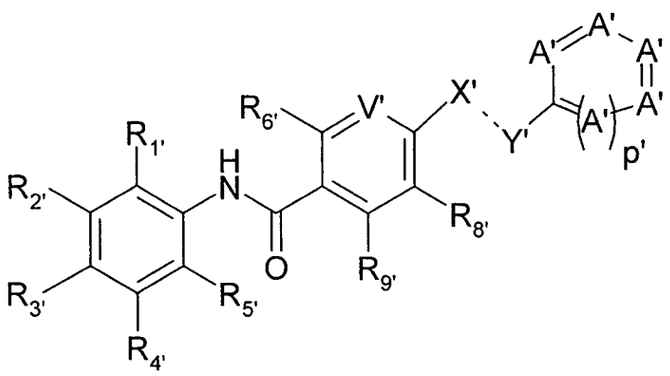
$R_{15'}$ se puede seleccionarse entre alquilo, nitro, arilo, heteroarilo en donde R_{15} puede estar opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, alquiltio, arilo y heteroarilo;

$R_{3'}$ se selecciona entre hidrógeno, metilo y 1H-benzoimidazol-2-ilo; y

$R_{16'}$ se selecciona entre arilo y heterociclilo en donde $R_{16'}$ está opcionalmente sustituido con $R_{16;}$

$R_{17'}$ se selecciona entre halo, alquilo, alcoxi, alquiltio, en donde $R_{17'}$ está opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo.

En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula IX

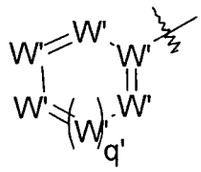


IX

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde V' se selecciona entre N y CH;

$R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, y $R_{4'}$ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, aminoalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, hidroxi, sulfonilo, sulfuro y tio,

con la condición de que $R_{2'}$ o $R_{3'}$ es Z';



Z'

cada W' se selecciona independientemente entre $CR_{10'}$, $NR_{10'}$, N, O y S, donde $R_{10'}$ se selecciona entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo, o

dos átomos W' adyacentes pueden tomarse juntos para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona entre arilo, cicloalquiloC_{3-8}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

q' es 0 ó 1, en donde

si q' es 0 y dos átomos W' adyacentes tomados juntos forman un biciclo seleccionado entre bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y oxazolopiridilo, entonces por lo menos un A' es N,

si q' es 1, dos W' son N y dos átomos W' adyacentes tomados juntos forman un quinoxalinilo, entonces, por lo menos un A' es N, y

si q'es 1 y cada W' es CR_{10}, entonces dos átomos W' adyacentes se toman juntos para formar un segundo anillo seleccionado entre heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

$R_{5'}$ se selecciona entre alquilo, haloalquiloC_{1-6} y halógeno;

$R_{6'}$, $R_{8'}$ y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquiloC_{1-6}, amino, cicloalquiloC_{3-8}, alcoxiC_{1-6}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, sulfuro, sulfonilo y sulfonamido;

cuando están unidos por un enlace simple, X' e Y' se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, SO_2, $NR_{11'}$ y $CR_{11'}R_{12'}$ o uno de X' e Y' puede ser un enlace directo,

cuando están unidos por un doble enlace, X' e Y' son cada uno independientemente $CR_{11'}$ y

cuando están unidos por un triple enlace, X' e Y' son cada uno C;

cada $R_{11'}$ y $R_{12'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, amino, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno y sulfuro,

195

cada A' se selecciona entre $CR_{13'}$, NR_{13}, N, O y S;

cada $R_{13'}$ se selecciona entre hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

p' es 0 ó 1, en donde

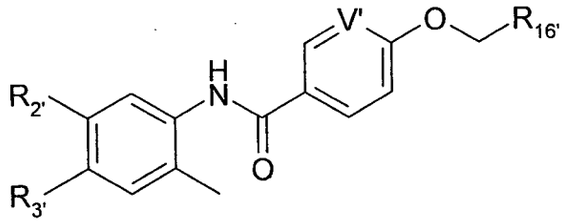
si p' es 0, entonces dos átomos A' adyacentes se pueden tomar juntos para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona entre arilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros, y

si p' es 1, entonces dos átomos A' adyacentes se pueden tomar juntos para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona entre arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

en donde si $R_{11'}$ y $R_{12'}$ son fluoro los dos, entonces ninguno de $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{4'}$ y $R_{5'}$ son fluoro;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula X



X

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

V' es N o CH;

$R_{2'}$ se selecciona entre 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 1,4-dimetilimidazol-2-ilo, 1,5-dimetilimidazol-2-ilo, 1H-benzoimidazol-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1-isobutilpirazol-4-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 2,3-dimetilimidazol-4-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2-metilpirazol-3-ilo, 2-piridilo, 3-metilimidazol-4-ilo, 3-piridilo, 4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-ilo, 4-metil-1H-imidazol-2-ilo, 4-piridilo, 4-tia-1,6-diazabiciclo[3.3.0]octa-2,5,7-trien-7-ilo, 5-(morfolinometil)tiazol-2-ilo, 5-(pirazol-1-ilmetil)tiazol-2-ilo, 5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-ilo, 5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-ilo, 5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tiazol-2-ilo, 5-amino-2-piridilo, 5-aminopirazin-2-ilo, 5-etoxicarbonil-4-metil-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-nitro-1H-benzoimidazol-2-ilo, 6-amino-2-

piridilo, 6-aminopiridazin-3-ilo, 7H-purin-6-ilo, benzotiazol-2-ilo, fenilo, quinoxalin-2-ilo y tiazol-2-ilo;

$R_{3'}$ se selecciona entre hidrógeno, metilo y 1H-benzoimidazol-2-ilo; y

$R_{16'}$ se selecciona entre 2-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3,4-dimetoxi-2-piridilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-cianofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(2-morfolinetoxi)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo y 2-piridilo.

B. Esquemas de síntesis

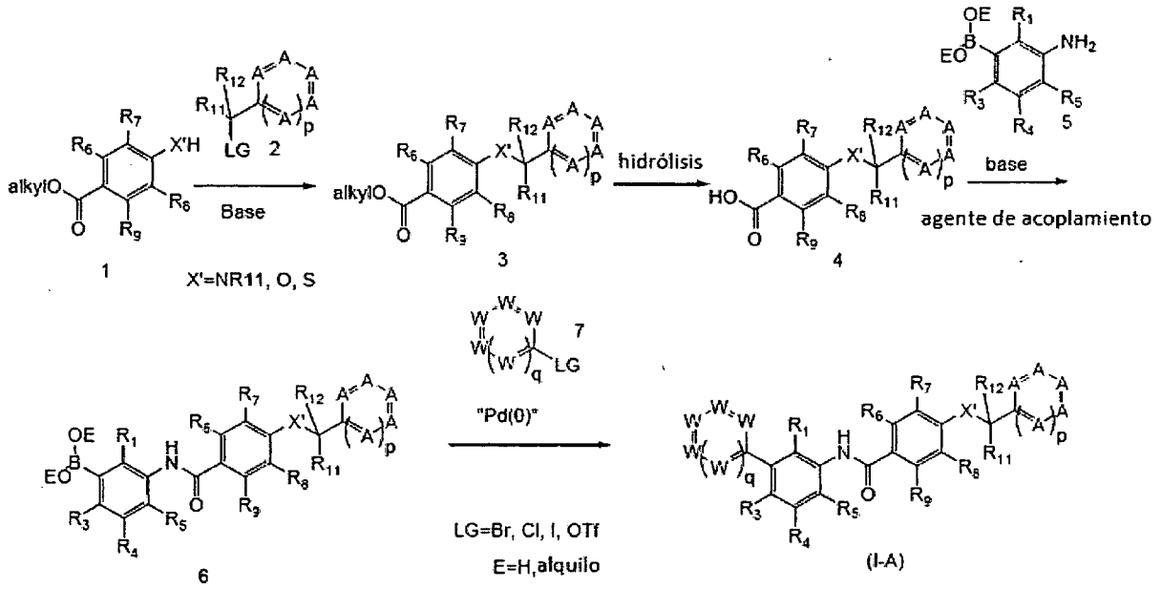
Además, los compuestos de fórmula I (o fórmula IA) se pueden sintetizar mediante los métodos de síntesis generales descritos a continuación en los Esquemas 1 a 5. Se comprenderá que los compuestos de fórmula I, como los sintetizados de conformidad con los métodos generales siguientes, pueden a su vez utilizarse para formar otros compuestos de fórmula I. Los siguientes esquemas se proporcionan solamente a modo de ejemplo, y el experto en la materia reconocerá posibles combinaciones de los mismos.

Las anilinas o fenoles (X=O, N) del compuesto 1 (Esquema IA) se pueden alquilar utilizando condiciones estándares mediante reacción de compuestos bencílicos electrofílicos como haluro o tosilato 2 en presencia de una base, como hidruro de sodio o carbonato de potasio. La hidrólisis del éster 3 correspondiente, utilizando condiciones estándares como etanol acuoso e hidróxido de sodio, resulta en el ácido carboxílico 4. La formación del enlace de la amida se logra mediante la reacción del compuesto 4 y la anilina 5 en presencia de un agente de acoplamiento/deshidratación como por ejemplo, HATU o EDCI, y opcionalmente una base terciaria como diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. Alternativamente, el ácido 4 se puede convertir a un cloruro ácido activado o un anhídrido ácido, con reactivos como cloruro de tionilo o cloroformato de isopropilo, respectivamente, y luego haciéndolo reaccionar luego con la anilina 5 usando bases orgánicas terciarias similares. El arilborato 6 resultante se puede adicionar reductivamente a un haluro de heteroarilo o arilo o a un triflato como el compuesto 7 usando transformaciones mediadas por un metal de transición como por ejemplo, acoplamientos de Suzuki con reactivos del tipo Pd(0) como por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, y Cs_2CO_3. El compuesto I-A resultante corresponde a un compuesto de fórmula I en donde Y=CR11R12. Si se usa una secuencia de síntesis similar, pero se emplea una anilina 8 alternativa en la etapa de acoplamiento de la amida con el compuesto 4 (como en el Esquema 1A) se obtienen compuestos de fórmula I-B (Esquema 1B).

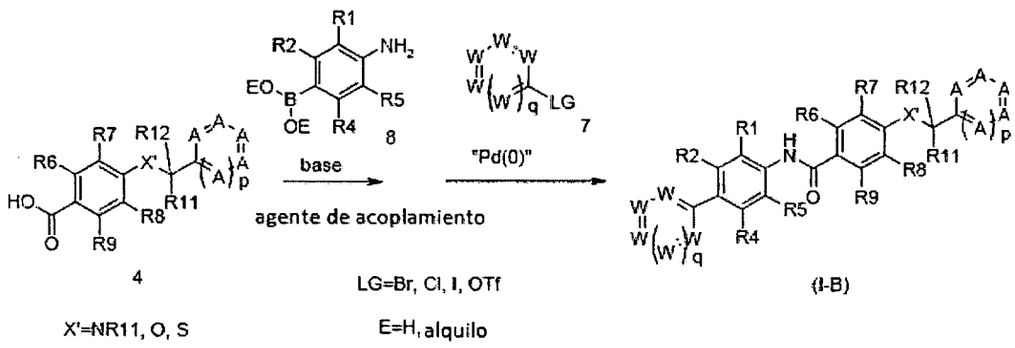
[97]

Esquema 1

A



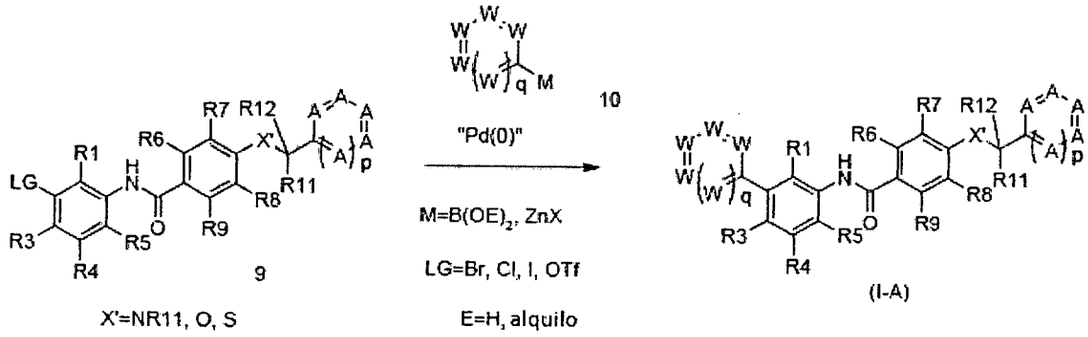
B



Los compuestos de fórmula IA también se pueden sintetizar utilizando la secuencia alternativa delineada en el Esquema 2, donde la última etapa de la síntesis es un acoplamiento de Suzuki o Negishi mediado por un metal de transición entre el electrófilo 9 y el boronato o el compuesto organocíncico 10. El arilo o heterociclo 9 se pueden sintetizar a partir del compuesto 4 mediante reacción con el derivado de ácido carboxílico apropiado de la manera mostrada en el Esquema 1A.

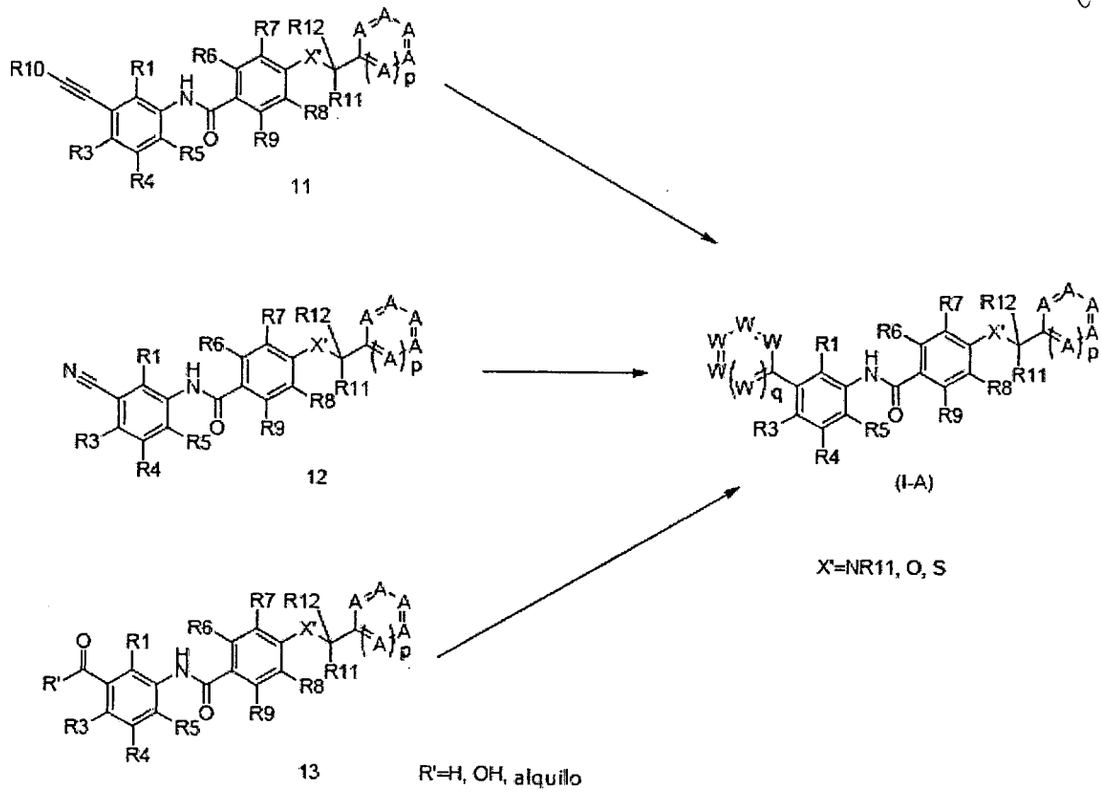
148

Esquema 2



Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar mediante una variedad de otros métodos (Esquema 3) utilizando arilalquinos 11, nitrilos 12 ó aldehídos/cetonas/ácidos 13 como puntos de partida para el anillo Z de fórmula (I). Por ejemplo, los alquinos son precursores útiles para anillos como, por ejemplo, triazoles (Bock et al. Eur. J. Org. Chem. 51-68 (2006)) y pirazoles (Fulton et al. Eur. J. Org. Chem. 1479-1492 (2005)) mediante reacción con reactivos azido y diazido respectivamente. Los nitrilos son materiales de partida útiles para los tiazoles y otros heterociclos (Collier, S. J.; Langer, P., *Science of Synthesis*, 19:411 (2004)). Los aldehídos y las cetonas se pueden usar como precursores para diferentes heterociclos (Nakamura, et al., J. Med. Chem. 46:5416-5427 (2003)), incluidos sin limitación, imidazoles, bencimidazoles y quinoxalinas. Los ácidos carboxílicos y sus derivados se pueden convertir a una diversidad de heterociclos, como por ejemplo, bencimidazoles o benzotiazoles.

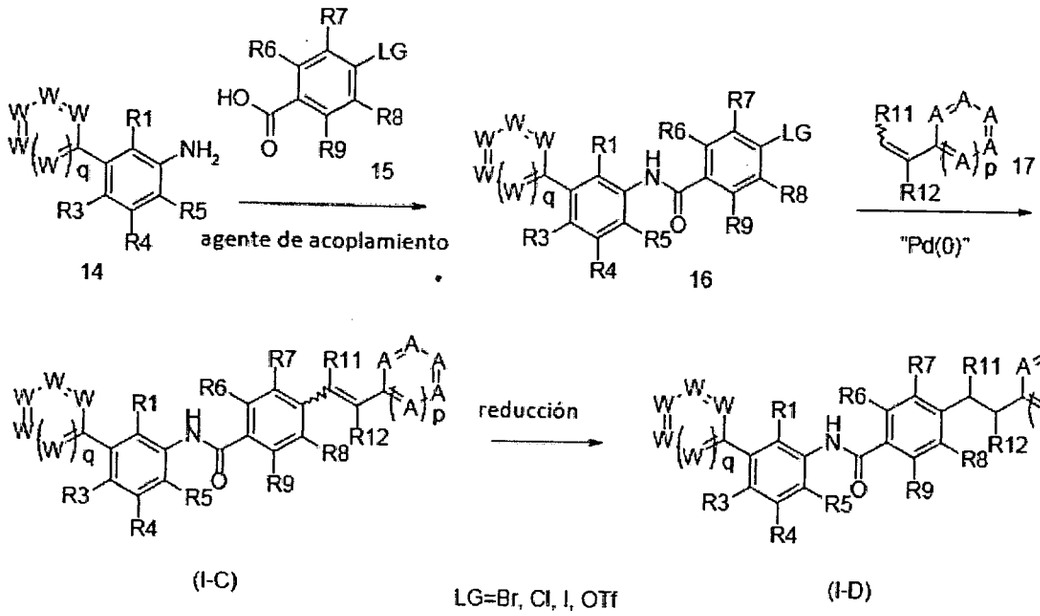
Esquema 3



Como se muestra en el Esquema 4, cuando X e Y son CR11R12 los dos, se puede sintetizar un subconjunto de compuestos de fórmula (I), (I-C) a partir del compuesto 14, se puede construir mediante los métodos descritos anteriormente en los esquemas 1 a 3. Después del acoplamiento de la anilina 14 con el ácido 15 utilizando condiciones de reacción de formación de enlace amida estándares como se describe en el Esquema I, se procede al acoplamiento del compuesto resultante 16 con el alqueno 17 mediante una reacción del tipo Heck mediada por paladio (0). Este acoplamiento proporciona el compuesto insaturado de fórmula I-C. La posterior reducción de I-C mediante métodos como la hidrogenación catalítica proporciona los compuestos saturados de fórmula I-D. Los compuestos de fórmula I-C o I-D también se pueden construir por medio de intermediarios alcalinos sintetizados mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira con el alquileno 18 para proporcionar el compuesto 19 que posteriormente puede reducirse a I-C o a I-D (Esquema 4B).

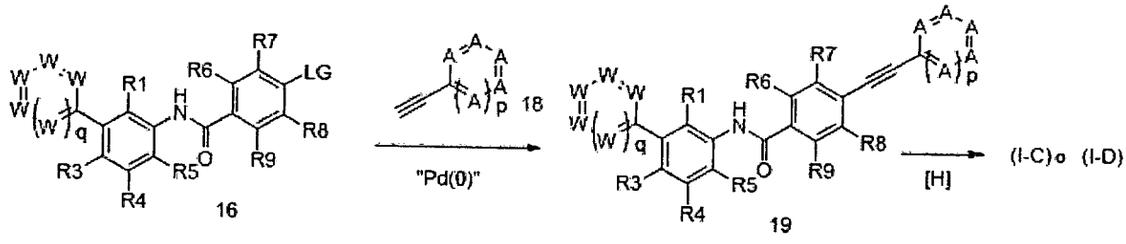
Esquema 4

A



14 15 16 17 (I-C) (I-D)

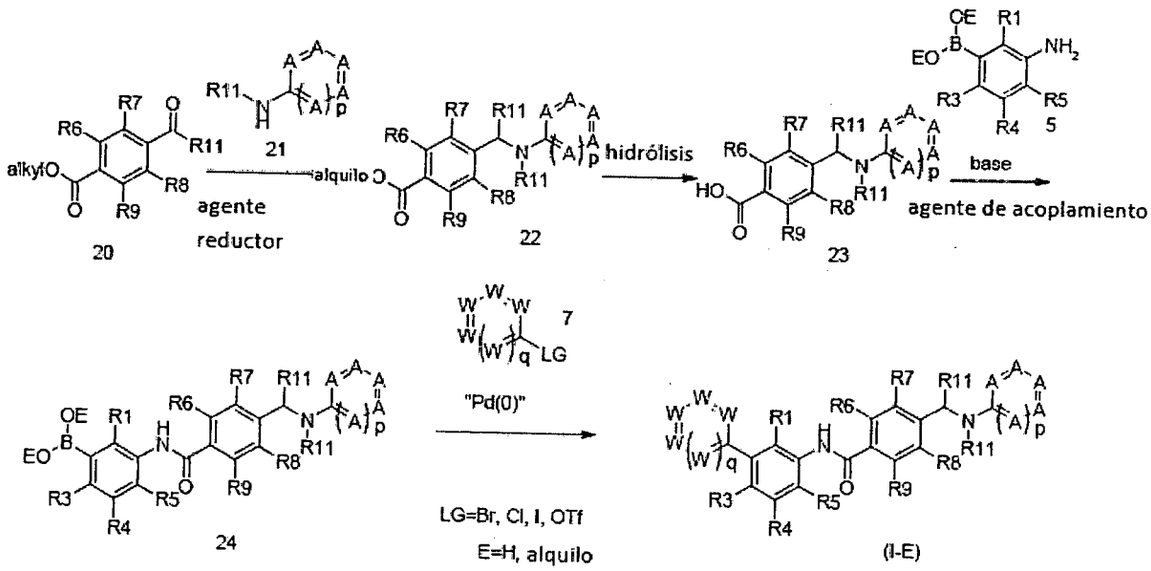
B



16 18 19

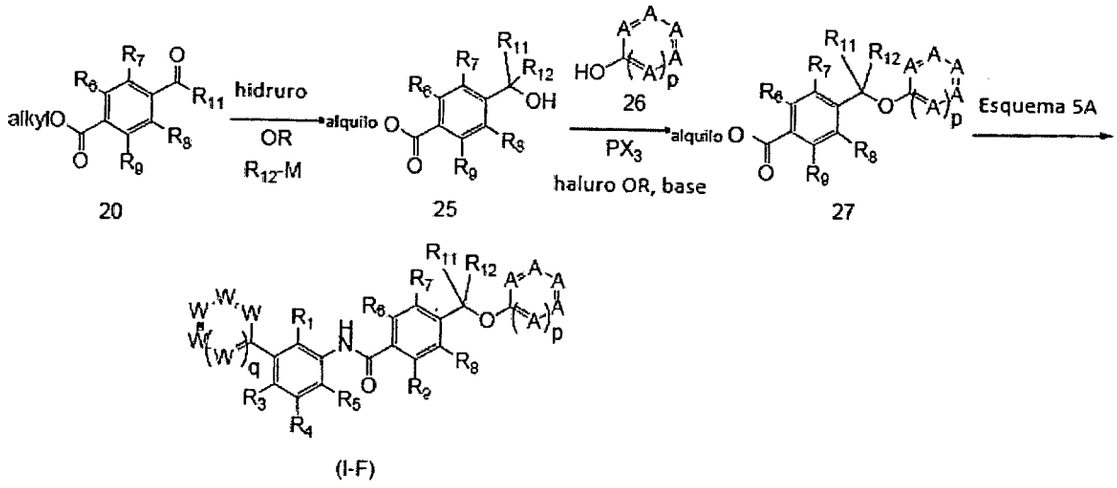
Los compuestos de fórmula I-E se pueden construir utilizando la ruta de síntesis resumida en el Esquema 5. La aminación reductiva del aldehído o la cetona 20 con la anilina 21 utilizando reactivos como el borohidruro de sodio proporciona la amina bencílica 22. Si se somete el compuesto 22 a hidrólisis en las condiciones descritas en el Esquema 1 se obtiene el ácido 23 que luego se puede acoplar con la anilina 5 como se describe en el Esquema 1 para formar la amida 24. El acoplamiento mediado con un metal de transición al derivado de heteroarilo o arilo 7 usando las condiciones descritas en el Esquema 1 resulta en la formación de los compuestos de fórmula I-E.

Esquema 5



En el Esquema 6 se muestra la síntesis de los compuestos de fórmula I-F. La reducción con hidrido de la cetona o el aldehído 20 utilizando reactivos como borohidruro de sodio (R12=H) proporciona el alcohol 25. Alternativamente, la adición organometálica en el compuesto 18 utilizando reactivos de Grignard u organolíticos R_{12}-M proporciona el alcohol 25. La reacción Mitsunobo del compuesto 25 con el alcohol 26 proporciona el éter 27. Alternativamente, se puede convertir el alcohol 25 a un haluro intermediario (utilizando reactivos como PX_3) o a otro grupo saliente como un mesilato, mediante reacción con cloruro de mesilo y una base. La posterior alquilación del alcohol 26 con el compuesto 25 se puede llevar a cabo con una variedad de bases como hidruro de sodio, para proporcionar el compuesto 27. Los compuestos de fórmula I-F se pueden obtener utilizando una serie de transformaciones del compuesto 27 como se describió para el compuesto 22 en el Esquema 5.

Esquema 6



II. *Composiciones farmacéuticas*

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como fueron revelados en la presente, formulados conjuntamente con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen las formulaciones adecuadas para una administración oral, tópica, bucal y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradermal o intravenosa) aunque la forma de administración más apropiada para cualquier caso concreto dependerá del grado y severidad de la enfermedad a tratar y de la naturaleza del compuesto en particular que se utilizará.

En una realización, el compuesto o la composición farmacéutica se administran a un individuo como un animal de sangre caliente. En otra realización, el animal de sangre caliente es un mamífero, como por ejemplo, como un ser humano.

Las formulaciones apropiadas para una administración oral pueden estar en forma de unidades discretas, como cápsulas, obleas, pastillas o comprimidos, que contiene cada uno una cantidad predeterminada del compuesto en forma de polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión aceite en agua o agua en aceite. Como se indicó, las formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método apropiado que incluye la etapa de asociar el compuesto activo con el vehículo o excipiente (que puede incluir uno o más ingredientes adicionales). El vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y puede estar formulado con el compuesto como una formulación de dosis unitaria, por ejemplo un

comprimido, que puede contener de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 95% en peso del compuesto activo. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas, incluidos otros compuestos. Las formulaciones de la invención se pueden preparar mediante técnicas farmacéuticas conocidas que involucran mezclar los componentes.

Para las composiciones sólidas, los vehículos sólidos inocuos convencionales incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sucrosa, carbonato de magnesio y similares, de grado farmacéutico. Las composiciones líquidas de administración farmacológica se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc. un compuesto activo como se describen en la presente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, como por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar una solución o una suspensión. En general, las formulaciones apropiadas se pueden preparar mezclando bien y uniformemente el compuesto activo con un vehículo sólido finamente molido o un líquido, o ambos, y luego, en caso necesario, dándole forma al producto. Por ejemplo, se puede preparar un comprimido si se comprime o moldea un polvo o gránulos del compuesto, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina apropiada, el compuesto en forma fluida, como por ejemplo, en polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeables se pueden preparar moldeando en una máquina apropiada el compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones apropiadas para administración bucal (sublingual) incluyen las pastillas que comprenden un compuesto en una base con sabor, usualmente sucrosa y acacia o tragacanto, y las pastillas que comprenden un compuesto en una base inerte como gelatina y glicerina o sucrosa y acacia.

Las formulaciones de la presente invención apropiadas para administración parenteral comprenden preparaciones acuosas estériles de los compuestos, aproximadamente isotónicas con la sangre del receptor. Estas preparaciones se administran intravenosamente aunque también se pueden administrar mediante inyección subcutánea, intramuscular o intradermal. Estas preparaciones se pueden preparar mezclando el compuesto con agua y luego, convirtiendo la solución resultante en una solución estéril e isotónica con la sangre.

Las composiciones inyectables de conformidad con la invención pueden contener de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5% p/p del compuesto activo.

Las formulaciones aceptables para administración rectal se presentan como supositorios de dosis unitarias. Las mismas se pueden preparar mezclando el compuesto con uno o más vehículos sólidos convencionales, como por ejemplo, manteca de cacao, y luego moldeando la mezcla resultante.

Las formulaciones apropiadas para aplicación tópica en piel pueden ser en forma de ungüento, crema, loción, pasta, gel, aerosol o aceite. Los vehículos y excipientes que se pueden usar incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de ellos. En general, el compuesto activo está presente en una concentración que va desde aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15% p/p de la composición, por ejemplo, aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2%.

La cantidad de compuesto activo administrado dependerá del individuo a tratar, del peso del individuo, de la forma de administración y del criterio del doctor tratante. Por ejemplo, la pauta posológica puede comprender la administración diaria o día por medio de un compuesto encapsulado en una dosis de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 mg. En otra realización, se puede emplear la administración intermitente, por ejemplo mensual o anual, de una dosis del compuesto encapsulado. La encapsulación facilita el acceso al sitio de acción y permite administrar simultáneamente varios ingredientes activos, y obtener así, en teoría, un efecto sinérgico. De conformidad con los regímenes posológicos estándares, los médicos podrán determinar fácilmente las dosis óptimas y modificar los medios de administración para lograr tales dosis.

La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición revelados en la presente se puede medir por la efectividad terapéutica del compuesto. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una dosis de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 200 mg/kg por día; como por ejemplo, de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de aproximadamente 50 µg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 100 µg/kg, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10 mg/kg y de aproximadamente 500 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. Sin embargo, las dosis podrán variar en función de las necesidades del paciente, la gravedad de la enfermedad a tratar y el

compuesto usado. En una realización, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto revelado es suficiente para establecer una concentración en plasma máxima comprendida entre aproximadamente 0,001 μM y aproximadamente 100 μM, por ejemplo, de aproximadamente 1 μM a aproximadamente 20 μM. Las dosis preliminares, por ejemplo, las determinadas de conformidad con las pruebas en animales, y el aumento de las dosis para administración en seres humanos se llevan a cabo de conformidad con las prácticas aceptadas en la materia.

La eficacia terapéutica y la toxicidad se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales de laboratorio, por ejemplo, se determina la LD_{50} (dosis letal para el 50% de la población) y la ED_{50} (dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). El intervalo de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos constituye el índice terapéutico y se puede expresar como la relación LD_{50}/ED_{50}. Se prefieren las composiciones con índices terapéuticos altos.

La dosis terapéuticamente efectiva se puede estimar inicialmente a partir de los ensayos con cultivos celulares. Se puede formular una dosis en modelos animales para obtener un intervalo de concentración en plasma que incluye la CI_{50} (es decir, la concentración del medicamento que logra la mitad de la inhibición máxima de los síntomas) determinada según los ensayos con cultivos celulares o modelos animales. Los niveles en plasma se pueden medir, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Los efectos de cualquier dosis en particular se pueden controlar mediante un bioanálisis apropiado. Los ejemplos de dosis son: aproximadamente 0,1 x CI_{50}, aproximadamente 0,5 x CI_{50}, aproximadamente 1 x CI_{50}, aproximadamente 5 x CI_{50}, 10 x CI_{50}, aproximadamente 50x CI_{50} y aproximadamente 100 x CI_{50}.

Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivos celulares o estudios animales se pueden usar para formular una gama de dosis para usar en seres humanos. Las dosis terapéuticamente efectivas determinadas en un modelo animal se pueden convertir para usar en otro animal, incluidos los seres humanos, usando los factores de conversión habituales en la técnica (ver, por ejemplo, Freireich et al., *Cancer Chemother. Reports* 50(4):219-244 (1966) y la Tabla 1 de factores de dosis para área superficial equivalente).

Tabla 1

Para: / De:	Ratón (20 g)	Rata (150 g)	Mono (3,5 kg)	Perro (8 kg)	Ser humano (60 kg)
Ratón	1	1/2	1/4	1/6	1/12
Rata	2	1	1/2	1/4	1/7
Mono	4	2	1	3/5	1/3
Perro	6	4	3/5	1	1/2
Ser humano	12	7	3	2	1

La dosis de tales compuestos está comprendida, preferentemente, dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluye la ED_{50} con cero o baja toxicidad. La dosis podrá variar dentro de este intervalo en función de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada. Generalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva variará en función de la edad del individuo, su estado, el sexo y la gravedad de la enfermedad del individuo. El médico podrá determinar la dosis y de ser necesario, ajustarla según los efectos observados del tratamiento.

Una realización proporciona la administración de un compuesto de fórmula I a un individuo, conjuntamente con un tratamiento de radiación. En otra realización, se administra un compuesto como se revela en la presente, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más fármacos. El fármaco se puede administrar de forma separada, secuencial o simultánea con el compuesto revelado en la presente. Los intervalos de dosis para las terapias de combinación pueden ser conmensurables con los de la monoterapia.

Los agentes terapéuticos pueden proporcionar valores complementarios o sinérgicos en relación con la administración del compuesto solo. El agente terapéutico se puede seleccionar, por ejemplo, entre el grupo que consiste en:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se utilizan en la oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos como fluoropirimidinas (como 5-fluorouracilo y tegafur), raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida e hidroxiurea);

antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina); antimicóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxoter); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecinas);

(ii) fármacos citostáticos como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y iodoxifeno), reguladores bloqueadores del receptor estrogénico (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas y agonistas de la LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrazol, vorazol y exemestano), e inhibidores de la 5α-reductasa como finasterida;

(iii) fármacos que inhiben la invasión de las células cancerígenas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasa como el marimastat e inhibidores de la función receptora del activador del plasminógeno tipo urocinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, los inhibidores que incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de la transferasa farnesil, inhibidores MEK, inhibidores de la tirosina-cinasa e inhibidores de la serina-treonina cinasa, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la familia de tirosina-cinasas EGFR como la N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), la N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y la 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas e inhibidores del factor de crecimiento del hepatocito;

(v) fármacos antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos como los revelados en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO

98/13354), y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina αvβ3 y angioestatina);

(vi) agentes de destrucción vascular como la combretastatina A4 y compuestos revelados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo, las dirigidas a los objetivos enumerados anteriormente, como el ISIS 2503, un oligonucléotido antisentido contra el gen ras;

(viii) tratamientos génicos, incluidos, por ejemplo, tratamientos para reemplazar genes aberrantes como el gen p53 aberrante o los BRCA1 y BRCA2 aberrantes, o enfoques GDEPT (tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos por genes) como los que utilizan citosina desaminasa, cinasa de timidina o una enzima nitroreductasa bacterial y tratamientos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia como por ejemplo, la genoterapia de resistencia a varios fármacos;

(ix) enfoques inmunoterapéuticos, incluidos por ejemplo, enfoques ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como transfección con citocinas como interleucina 2, interleucina 4 o un factor de estimulación de la colonia de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergía de las células T, enfoques que utilizan células inmunes transfectadas como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques utilizando líneas de células tumorales transfectadas con citocina y enfoques utilizando anticuerpos anti-idiopáticos;

(x) inhibidores del ciclo celular, incluidos, por ejemplo, inhibidores de las CDK (por ejemplo, flavopiridol) y otros inhibidores de los puntos de control del ciclo celular (por ejemplo, cinasa del punto de control); inhibidores de la cinasa aurora y otras cinasas involucradas en la mitosis y la regulación de la citocinesis (por ejemplo, cinesinas mitóticas); e inhibidores de la histona deacetilasa; y

(xi) antagonistas de la endotelina, incluidos los antagonistas de la endotelina A, los antagonistas de la endotelina B y los antagonistas de la endotelina A y B; por ejemplo, ZD4054 y ZD1611 (WO 96/40681), atrasentán e YM598.

Los compuestos de fórmula I pueden ser útiles como herramientas farmacéuticas para crear y estandarizar sistemas de análisis in vivo e in vitro para evaluar los efectos de la inhibición de la ruta Hedgehog en animales de laboratorio como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratoñes, como parte de la búsqueda de nuevos fármacos.

III. Métodos de uso

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la invención pueden ser útiles en métodos para inhibir la ruta Hedgehog. En la presente, se revelan métodos para reducir la diferenciación y proliferación celular y/o afectar la modulación del microentorno estromal que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a un individuo que lo necesita. La inhibición de la ruta Hedgehog proporciona métodos útiles para tratar enfermedades o afecciones mediadas, solamente o en parte, por esta ruta. Estas enfermedades incluyen el cáncer y otras enfermedades proliferativas.

Aunque el centro de atención primario ha sido el cáncer, también se ha demostrado que los antagonistas Hedgehog reducen los síntomas de la soriasis (Tas et al. Dermatology 209:126-131 (2004)). La soriasis es un trastorno crónico de la piel que se caracteriza por placas y lesiones dérmicas; y aunque su etiología no está bien definida, en general se entiende que es una enfermedad autoinmunitaria. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención tengan un efecto benéfico en los individuos que padecen soriasis.

Por consiguiente, otra realización proporciona un método para inhibir la ruta Hedgehog que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica divulgados en la presente. Otra realización proporciona un método para reducir la proliferación y diferenciación celular y/o afectar la modulación del microentorno estromal que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica revelados en la presente. En una realización, la célula es una célula estromal. En otra realización, la célula es una célula cancerosa. En otra realización, la célula es una célula germinal, como una célula precursora del cáncer.

En una realización, la modulación del microentorno estromal comprende la modulación vascular. En otra realización, la modulación del microentorno estromal comprende la regulación por disminución de la ruta Hedgehog en células estromales. En otra realización, la célula estromal es un fibroblasto.

En una realización, la proliferación y diferenciación celular y/o afectación de la modulación del microentorno estromal se evitan administrando a un individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica revelados en la presente. Como se usa en la presente, "prevenir" o "prevención" se refiere a la reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno dado.

En la presente, también se revelan métodos para tratar una enfermedad o afección mediada, solo o en parte, por la inhibición de la ruta Hedgehog que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición revelados en la presente.

En una realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a mejorar el curso de una enfermedad o trastorno, o al menos, mejorar un síntoma discernible de la enfermedad o trastorno. En otra realización, "tratamiento" o "tratar" se refiera a mejorar por lo menos un parámetro físico cuantificable, no necesariamente discernible por parte del paciente. En otra realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a inhibir el avance de una enfermedad o trastorno, sea físicamente (por ejemplo, mediante la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, mediante la estabilización de un parámetro físico) o de ambas maneras. En otra realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a retrasar el surgimiento de una enfermedad o trastorno.

En otra realización, la enfermedad o afección mediada, solo o en parte, por la inhibición de la ruta Hedgehog está asociada al cáncer. Los ejemplos de enfermedades y trastornos incluyen, sin restricción, carcinomas basocelulares, meduloblastomas, rabdomiosarcomas, sarcomas, linfomas, leucemias, glioblastomas, cáncer de próstata, páncreas, ovarios, mamas, colon, pulmón, esófago, melanomas, cáncer gástrico, biliar, hepatocelular y mieloma múltiple. Por lo tanto, los compuestos y composiciones de la invención poseen actividad antiproliferativa como por ejemplo, actividad anticancerosa.

En otra realización, la enfermedad o afección es la soriasis. En otra realización, se puede tratar la soriasis administrando un compuesto de la invención en combinación con uno o más fármacos antisoriasis.

En una realización, el individuo se caracteriza por tener un fenotipo que se selecciona entre el grupo que consiste en un fenotipo de pérdida de función PTCH, un fenotipo de ganancia de función SMO y un fenotipo de ganancia de función Hedgehog.

EJEMPLIFICACIÓN

Las siguientes descripciones de experimentos, procedimientos, ejemplos e intermediarios se proporcionan con el fin de ejemplificar las realizaciones de la invención y no la limitan de ninguna manera.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diferentes maneras conocidas por el experto en síntesis orgánicas. Más específicamente, los compuestos de la

presente invención se pueden preparar usando las reacciones y técnicas descritas en la presente. En la descripción de los métodos de síntesis que se realiza a continuación, se comprenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, inclusive la elección de solventes, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de preparación, se pueden elegir para ser las condiciones estándares de esa reacción, a menos que se indique lo contrario. El experto en síntesis orgánicas comprenderá que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula deberá ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. El experto en la materia también sabrá identificar fácilmente los sustituyentes que no sean compatibles con las condiciones de reacción y por lo tanto, se indican métodos alternativos.

Además, los compuestos enumerados a continuación en la presente constituyen realizaciones individuales y separadas, y cualquier sustitución descrita en estos compuestos ha de identificarse separadamente como una sustitución concreta aplicable a las estructuras de género descritas en la presente, por ejemplo, fórmulas I- IV.

Los materiales de partida de los ejemplos están disponibles en el mercado o se pueden preparar fácilmente mediante métodos estándares a partir de materiales conocidos. En los siguientes ejemplos, a menos que se indique lo contrario, las condiciones son las siguientes:

(i) las temperaturas están en grados Celsius (°C); las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente (RT), es decir, entre 18 y 25 °C, a menos que se indique lo contrario;

(ii) las soluciones se secan sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio anhidro, por ejemplo; la evaporación orgánica de los solventes orgánicos se realiza utilizando un evaporador rotatorio a presión reducida (por ejemplo, a 4,5 – 30 mmHg aprox.) en un baño a una temperatura aproximada de 60°C por ejemplo.

(iii) cromatografía se refiere a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice; la cromatografía en capa delgada (TLC) se realizó en placas de gel de sílice;

(iv) en general, se siguió el curso de las reacciones mediante TLC o cromatografía líquida/espectrometría de masa (LC/MS) y los tiempos de reacción proporcionados son meramente ilustrativos;

(v) los productos finales se analizaron utilizando datos de espectro de masa y/o espectro de resonancia magnética nuclear (NMR);

(vi) los valores de rendimientos se proporcionan a efectos meramente ilustrativos y no son necesariamente los que pueden obtenerse por medio de un proceso diligente; las preparaciones se pueden repetir si se necesita más material;

(vii) cuando se proporcionan, los datos de resonancia magnética nuclear (NMR), los mismos están expresados en valores delta (δ) para los principales protones de diagnóstico, en partes por millón (ppm) relativas al tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, determinados a 300 o 400 MHz en DMSO-d_6;

(viii) los símbolos químicos usados tienen el significado habitual en la materia;

(ix) las relaciones de solvente están en términos de volumen:volumen (v/v);

(x) la purificación de los compuestos se puede llevar a cabo utilizando uno o más de los siguientes métodos:

a) cromatografía ultrarrápida en gel de sílice normal;

b) cromatografía ultrarrápida en gel de sílice utilizando el sistema de separación Isco Combiflash® : columna rápida de fase normal RediSep a una velocidad de flujo de 20-80 mL/min (ISCO MPLC);

c) cromatografía ultrarrápida en gel de sílice utilizando el sistema de separación Biotage®;

d) sistema de separación HPLC semipreparativa Gilson: por ejemplo, columna YMC ODS-AQ columna, 100x20 mm, S 5μm 12 nm, agua (ácido trifluoroacético 0,1%) y MeCN (ácido trifluoroacético 0,1%) o agua (NH_4OAc 10 mM con MeCN 5%) y MeCN como solventes; tiempo de corrida: 10-20 min;

e) cristalización o recristalización utilizando técnicas estándares.

Las abreviaturas utilizadas en la presente denotan los siguientes compuestos, reactivos y sustituyentes: acetato de amonio (NH_4OAc), acetonitrilo (MeCN), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), *N,N*-diisopropiletilamina o base de Hunig (DIPEA), trietilamina (TEA), dimetilacetamida (DMA), éter dimetílico de etilenglicol (DME), éter dietílico (Et_2O), dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), etanol (EtOH), metanol (MeOH), tetrahidrofurano (THF), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDCI), suero bovino fetal (FBS), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), Sonic Hedgehog (ligando shh), para-nitrofenol (pNp), solución salina amortiguada con fosfato (PBS), cloruro de metileno o CH_2Cl_2 (DCM), acetato de etilo

(EtOAc), sulfato de sodio (Na_2SO_4), sulfato de magnesio ($MgSO_4$), hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de litio (LiOH), cloruro de hidrógeno (HCl), hidrógeno (H_2), carbonato de cesio (Cs_2CO_3), carbonato de potasio (K_2CO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3), bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$), bicarbonato de potasio ($KHCO_3$), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) [$Pd(PPh_3)_4$], cloruro de amonio (NH_4Cl), borohidruro de sodio ($NaBH_4$), N,N-dimetilpiridin-4-amina (DMAP), hidróxido de amonio (NH_4OH), 1,2-dicloroetano (DCE), acetato de potasio (KOAc), N-metilpirrolidinona (NMP), ácido acético (AcOH), éter metílico de *terc*-butilo (MTBE), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), tris(dibencidenoacetona)dipaladio (Pd_2dba_3), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) [$PdCl_2(dppf)$], hidruro de sodio (NaH) y yoduro de sodio (NaI).

Ejemplo 1

N-[5-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

1a. *4-(Piridin-2-ilmetoxi)benzoato de etilo*

A una solución de 4-hidroxibenzoato de etilo (15 g, 90,27 mmol) en DMA seco (300 mL) se agregó por porciones K_2CO_3 (31,2 g, 225,67 mmol) e hidrocloruro de 2-(clorometil)piridina (29,6 g, 180,53 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La reacción se vertió en 900 mL de $NaHCO_3$ sat. mientras se agitaba. El precipitado se filtró, se lavó con agua (500 mL) y 1:1 hexanos: Et_2O (400 mL). El sólido resultante se secó primero bajo succión y posteriormente en un horno de vacío durante la noche a 55 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (26 g, sin purificar). Se obtuvo una segunda partida volviendo a filtrar el filtrado después de 1 día. El producto cristalino se lavó con agua, seguido de 1:1 hexanos:Et_2O y se secó primero bajo succión y posteriormente en un horno de vacío a 55 °C para proporcionar 6,43 g adicionales (28%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,58 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83 (td, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,13 (d, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 1,29 (t, 3H). MS ($M+H^+$) = 258.

1b. *Ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi) benzoico*

A una suspensión de etil 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoato (26 g, 90,27 mmol, primera partida anterior) en EtOH (230 mL) se agregó lentamente NaOH (2,5M) (51,1 mL, 127,75 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. Se agregó más NaOH (100 mL, 2M) y la reacción se agitó nuevamente durante la noche. La mezcla de reacción se

concentró al vacío, se diluyó con agua a 100 mL y se acidificó hasta un pH de~6 con 10% de HCl. El precipitado se recogió, se lavó con agua, se secó bajo succión, se lavó con Et_2O y se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título (9,35 g, 45%). El filtrado se acidificó adicionalmente con 10% de HCl, se filtró, se lavó con agua, Et_2O y se secó bajo succión para proporcionar more producto (1,617 g, 8%). Rendimiento combinado = 53%. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,65 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,83 (td, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 5,25 (s, 2H). MS ($M+H^+$) = 230.

1c. *Ácido 4-metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)fenilborónico*

A ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi) benzoico (300 mg, 1,31 mmol), HATU (522 mg, 1,37 mmol) y DIPEA (0,457 mL, 2,62 mmol) se agregó DMF (3 mL). Después de agitarse durante 1 h a 50 °C, la mezcla se enfrió y se agregó ácido 3-amino-4-metilfenilborónico (198 mg, 1,31 mmol). La reacción se volvió a calentar hasta 50 °C durante 6 h, se agregó un adicional equivalente del ácido 3-amino-4-metilfenilborónico y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La reacción se vertió en solución sat. de NaCl (30 mL). El precipitado se filtró, se lavó con agua, seguido de Et_2O y se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título (434 mg, 92 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,90 (td, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 5,29 (s, 2H), 2,20 (s, 3H). MS ($M+H^+$) = 363.

1d. *N-[5-(1H-Imidazol-4-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

Una mezcla de ácido 4-metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)fenilborónico (50 mg, 0,14 mmol), Cs_2CO_3 (135 mg, 0,41 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(23,93 mg, 0,02 mmol) y 4-bromo-1H-imidazol (26 mg, 0,18 mmol) se purgó con nitrógeno antes de agregar dioxano desgasificado (690 µL) y agua (230 µL) y se calentó en un horno de microondas durante 40 min a 150 °C. Después de enfriar, la capa acuosa se eliminó con una pipeta, la capa orgánica se diluyó con DMSO (1 mL) y se filtró a través de un filtro de 0,2 µm. El filtrado se concentró a un volumen de 1 mL y se purificó mediante Gilson HPLC (20-75% de MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua). Las fracciones se concentraron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 0,049 mmol, 35%). ^1H NMR (DMSO-d_6) 12,11 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,85 (td, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,18 (s, 3H). MS ($M+H^+$) = 385.

Los siguientes Ejemplos 2-28 se prepararon de manera similar al Ejemplo 1 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
2	N-[2-metil-5-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]1,3-tiazol-2-il]fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	513,22	514	9,83 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (td, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (dd,1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,42 (m, 8H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H)
3	N-[5-(5,7-diazabiciclo[4,3,0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	434,17	435	11,67 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,86 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,45 (dd, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,27 (s, 3H)
4	N-[2-metil-5-[5-(pirazol-1-ilmetil)1,3-tiazol-2-il]fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	481,16	482	9,82 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,66 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,27 (t, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 2,26 (s, 3H)
5	N-[2-metil-5-(4-tia-1,6-diazabiciclo[3,3,0]octa-2,5,7-trien-7-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	440,13	441	9,71 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,84 (td, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,21 (s, 3H)

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
6	N-[5-(5-aminopiridin-2-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	410,17	411	9,94 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,98 (m, 5H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)
7	N-(2-metil-5-piridin-3-il-fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	395,16	396	9,96 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 5,37 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)
8	N-[5-(6-aminopiridin-2-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	410,17	411	13,97 (br s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,25 (br s, 2H), 8,11 (t, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,31 (s, 3H)
9	N-(2-metil-5-piridin-2-il-fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	395,16	396	9,85 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 2,27 (s, 3H)
10	N-[5-(5-aminopirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	411,17	412	9,79 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,85 (td, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,52 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 2,23 (s, 3H)

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
11	N-(2-metil-5-piridin-4-il-fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	395,16	396	10,02 (s, 1H), 8,92 (d, 2H), 8,69 (d, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,19 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)
12	N-[2-metil-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)1,3-tiazol-2-il]fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	500,19	501	9,84 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (td, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,57 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,27 (s, 3H)
13	N-[2-metil-5-(1-metilimidazol-2-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	398,17	399	9,82 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,84 (td, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)
14	N-[2-metil-5-(5-nitro-1H-benzoimidazol-2-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	479,16	480	13,59 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,53 (d, 0,5H), 8,34 (d, 0,5H), 8,26 (d, 1H), 8,12 (ddd, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,86 (td, 1H), 7,82 (d, 0,5H), 7,70 (d, 0,5H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 5,29 (s, 2H), 2,33 (s, 3H)
15	N-[5-(6-aminopiridazin-3-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	411,17	412	9,84 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (td, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 2,25 (s, 3H)

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
16	N-(2-metil-5-1,3-tiazol-2-il-fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	401,12	402	9,86 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (td, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 2,27 (s, 3H)
17	N-(5-benzotiazol-2-il-2-metil-fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	451,14	452	9,91 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 5,29 (s, 2H), 2,32 (s, 3H)
18	N-[2-metil-5-(7H-purin-6-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	436,16	437	10,02 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,66 (m, 2H), 8,15 (m, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,16 (dd, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,32 (s, 3H)
19	4-metil-2-[4-metil-3-[[4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoil]amino]fenil]1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo	487,16	488	9,87 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,86 (td, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,17 (d, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,30 (t, 3H)
20	N-[5-(1,5-dimetilimidazol-2-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	412,49	413	2,22 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 7,16 (d, 2 H), 7,37 (m, 3 H), 7,56 (m, 2 H), 7,85 (m, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 8,60 (m, 1 H), 9,82 (s, 1 H)

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
21	N-[2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	398,46	399	2,20 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 7,23 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,55 (m, 3 H), 7,61 (s, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 8,60 (d, 1 H), 9,77 (br s, 1 H)
22	N-(2-metil-5-quinoxalin-2-il-fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	446,51	447	2,33 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 7,37 (m, 1 H), 7,53 (dd, 2 H), 7,87 (td, 3 H), 8,03 (d, 2 H), 8,15 (m, 3 H), 8,34 (d, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H)
23	N-[5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	412,49	413	2,33 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,01 (d, 3 H), 8,67 (br s, 1 H), 9,94 (s, 1 H), 14,47 (br s, 1 H)
24	N-[2-metil-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	398,46	399	2,20 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 5,28 (s, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 7,49 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,98 (m, 2 H), 8,60 (d, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 11,98 (br s, 1 H)
25	N-[2-metil-5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	398,46	399	2,18 (br s, 3 H) 2,23 (br s, 3 H) 5,29 (br s, 2 H) 6,79 (br s, 1 H) 7,17 (m, 2 H) 7,30 (d, 1 H) 7,34 - 7,47 (m, 1 H) 7,55 (d, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 7,86 (br s, 2 H) 7,99 (m, 2 H) 8,61 (br s, 1 H) 9,82 (br s, 1 H) 12,18 (br s, 1 H)

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
26	N-[5-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	412,49	413	2,11 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 6,91 (s, 1 H) 7,17 (m, 2 H) 7,35 (t, 2 H) 7,45 (d, 1 H) 7,54 (d, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,85 (td, 1 H) 8,00 (m, 2 H) 8,60 (d, 1 H) 9,84 (s, 1 H)
27	N-[2-metil-5-(4-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	398,46	399	2,22 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 7,16 (d, 2 H) 7,26 (d, 1 H) 7,31 - 7,48 (m, 2H) 7,56 (t, 3 H) 7,86 (t, 1 H) 7,98 (d, 2 H) 8,60 (d, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 12,05 (br s, 1 H)
28	N-{2-metil-5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	452,43	453	2,27 (s, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 7,76 (t, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,02 (m, 3 H), 8,11 (t, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 13,23 (br s, 1 H)

Ejemplo 29

N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

El Ejemplo 29 se puede preparar de manera similar al Ejemplo 1 o utilizando el método que se describe a continuación:

29a. *2-(4-Metil-3-nitrofenil)-1H-imidazol*

Un recipiente de fondo redondo de 500 mL se cargó con una barra de agitación magnética y 4-metil-3-nitrobenzaldehído (5,0 g, 30,28 mmol). El recipiente se enfrió a 0 °C y se agregaron EtOH (76 mL), NH_4OH (23,58 mL, 605,52 mmol) y oxalaldehído (40% en agua) (17,29 mL, 151,38 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48h antes de concentrarse al vacío para proporcionar el imidazol bruto. El sólido bruto se lavó con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 250 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante ISCO MPLC (20% de MeOH/DCM) para

proporcionar el compuesto del título (2,81 g, 45,7 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,73 (br s, 1 H) 8,48 (d, 1 H) 8,11 (d, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 2,45 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 204.

29b. *5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina*

Un recipiente de fondo redondo de 250 mL se cargó con una barra de agitación magnética, 2-(4-metil-3-nitrofenil)-1H-imidazol (3,32 g, 16,34 mmol) y MeOH (163 mL). Se agregó paladio sobre carbón activado (500 mg, 10 p %) y el recipiente se purgó con hidrógeno y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno utilizando un balón. La mezcla se dejó en agitación durante 24h antes de purgarse con nitrógeno, se filtró a través un lecho de Celite y se concentró al vacío. La anilina bruta se disolvió en MeOH (~ 25 mL) y se agregaron 10 mL de HCl (4N en dioxano). Se agregó Et_2O (~200 mL) lo que provocó la precipitación del producto como la sal hidrocloruro. El sólido resultante se recogió mediante filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocloruro (3,88 g, 96 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,77 – 7,65 (m, 4 H) 7,44 (d, 1 H) 2,34 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 174.

29c. *Cloruro de 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoilo*

Se agregó por goteo cloruro de oxalilo (8,33 mL, 95,14 mmol) a temperatura ambiente a ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoico (2,181 g, 9,51 mmol) en THF (190 mL) y DMF (0,074 mL, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 4h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se trituró con Et_2O para proporcionar la sal hidrocloruro del compuesto del título (2,70 g, 100 %). ^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ 11,76 (br s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 5,14 (s, 2H).

29d. *N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

Un recipiente de fondo redondo de 1 L se cargó con una barra de agitación magnética, hidrocloruro de cloruro de 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoilo (11,86 g, 41,73 mmol), DCM (104 mL), piridina (104 mL) y se agregó posteriormente hidrocloruro de 5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (8,75 g, 41,73 mmol). El recipiente se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla de reacción resultante se calentó hasta 50 °C, agitándose durante la noche. El recipiente se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se eliminaron al vacío. El

residuo bruto se lavó con 10 % de NaOH (~ 250 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se había absorbido previamente en gel de sílice (~ 100 g) y purificado mediante ISCO MPLC (10% de MeOH/DCM) para proporcionar el producto puro como un sólido blanquecino. El sólido obtenido se volvió a cristalizar de 20 mL de MeOH, se recogió mediante filtrado al vacío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (10,45 g, 65,1 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,44 (s, 1 H) 9,84 (s, 1 H) 8,59 (d, 1 H) 7,98 (d, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 7,85 (t, 1 H) 7,72 (d, 1 H) 7,54 (d, 1 H) 7,39 – 7,31 (m, 2 H) 7,16 (d, 2 H) 7,11 (br s, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 2,23 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) =385.

Ejemplo 30

N-[5-(1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

El Ejemplo 30 se puede preparar de manera similar al Ejemplo 1 o utilizando el Método que se describe a continuación:

30a. *2-(4-Metil-3-nitrofenil)-1H-benzo[d]imidazol*

En un recipiente de fondo redondo de 200 mL se agregó ácido 4-metil-3-nitrobenzoico (4 g, 22,08 mmol), benceno-1,2-diamina (2,388 g, 22,08 mmol) y DIPEA (7,71 mL, 44,16 mmol) en DMF (27,6 mL) para proporcionar una solución marrón. La solución se enfrió con un baño de agua helada y se agregó HATU (8,82 g, 23,19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La solución se agregó a 500 mL de agua y se agitó durante 0,5h. El filtrado proporcionó un sólido amarillo claro. El sólido se colocó en un recipiente de fondo redondo de 200 mL y se agregó ácido acético (100 mL) para proporcionar una suspensión amarilla. La reacción se calentó hasta 85 °C durante 1h. La reacción se concentró bajo presión reducida y se diluyó con $NaHCO_3$ sat. (100 mL). El filtrado proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,60 (s, 3 H), 7,24 (dd, 2 H), 7,63 (dd, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 8,40 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H).

30b. *5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilanilina*

En un recipiente de fondo redondo de 500 mL se agregó 2-(4-metil-3-nitrofenil)-1H-benzo[d]imidazol (5,0 g, 19,74 mmol) y cloruro de hierro(III) (6,40 g, 1,97 mmol) en MeOH

(200 mL) para proporcionar una suspensión amarilla. La mezcla se calentó hasta 75 °C durante 20 min antes de agregar hidrazina (21,25 mL, 236,91 mmol). La reacción se dejó en agitación a esa temperatura durante 2h. El residuo sólido se filtró y el filtrado se concentró. Se agregó agua (50 mL) y DCM (100 mL) al residuo. La partición, extracción con DCM (2 X 30 mL) y secado (Na_2SO_4) de las capas orgánicas combinadas, seguido de la concentración proporcionó el producto en bruto. Al producto bruto se agregó DCM (100 mL), se agitó durante 0,5h y se filtró lo que proporcionó el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,12 (s, 3 H), 5,07 (s, 2 H), 7,07 (d, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,60 (dd, 1 H), 12,64 (br s, 1 H).

30c. N-[2-metil-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

En un recipiente de fondo redondo de 200 mL se agregó ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi) benzoico (1,540 g, 6,72 mmol) en DCM para proporcionar una suspensión blanca. Se agregó $SOCl_2$ (0,981 mL, 13,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3h. La reacción se concentró al vacío para proporcionar cloruro de 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoilo. Al residuo se agregó piridina (20 mL) y 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilanilina (1,5 g, 6,72 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C durante 1h. Se eliminó la piridina bajo presión reducida y al residuo se agregó $NaHCO_3$ sat. (50 mL) y DCM (30 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 15 mL) y la concentración de las capas orgánicas combinadas proporcionó el producto en bruto. El sólido se disolvió en EtOH caliente (20 mL) y después de enfriar a 4 °C, el precipitado se recogió para proporcionar el compuesto del título (0,894 g, 31% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,85 (td, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). MS (M+H+) = 435.

Ejemplo 31

N-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

31a. *N-(4-carbamoil-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

Se agregó DIPEA (4,69 mL, 26,83 mmol) a ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi) benzoico (2,05 g, 8,94 mmol), 4-amino-3-metilbenzamida (1,410 g, 9,39 mmol) y HATU (3,57 g, 9,39 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 10h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en NaOH 1N. El

precipitado se lavó con agua, seguido de Et_2O, se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título (2,62 g, 81 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,24 (s, 3H). MS (M+H+) = 362.

31b. *Metil 3-metil-4-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)benzoato*

Se agregó DMF-dimetilacetalo (2,72 mL, 20,34 mmol) a N-(4-carbamoil-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (2,45 g, 6,78 mmol) en MeOH (67,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y posteriormente a 45 °C durante 24h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a 1,5 mL y se vertió en 10 mL de salmuera. El precipitado se filtró, se lavó con agua y Et_2O y se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título (2,380 g, 93 %). ^1H NMR (d3-MeOD) δ 8,56 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,15 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). MS (M+H+) = 377.

31c. *Ácido 3-metil-4-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido) benzoico*

Se agregó NaOH (0,426 g, 10,64 mmol)a 3-metil-4-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)benzoato de metilo (2,67 g, 7,09 mmol) en MeOH (79 mL) y agua (19,70 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2,5h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 10,64 mL de HCl 1M y 100 mL de agua y la mezcla se enfrió. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y Et_2O para proporcionar el compuesto del título (2,56 g, 100 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,16 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). MS (M+H+) = 363.

31d. *N-(2-Aminofenil)-3-metil-4-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)benzamida*

Se agregó DMF (1 mL) y DIPEA (0,210 mL, 1,20 mmol) a ácido 3-metil-4-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido) benzoico (0,145 g, 0,40 mmol), HATU (0,160 g, 0,42 mmol) y benceno-1,2-diamina (0,045 g, 0,41 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 15 h. Después de enfriar, se agregaron 1 mL de NaOH 1M y 9 mL de salmuera y la mezcla se enfrió. El precipitado se filtró, se lavó con agua, Et_2O y se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título (0,165 g, 91 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9,83 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,84 (m, 3H), 7,52 (t, 2H), 7,36 (dd, 1H), 716 (m,

3H), 6,96 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,59 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). MS (M+H+) = 453.

31e. *N-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida*

Se calentó N-(2-aminofenil)-3-metil-4-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)benzamida (0,13 g, 0,29 mmol) en AcOH (2,87 mL) hasta 80 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. y el precipitado se filtró, se lavó con agua, Et_2O y se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título (0,077 g, 61,8 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,85 (td, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,28 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). MS (M+H+) = 435.

Ejemplo 32

N-[5-(2,4-dimetil1,3-tiazol-5-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

32a. *N-(5-yodo-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 10 mL se disolvió 5-yodo-2-metilanilina (5,171 g, 22,19 mmol), ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoico, HCl (4,91 g, 18,49 mmol), DIPEA (9,66 mL, 55,47 mmol) y HATU (14,06 g, 36,98 mmol) en NMP (92 mL) para proporcionar una solución anaranjada. La reacción se calentó hasta 70 °C durante 12h, posteriormente la reacción se vertió en NaOH 1M acuoso (400 mL) y el precipitado resultante se eliminó mediante filtrado al vacío. La torta de filtrado se lavó con agua (200 mL), MTBE (100 mL) y se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título (5,52 g, 67%) como un sólido marrón pálido. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,19 (s, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 7,08 (d, 1 H) 7,16 (m, 2 H) 7,29 - 7,43 (m, 1 H) 7,50 (dd, 1 H) 7,55 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,87 (td, 1 H) 7,95 (m, 2 H) 8,61 (d, 1 H) 9,78 (s, 1 H). MS (M+H+) = 445.

32b. N-[5-(2,4-dimetil1,3-tiazol-5-il)-2-metil-fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

Una solución de N-(5-yodo-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (0,45 mmol, 200 mg), 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (250 mg, 0,45 mmol), Cs_2CO_3 (1,8 mmol, 587 mg) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,07 mmol 78 mg) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL) se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 min. Después de que la mezcla de reacción se había enfriado, se agregaron agua (2 mL) y EtOAc (4 mL). La capa acuosa se

726

eliminó utilizando una pipeta. La capa orgánica de la reacción se concentró y el residuo se purificó utilizando ISCO MPLC (5-10% de MeOH/DCM) para proporcionar el producto. El residuo concentrado se acidificó con HCl (2 mL, 4N en dioxano). La concentración al vacío de la solución ácida proporcionó la sal hidrocloruro del compuesto del título (170 mg, 70%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,26 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 5,43 (s, 2 H) 7,13 - 7,28 (m, 3 H) 7,36 (d, 1 H) 7,45 (d, 1 H) 7,59 - 7,71 (m, 1 H) 7,79 (d, 1 H) 8,00 (d, 2 H) 8,08 - 8,29 (m, 1 H) 8,75 (d, 1 H) 9,87 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 430.

Los siguientes Ejemplos 33-37 se prepararon de manera similar al Ejemplo 32 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
33	N-[2-metil-5-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	398,46	399	(d_3-MeOD) 2,30 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 5,45 (s, 2 H) 7,23 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 7,72 (d, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,86 - 7,99 (m, 2 H) 8,03 (m, 2 H) 8,26 (td, 1 H) 8,73 (dd, 1 H)
34	N-[2-metil-5-(2-metilpirazol-3-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	398,46	399	2,29 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 5,44 (s, 2 H) 6,39 (d, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 7,28 - 7,44 (m, 2 H) 7,49 (dd, 2 H) 7,67 (d, 1 H) 7,81 (d, 1 H) 8,01 (m, 2 H) 8,19 (td, 1 H) 8,76 (d, 1 H) 9,90 (s, 1 H)
35	N-[2-metil-5-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	426,52	427	2,16 (s, 3 H) 2,24 (s, 6 H) 3,72 (s, 3 H) 5,40 (s, 3 H) 7,05 (dd, 1 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,30 (d, 1 H) 7,60 (d, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 7,99 (d, 2 H) 8,11 (d, 1 H) 8,72 (d, 1 H) 9,79 (s, 1 H)
36	N-[2-metil-5-[1-(2-metilpropil)pirazol-4-il]fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	440,54	441	0,86 (d, 6 H) 2,04 - 2,18 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 3,92 (d, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 7,14 - 7,28 (m, 3 H) 7,38 (dd, 1 H) 7,50 (d, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,77 - 7,90 (m, 2 H) 8,01 (d, 2 H) 8,13 - 8,27 (m, 2 H) 8,76 (d, 1 H) 9,82 (s, 1 H)

37	N-[2-metil-5-[5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	452,43	453	2,26 (s, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 7,06 - 7,27 (m, 3 H) 7,29 - 7,41 (m, 2 H) 7,55 (d, 1 H) 7,60 - 7,69 (m, 1 H) 7,78 - 7,92 (m, 2 H) 8,00 (d, 2 H) 8,52 - 8,67 (m, 1 H) 9,89 (s, 1 H) 14,03 (d, 1 H)

Ejemplo 38

N-(2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

38a. *N-(5-(2-acetilhidrazinacarbonil)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

A una solución de ácido 4-metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)benzoico (560mg, 1,55 mmol), acetohidrazida (229 mg, 3,09 mmol) y DIPEA (1080 µl, 6,18 mmol) en DMF (5,15 mL) se agregó HATU (1175 mg, 3,09 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó utilizando ISCO MPLC (0-10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (647 mg, 99%). MS ($M+H^+$) = 419.

38b. *N-(2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

A una solución de N-(5-(2-acetilhidrazinacarbonil)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (550mg, 1,31 mmol), PPh_3 (1034 mg, 3,94 mmol) y DIPEA (918 µl, 5,26 mmol) en MeCN (11 mL) se agregó percloroetano (622 mg, 2,63 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó utilizando ISCO MPLC (EtOAc a 10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 34%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,33 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 5,30 (s, 2 H) 7,18 (d, 2 H) 7,37 (ddd, 4,85, 1 H) 7,52 (dd, 2 H) 7,75 (dd, 1 H) 7,86 (td, 1 H) 7,91 - 8,20 (m, 3 H) 8,51 - 8,73 (m, 1 H) 9,90 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 401.

Ejemplo 39

N-(5-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

39a. *4-Metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)benzoato de metilo*

A una solución de ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoico (1,0 g, 4,36 mmol), 3-amino-4-metilbenzoato de metilo (0,735 g, 4,45 mmol) y HATU (1,742 g, 4,58 mmol) en DMF se

agregó DIPEA (2,286 mL, 13,09 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se vertió en NaOH 1M (100 mL). El precipitado se filtró, se lavó con agua seguido de Et_2O para proporcionar un sólido blanco. El sólido se secó bajo succión para proporcionar el compuesto del título (38,2 %) como el monohidrato.

39b. *Ácido 4-metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)benzoico*

Se disolvieron 4-metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)benzoato de metilo (627 mg, 1,67 mmol) y NaOH (133 mg, 3,33 mmol) en MeOH (12,5 mL) y agua (4,17 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 20h y posteriormente a 50 °C durante 1,5h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó HCl 1M (3,3 mL) y el precipitado se filtró, se lavó con agua y Et_2O para proporcionar el compuesto del título (99 %) como un sólido blanco.

39c. *N-(5-(4,5-Dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

Una solución de N-(2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (100 mg, 0,25 mmol) en $MeNH_2$/ EtOH (30% p.) se calentó en un microondas durante 7h a 130 °C. La reacción se concentró al vacío y se purificó utilizando ISCO MPLC (0-40% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 26%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,31 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 7,17 (m, 2 H) 7,37 (ddd, 4,85, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 2 H) 7,54 (d, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,86 (td, 1 H) 7,98 (m, 2 H) 8,60 (d, 1 H) 9,88 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 414.

Ejemplo 40

N-(2-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

40a. *N-(5-ciano-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

Una solución de hidrocloruro de cloruro de 4-(piridin-2-ilmetoxi) benzoilo (644 mg, 2,60 mmol) y 3-amino-4-metilbenzonitrilo (515 mg, 3,90 mmol) en piridina se agitó durante 16h. La concentración de la mezcla de reacción bajo presión reducida proporcionó un residuo bruto, que se purificó utilizando ISCO MPLC (40-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS ($M+H^+$) = 344.

40b. *N-(5-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

Una suspensión de N-(5-ciano-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (170 mg, 0,5 mmol), hidrocloruro de hidroxilamina (37,8 mg, 0,54 mmol) y $NaHCO_3$ (40,3 mg, 0,43 mmol) en MeOH (0,5 mL) se calentó en un microondas a 70 °C durante 1h. Se formó un precipitado, que se recogió y se lavó con MeOH y agua para proporcionar el compuesto del título. MS ($M+H^+$) = 377.

40c. *N-(2-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

Una solución de N-(5-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (160 mg, 0,43 mmol) y anhidruro acético (347 mg, 3,47 mmol) en 1,4-dioxano (1,4 mL) se calentó en un microondas a 150 °C durante 1h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Gilson HPLC (10-70% de MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 41%). ^1H NMR (d_3-MeOD) δ 2,38 (s, 4 H) 2,66 (s, 3 H) 5,31 (s, 2 H) 7,11 - 7,26 (m, 2 H) 7,37 - 7,50 (m, 2 H) 7,66 (d, 1 H) 7,83 - 7,95 (m, 2 H) 7,97 - 8,09 (m, 3 H) 8,52 - 8,62 (m, 1 H). MS ($M+H^+$) = 401.

Ejemplo 41

N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(3-metoxibenciloxi)benzamida

41a. *Metil 4-(3-metoxibenciloxi)benzoato*

En un recipiente de fondo redondo de 250 mL se agregó 4-hidroxibenzoato de metilo (2,0 g, 13,15 mmol), 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (2,64 g, 13,15 mmol) y K_2CO_3 (4,54 g, 32,86 mmol) en MeCN (50 mL) para proporcionar una suspensión blanca. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró y concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,5 g, 98% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3,76 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 6,91 (m, 1 H), 7,02 (m, 2 H), 7,12 (d, 2 H), 7,31 (t, 1 H), 7,92 (d, 2 H).

41b. *Ácido 4-(3-metoxibenciloxi)benzoico*

En un recipiente de fondo redondo de 500 mL se agregó 4-(3-metoxibenciloxi)benzoato de metilo (3,50 g, 12,85 mmol) y LiOH (1,539 g, 64,27 mmol) en EtOH (200 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La reacción se calentó hasta 60 °C durante 2h. Después de enfriar a temperatura ambiente y concentrarse bajo presión reducida, se agregó agua (100 mL). Se ajustó el pH a 2 utilizando HCl ac. (6 N) y en ese

momento se observó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,76 (s, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 6,90 (m, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 7,09 (d, 2 H), 7,31 (t, 1 H), 7,89 (d, 2 H), 12,64 (s, 1 H).

41c. *Ácido 3-(4-(3-metoxibenciloxi)benzamido)-4-metilfenilborónico*

En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se disolvió ácido 4-(3-metoxibenciloxi) benzoico (0,47 g, 1,82 mmol), ácido 3-amino-4-metilfenilborónico (0,288 g, 1,91 mmol) y DIPEA (0,795 mL, 4,55 mmol) en DMF (2 mL) para proporcionar una solución marrón. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó HATU (0,727 g, 1,91 mmol). Después de calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, esta se agitó durante 3h adicionales. Se agregó agua (50 mL) y el filtrado proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón. MS ($M+H^+$) = 392.

41d. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(3-metoxibenciloxi)benzamida*

En un recipiente de 10 mL se agregó 2-bromo-1H-imidazol (0,085 g, 0,58 mmol), ácido 3-(4-(3-metoxibenciloxi)benzamido)-4-metilfenilborónico (0,15 g, 0,38 mmol) y K_2CO_3 (0,094 g, 0,96 mmol) en dioxano (4 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 mL). Se insufló nitrógeno durante 20 min y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,044 g, 0,04 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 2,5h. Después de concentrarse bajo presión reducida el producto bruto se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, 16% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,24 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 5,19 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,05 (br s, 2 H), 7,15 (d, 3 H), 7,32 (m, 2 H), 7,59 (br s, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 9,84 (s, 1 H), 12,59 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 414.

Los siguientes Ejemplos 42-57 se prepararon de manera similar al Ejemplo 41 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
42	4-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-N-[5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-2-metil-fenil]benzamida	471,55	472	2,10 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,75 (s, 6 H), 5,15 (s, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 6,63 (d, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 7,34 (m, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 9,80 (s, 1 H)
43	4-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-N-[2-metil-5-(4-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]benzamida	457,53	458	2,34 (s, 6 H), 3,75 (s, 6 H), 5,16 (s, 2 H), 6,47 (m, 1 H), 6,63 (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 8,02 (m, 3 H), 9,95 (s, 1 H), 14,50 (s, 2 H)
44	4-[(2-cianofenil)metoxi]-N-[2-metil-5-(4-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]benzamida	422,49	423	2,35 (s, 6 H), 5,36 (s, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,78 (d, 2 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,06 (m, 3 H), 10,02 (s, 1 H), 14,58 (s, 1 H)
45	4-[(2-cianofenil)metoxi]-N-[5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-2-metil-fenil]benzamida	436,51	437	2,32 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,61 (dt, 3 H), 7,78 (d, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 10,02 (s, 1 H), 14,56 (s, 1 H)

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
46	4-[(2-cianofenil)metoxi]-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]benzamida	408,46	409	2,35 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,60 (m, 2 H), 7,78 (m, 4 H), 7,85 (m, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H), 14,64 (s, 1 H)
47	4-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]benzamida	443,5	444	2,34 (s, 3 H), 3,75 (s, 6 H), 5,16 (s, 2 H), 6,47 (s, 1 H), 6,63 (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,79 (s, 2 H), 7,86 (dd, 1 H), 8,00 (d, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H), 14,70 (s, 1 H)
48	4-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-N-[5-(1,5-dimetilimidazol-2-il)-2-metil-fenil]benzamida	471,55	472	2,36 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,60 (m, 3 H), 7,79 (m, 3 H), 7,95 (d, 1 H), 8,02 (d, 2 H), 10,00 (s, 1 H), 14,48 (s, 1 H)
49	4-[(2-cianofenil)metoxi]-N-[5-(1,5-dimetilimidazol-2-il)-2-metil-fenil]benzamida	436,51	437	2,34 (s, 3 H), 3,75 (s, 6 H), 5,16 (s, 2 H), 6,47 (s, 1 H), 6,63 (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,79 (s, 2 H), 7,86 (dd, 1 H), 8,00 (d, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H), 14,70 (s, 1 H)
50	4-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-N-[2-metil-5-(1-metilimidazol-2-il)fenil]benzamida	457,53	458	2,37 (s, 3 H), 3,75 (s, 6 H), 3,89 (s, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 6,63 (d, 2 H), 7,15 (d, 2 H), 7,58 (s, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,85 (m, 2 H), 7,99 (d, 2 H), 9,97 (s, 1 H)

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
51	4-[(2-cianofenil)metoxi]-N-[2-metil-5-(1-metilimidazol-2-il)fenil]benzamida	422,49	423	2,38 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,61 (m, 3 H), 7,79 (m, 3 H), 7,85 (m, 2 H), 7,95 (d, 1 H), 8,02 (d, 2 H), 10,00 (s, 1 H)
52	4-[(2-cianofenil)metoxi]-N-[2-metil-5-(3-metilimidazol-4-il)fenil]benzamida	422,49	422	2,33 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,40 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,78 (m, 2 H), 7,88 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,01 (d, 2 H), 9,19 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H)
53	4-[(2-cianofenil)metoxi]-N-[2-metil-5-(1-metilimidazol-4-il)fenil]benzamida	422,49	423	2,29 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,78 (d, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H)
54	4-[(2-cianofenil)metoxi]-N-[2-metil-5-(5-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]benzamida	422,49	423	2,31 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,21 (s, 2 H), 7,44 (m, 2 H), 7,61 (ddd, 4,33, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,78 (d, 2 H), 7,95 (d, 1 H), 8,02 (d, 2 H), 9,11 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H), 14,55 (s, 1 H)
55	4-[(2-cianofenil)metoxi]-N-[5-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-2-metil-fenil]benzamida	436,51	436	2,33 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,78 (m, 2 H), 7,95 (d, 1 H), 8,01 (d, 2 H), 9,91 (s, 1 H)

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
56	4-[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metoxi]-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]benzamida	444,49	445	2,25 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 5,20 (s, 2 H), 7,16 (m, 5 H), 7,33 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 8,24 (d, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 12,47 (br s, 1 H)
57	4-[(6-cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metoxi]-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]benzamida	461,90	462	2,33 (s, 3 H), 5,14 (s, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 7,19 (m, 6 H), 7,52 (d, 1 H), 7,65 (s, 2 H), 7,85 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 9,96 (s, 1 H)

Ejemplo 58

N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(benciloxi)benzamida

El Ejemplo 58 se puede preparar de manera similar al Ejemplo 41 o utilizando el Método que se describe a continuación:

58a. *4-(Benciloxi)-N-(5-(hidroximetil)-2-metilfenil)benzamida*

A una mezcla de ácido 4-(benciloxi)benzoico (26 g, 113,91 mmol) y (3-amino-4-metilfenil)metanol (15,63 g, 113,91 mmol), HATU (52,0 g, 136,70 mmol) en DMF (250 mL) se agregó DIPEA (39,8 mL, 227,83 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Se agregó agua (~1L) a la mezcla y el precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó, se lavó con Et_2O (2 x) y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (38,0 g, 96 %). MS ($M+H^+$) = 348.

58b. *4-(Benciloxi)-N-(5-formil-2-metilfenil)benzamida*

Una solución de dicloruro de oxalilo (21,52 g, 169,54 mmol) en 200 mL de DCM anhidro se enfrió a -78°C, se agregó por goteo DMSO (26,5 g, 339,08 mmol) a la mezcla, la mezcla se agitó durante 15 min y se agregó una suspensión de 4-(benciloxi)-N-(5-(hidroximetil)-2-metilfenil)benzamida (38 g, 109,38 mmol) en 300mL de DCM durante 40 min. Después de 1h a -78°C, se agregó TEA (73,2 mL, 525,03 mmol) y la mezcla de reacción

se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1,5h. Se agregó 400 mL de $NaHCO_3$ sat. a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se lavaron con DCM y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante ISCO MPLC (40-55% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (15,90 g, 42,1 %). MS ($M+H^+$) = 346.

58c. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(benciloxi)benzamida*

A una suspensión de 4-(benciloxi)-N-(5-formil-2-metilfenil)benzamida (15,9 g, 46,03 mmol) en MeOH (400 mL) se agregó NH_4OH (27,2 mL, 230,17 mmol) a 0°C seguido por la adición de oxalaldehído (52,8 mL, 460,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se agregó otra porción de NH_4OH (27,2 mL, 230,17 mmol) y oxalaldehído (52,8 mL, 460,35 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se agregó a la mezcla una porción final de NH_4OH (27,2 mL, 230,17 mmol) y oxalaldehído (52,8 mL, 460,35 mmol) de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se agregó agua (~1,5 L) a la mezcla y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó, se lavó con Et_2O y se secó para proporcionar un sólido gris como el producto bruto (17,60 g), que se purificó mediante ISCO MPLC (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12 g, 68%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,24 (s, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 7,01 (br s, 1 H), 7,15 (m, 3 H), 7,37 (m, 4 H), 7,49 (m, 2 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 9,85 (s, 1 H), 12,49 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 384.

Ejemplo 59

4-[(4-Fluorofenil)metoxi]-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]benzamida

59a. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-hidroxibenzamida*

En un recipiente a presión de 500 mL se agregó N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(benciloxi)benzamida (2,77 g, 7,22 mmol) en MeOH (100 mL) para proporcionar una suspensión blanca. Se insufló gas nitrógeno durante 20 min y se agregó Pd/C (0,384 g, 10%). El recipiente se purgó con hidrógeno tres veces y se agitó bajo hidrógeno a 55 psi durante 12h. Después de purgar el recipiente con nitrógeno, la suspensión se filtró y la torta de filtrado se lavó con MeOH (3 X 15 mL) y EtOAc (2 X 15 mL). Los filtrados orgánicos combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 85% de rendimiento). ^1H NMR

(DMSO-d_6) δ 2,23 (s, 3 H), 6,87 (d, 2 H), 7,00 (br s, 1 H), 7,20 (br s, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 7,88 (m, 3 H), 9,72 (s, 1 H), 10,15 (br s, 1 H), 12,44 (br s, 1 H).

59b. *4-[(4-Fluorofenil)metoxi]-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]benzamida*

En un recipiente de 10 mL se agregó N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-hidroxibenzamida (0,09 g, 0,31 mmol), K_2CO_3 (0,17 g, 1,23 mmol) y cloruro de 4-fluorobencilo (0,074 g, 0,34 mmol) en NMP (1,0 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La reacción se calentó hasta 160 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar un residuo sólido. Al residuo se agregó MeOH (0,5 mL) y HCl en Et_2O (1,5 mL, 2 M). La concentración proporcionó el compuesto del título como la sal HCl (0,033 g, 27% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,34 (s, 3 H), 5,20 (s, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 7,25 (t, 2 H), 7,56 (m, 3 H), 7,78 (s, 2 H),7,89 (dd, 1 H), 8,01 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 14,74 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 402.

Los siguientes Ejemplos 60-64 se prepararon de manera similar al Ejemplo 59 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	**Nombre**	**MW**	**MS ($M+H^+$)**	**^{1}H NMR (δ ppm)**
60	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-{[4-(metilsulfonil)bencil]oxi}benzamida	461,54	462	2,34 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,76 (m, 4 H), 7,86 (dd, 1 H), 8,00 (dd, 4 H), 8,10 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 14,68 (br s, 1 H)
61	4-[(3-cianobencil)oxi]-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]benzamida	408,46	409	2,34 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 7,20 (m, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,85 (m, 5 H), 7,97 (s, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H), 14,72 (br s, 1 H)

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
62	4-{[4-(hidroximetil)bencil]oxi}-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]benzamida	413,48	414	2,34 (s, 3 H), 4,51 (s, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,43 (m, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,78 (s, 2 H), 7,86 (dd, 1 H), 8,00 (m, 2 H), 8,10 (d, 1 H), 9,96 (s, 1 H), 14,70 (br s, 1 H)
63	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-[(2-metoxibencil)oxi]benzamida	413,48	414	2,34 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 6,98 (t, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 7,37 (td, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,80 (s, 2 H), 7,89 (m, 1 H), 8,01 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H), 14,77 (br s, 1 H)
64	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}benzamida	451,45	452	2,27 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 6,82 (d, 2 H), 6,86 (br s, 1 H), 7,19 (br s, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,64 (m, 4 H), 7,86 (br s, 3 H), 9,18 (br s, 1 H), 14,25 (br s, 1 H)

Ejemplo 65

N-(2-Metil-5-fenil-fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

A un recipiente que contenía 4-metilbifenil-3-amina (0,70 mmol), dioxano (3 mL) y DIPEA (0,30 mL, 1,68 mmol), se agregó 1,83 M de una solución de hidrocloruro de cloruro de 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoilo (0,56 mmol) en DMF. La reacción se agitó durante 12h a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 60 °C durante 4h, se vertió en NaOH 1M (5 mL) y se agregó DCM (2 mL). Las fases se separaron utilizando cartuchos de separación de fase SPE y la capa orgánica se diluyó a un volumen total de 5 mL de DCM y se incubó con 3 eq. de resina de MP-isocianato durante 18h. La resina se eliminó mediante filtrado y se enjuagó con 2 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad. El aceite resultante se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 2%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,65 (d, 1 H) 8,26 (d, 1 H) 7,90 (m, 2 H) 7,80 (td, 1 H) 7,55 - 7,71 (m, 4 H) 7,41 - 7,45 (m, 2 H) 7,28 - 7,40 (m, 4 H) 7,12 (m, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 2,39 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 395.

Ejemplo 66

N-[5-(1,4-Dimetil-1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-{[3-(2-morfolin-4-iletoxi)bencil]oxi}benzamida

66a. *4-(3-(2-Morfolinoetoxi)benciloxi)benzoato de metilo*

En un recipiente de fondo redondo de 50 mL se agregó (3-(2-morfolinoetoxi)fenil)metanol (0,873 g, 3,68 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0,701 g, 3,68 mmol) en DCM (10 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó a la mezcla TEA (1,026 mL, 7,36 mmol) y DMAP (catalítica). Luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Se agregó NH_4Cl sat. (20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y concentraron al vacío para proporcionar 4-(2-(3-(clorometil)fenoxi)etil)morfolina. A un recipiente de fondo redondo de 50 mL se agregó 4-(2-(3-(clorometil)fenoxi)etil)morfolina (0,767 g, 3,0 mmol) y 4-hidroxibenzoato de metilo (0,456 g, 3,0 mmol) en MeCN (25 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó K_2CO_3 (1,05 g, 7,5 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 4h. Luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y concentraron para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante ISCO MPLC (10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,69 (br s, 4 H), 2,91 (br s, 2 H), 3,82 (br s, 4 H), 3,90 (m, 3 H), 4,21 (br s, 2 H), 5,11 (s, 2H), 6,89 (dd, 1 H), 7,01 (m, 4 H), 7,32 (t, 1 H), 8,01 (m, 2 H).

66b. *Hidrocloruro de ácido 4-(3-(2-morfolinoetoxi)benciloxi)benzoico*

En un recipiente de fondo redondo de 50 mL se agregó 4-(3-(2-morfolinoetoxi)benciloxi)benzoato de metilo (0,297 g, 0,8 mmol) y LiOH (0,096 g, 4,0 mmol) en MeOH (10 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La reacción se agitó a 65 °C durante 3h. Se concentró bajo presión reducida y se agregó agua (5 mL). Se agregó HCl 1N para ajustar el pH a 1 y el precipitado se recogió para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,20 (d, 2 H), 3,56 (br s, 4 H), 3,77 (br s, 2 H), 3,95 (br s, 2 H), 4,41 (br s, 2 H), 5,18 (s, 2H), 7,00 (br s, 1 H), 7,10 (d, 4 H), 7,36 (t, 1 H), 7,90 (d, 2 H), 12,67 (br s, 1 H).

66c. *N-(5-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(3-(2-morfolinoetoxi)benciloxi)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 50 mL se disolvió hidrocloruro de ácido 4-(3-(2-morfolinoetoxi)benciloxi)benzoico (0,14 g, 0,36 mmol) en $SOCl_2$ (1 mL) para proporcionar una solución incolora. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h y se eliminó $SOCl_2$ bajo presión reducida para proporcionar cloruro de 4-{[3-(2-morfolin-4-iletoxi)bencil]oxi}benzoilo. Se agregó piridina (5 mL) y 5-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (0,072 g, 0,36 mmol) a un recipiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y la solución se concentró bajo presión reducida. Se agregaron DCM (5 mL) y $NaHCO_3$ sat.(10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y concentraron para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante ISCO MPLC (10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 12%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) □ 2,11 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,50 (br s, 4 H), 2,69 (s, 2 H), 3,57 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 4,10 (t, 5,19 (s, 2 H), 6,93 (s, 2 H), 7,05 (s, 2 H), 7,14 (m, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,97 (m, 2 H), 9,80(s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 541.

Ejemplo 67

N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2,4-dimetilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

67a. *N-(5-bromo-2,4-dimetilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi))benzamida*

En un recipiente de fondo redondo se colocó 5-bromo-2,4-dimetilanilina (5 g, 25 mmol), ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoico (6,3 g, 26,5 mmol) y DIPEA (8,9 mL, 50 mmol) en DMF (50 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de agua-hielo y se agregó HATU (11,5 g, 30 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó agua (200 mL) a la solución de reacción. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (4 g, 41% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,14 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 5,26 (s, 2 H), 7,13 (d, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,52 (t, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,82 (m, 1 H), 7,92 (d, 2 H), 8,57 (m, 1 H).

67b. *N-(2,4-Dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo se agregó N-(5-bromo-2,4-dimetilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (4g, 9,73mmol), bis(pinacolato)diboron (2,96 g,11,6mmol) y KOAc (2,86 g, 29,2 mmol) en dioxano (50 mL) para proporcionar una suspensión. Se agregó a la mezcla $PdCl_2$(dppf) (400 mg). La reacción se agitó a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se agregó agua (80 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante ISCO MPLC (1% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 51,7% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,26 (s, 12 H), 2,15 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,81 (m, 1 H), 7,94 (m, 2 H), 8,58 (m, 1 H), 9,71 (s, 1 H).

67c. *N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2,4-dimetilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de 10 mL se agregó N-(2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (0,25 g, 0,55 mmol), 2-bromo-1H-imidazol (0,120 g, 0,82 mmol) y Cs_2CO_3 (0,444 g, 1,36 mmol) en dioxano (5 mL) para proporcionar una suspensión marrón. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 mL). Se insufló nitrógeno durante 20 min y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,063 g, 0,05 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 4h bajo condiciones de microondas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/0,1% de TFA en agua). Al producto purificado se agregó HCl en Et_2O (0,5 mL, 1 mmol). La mezcla se concentró al vacío para proporcionar la sal HCl del compuesto del título (10 mg, 4,2%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,31 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 7,18 (d, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,45 (br s, 1 H), 7,61 (s,2 H), 7,84 (s, 2 H), 7,96 (m, 3 H), 8,63 (d, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 14,54 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 399.

Los siguientes Ejemplos 68-73 se prepararon de manera similar al Ejemplo 67 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	**Nombre**	**MW**	**MS ($M+H^+$)**	**^{1}H NMR (δ ppm)**
68	N-[5-(1H-bencimidazol-2-il)-2,4-dimetilfenil]-4-(piridin-2-	448,52	449	2,35 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H),

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
	ilmetoxi)benzamida			7,87 (m, 2 H), 8,01 (m, 3 H), 8,68 (d, 1 H), 9,99 (s, 1 H)
69	N-[5-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-2,4-dimetilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	426,52	427	2,18 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 7,18 (d, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,98 (d, 3 H), 8,66 (d, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 14,47 (br s, 1 H)
70	N-[5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	426,52	427	2,16 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,62 (m, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 7,17 (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,47 (m, 1 H), 7,63 (m, 2 H), 7,97 (m, 3 H), 8,65 (d, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 14,38 (br s, 1 H)
71	N-[2,4-dimetil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	412,49	413	2,26 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 7,18 (d, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,02 (m, 3 H), 8,69 (d, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H)
72	N-[5-(1H-imidazol-4-il)-2,4-dimetilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	398,46	399	2,26 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,97 (m, 3 H), 8,65 (d, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 14,67 (br s, 1 H)
73	N-(5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-2,4-dimetilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	426,51	427	2,26 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,90 (td, 1 H), 7,97 (m, 2 H), 8,62 (d, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 14,24 (br s, 1 H)

242

Ejemplo 74

N-[4-cloro-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

74a. *1-bromo-2-cloro-4-metil-5-nitrobenceno*

En un recipiente de fondo redondo de 50 mL se colocó 1-bromo-2-cloro-4-metilbenceno (2 g, 9,7 mmol) y H_2SO_4 concentrado (6,5 mL). La mezcla se enfrió a –20 °C y se agregó lentamente HNO_3 (1,5mL) durante 5 min. Se agregó agua helada (15 g) y HNO_3 a la mezcla de reacción. Después de dejar calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL). Después de secarse (Na_2SO_4) las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el producto bruto se purificó mediante ISCO MPLC (éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g) en 62% de rendimiento. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,56 (s, 3 H), 7,44 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H).

74b. *5-Bromo-4-cloro-2-metilanilina*

En un recipiente de fondo redondo de 200 mL se colocó 1-bromo-2-cloro-4-metil-5-nitrobenceno (4 g, 16 mmol) y $FeCl_3$ en gel de sílice (5%, 11,2 g) en MeOH (50 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 15 min, se agregó lentamente monohidrato de hidrazina (8,8 mL, 192 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,4 g) en 95% de rendimiento. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,98 (s, 3 H), 6,90 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H).

74c. *N-(5-bromo-4-cloro-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 100-mL se disolvió ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoico (800 mg, 4 mmol) en $SOCl_2$ (6 mL). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío para proporcionar cloruro de 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoilo. El producto bruto se disolvió en DCM (10 mL) seguido por la adición de 5-bromo-4-cloro-2-metilanilina (500 mg, 2,27 mmol), piridina (5 mL) y TEA (10 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2h. La mezcla se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante ISCO MPLC (20-33% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (270 mg) en 28% de rendimiento. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,05 (s, 3 H), 2,25 (s, 2 H), 7,13 (m, 2 H), 7,34 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,92 (m, 2 H), 8,58 (m, 1 H), 9,81 (s, 1 H).

74d. *N-(4-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de 10 mL se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,441 g, 1,74 mmol), N-(5-bromo-4-cloro-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (0,5 g, 1,16 mmol) y KOAc (0,341 g, 3,47 mmol) en dioxano (80 mL) para proporcionar una suspensión incolora. Se insufló nitrógeno durante 20 min y se agregó $Pd(PPh_3)_4$(0,134 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a 115 °C en un microondas durante 5h. Después de concentrarse bajo presión reducida, el producto bruto se purificó mediante ISCO MPLC (0-5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,07 (s, 6 H), 1,16 (s, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 5,28 (s, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,96 (m, 2 H), 8,60 (d, 1 H), 9,82 (s, 1 H).

74e. *N-[4-cloro-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de 10 mL se agregó N-(4-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (0,15 g, 0,31 mmol), 2-bromo-1-metil-1H-imidazol (0,076 g, 0,47 mmol) y KOAc (0,077 g, 0,78 mmol) en dioxano (3,0 mL) para proporcionar una suspensión marrón. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,0 mL). Se insufló nitrógeno durante 20 min y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,036 g, 0,03 mmol). La reacción se calentó utilizando un microondas a 130 °C durante 2h. Después de concentrarse al vacío, el residuo se diluyó con MeOH (0,5 mL) y DMSO (0,5 mL). La solución se filtró y se purificó mediante Gilson HPLC (5-80% de MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, 14% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,38 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 7,46 (m, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,95 (m, 6 H), 8,65 (d, 1 H), 10,04 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 433.

Los siguientes Ejemplos 75-77 se prepararon de manera similar al Ejemplo 83 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
75	N-[4-cloro-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	432,91	433	2,31 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 7,44 -7,52 (m, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,94 - 8,04 (m, 3 H), 8,12 (s, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H)
76	N-[4-cloro-5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	418,88	419	2,37 (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,43 - 7,51 (m, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,86 - 7,91 (m, 3 H), 7,93 - 8,04 (m, 3 H), 8,66 (d, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 14,85 (br s, 2 H)
77	N-[4-cloro-5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-2-metilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	446,94	447	2,30 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 7,47 (m, 1 H), 7,63 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,97 (m, 3 H), 8,07 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 9,98 (s, 1 H)

Ejemplo 78

N-{5-[5-(Hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-2-metilfenil}-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

78a. *N-(5-(5-Formil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de 10 mL se agregó ácido 4-metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)fenilborónico (0,5 g, 1,38 mmol) , 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (0,326 g, 1,73 mmol) y K_2CO_3 (0,477 g, 3,45 mmol) en dioxano (3 mL) para proporcionar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,0mL). Se insufló gas nitrógeno durante 20 min y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,160 g, 0,14 mmol). La reacción se calentó en un horno de microondas a 130 °C durante 2,5h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se combinó con MeOH (10 mL) y gel de sílice (2 g). El solvente se eliminó

al vacío y el sólido se purificó mediante ISCO MPLC (0-8% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título. MS ($M+H^+$) = 427.

78b. *N-{5-[5-(Hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-2-metilfenil}-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 20 mL se disolvió N-(5-(5-formil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (0,10 g, 0,23 mmol) en MeOH (2,0 mL) para proporcionar una solución incolora. La solución se enfrió con un baño de agua helada y se enfrió a 0 °C. Se agregó $NaBH_4$ (8,87 mg, 0,23 mmol) a la solución. La reacción se agitó a 0 °C durante 2h. Se agregó agua (0,5 mL) a la solución. Después de agitarse durante 0,5h y concentrarse al vacío, el residuo se diluyó con MeOH (1 mL). La solución se filtró y se purificó mediante Gilson HPLC (5-80% de MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título (0,057 g, 57% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,31 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,63 (s, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 7,47 (m, 3 H), 7,68 (m, 2 H), 8,01 (m, 3 H), 8,67 (m, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 9,97 (s, 1 H); MS ($M+H^+$) = 429.

El siguiente Ejemplo 79 se preparó de manera similar al Ejemplo 78 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
79	N-(5-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)-2,4-dimetilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	442,51	443	2,21 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,44 (s, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 7,17 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,95 (m, 3 H), 8,64 (d, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 14,72 (br s, 1 H)

Ejemplo 80

N-(2-Metil-5-{1-metil-5-[(metilamino)metil]-1H-imidazol-4-il}fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

A una mezcla de metanamina (0,32 mL, 2M en MeOH), (N-(5-(5-formil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (0,18 g, 0,42 mmol) en MeOH (2 mL) y ácido acético (0,048 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,313 g, 1,48

mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrarse al vacío, el producto bruto se purificó utilizando Gilson HPLC (MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título (0,091 g, 49% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,34 (s, 3 H), 2,55 (br s, 3 H), 4,10 (s, 3 H), 4,47 (br s, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,50 (m, 2 H), 7,61 (m, 1 H), 7,77 (m, 2 H), 8,10 (m, 3 H), 8,73 (d, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 9,80 (br s, 2 H), 10,13 (s, 1 H); MS ($M+H^+$) = 442.

Ejemplo 81

N-[2-Metil-5-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

81a. *N-(5-Ciano-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 250 mL se disolvió hidrocloruro del ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoico (6,0 g, 22,58 mmol) en DCM (25 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó $SOCl_2$ (8,24 mL, 112,91 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La evaporación al vacío cloruro de 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoilo, que se diluyó con piridina (25 mL). A la mezcla de reacción se agregó 3-amino-4-metilbenzonitrilo (2,98 g, 22,58 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrarse al vacío, el residuo sólido se diluyó con $NaHCO_3$ sat.(50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5h. La mezcla se filtró y el sólido se trituró con MeOH (50 mL) durante 0,5h. El filtrado proporcionó el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,33 (s, 3 H), 5,45 (s, 2 H), 7,21 (m, 2 H), 7,49 (d, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 7,83 (m, 2 H), 8,01 (m, 2 H), 8,22 (m, 1 H), 8,77 (d, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

81b. *N-(5-Carbamimidoil-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

A un recipiente de fondo redondo de 100 mL se agregó NH_4Cl (2,337 g, 43,68 mmol) en tolueno (100 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo trimetilaluminio (21,84 mL, 2 M en tolueno). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Se agregó N-(5-ciano-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (3,0 g, 8,74 mmol) y la reacción se calentó hasta 108 °C durante 20h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en gel de sílice (20 g) y cloroformo (40 mL). La mezcla se agitó durante 10 min y se filtró. La torta de filtrado se lavó con MeOH (100 mL). El

filtrado se concentró y se agregó DCM (100 mL) al residuo. El filtrado proporcionó un precipitado blanco que se purificó mediante ISCO MPLC (20% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,34 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 7,18 (m, 2 H), 7,37 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,86 (m, 2 H), 8,00 (m, 2 H), 8,60 (d, 1 H), 9,05 (s, 2 H), 9,33 (s, 2 H), 10,00 (s, 1 H). MS (M–H$^+$) = 359.

81c. *N-[2-Metil-5-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de 20 mL se disolvió $KHCO_3$ (0,050 g, 0,50 mmol) en agua (0,500 mL) para proporcionar una solución incolora. La mezcla de reacción se diluyó con THF (2,0 mL). A la solución se agregó hidrocloruro de N-(5-carbamimidoil-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (0,1 g, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C durante 5 min y se agregó lentamente 2-bromo-1-feniletanona (0,050 g, 0,25 mmol) en THF (1 mL) durante 5 min a 75 °C. La reacción se agitó a 75 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante Gilson HPLC (5-85% de MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, 16% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,27 (br s, 3 H), 5,30 (br s, 2 H), 7,18 (d, 3 H), 7,38 (br s, 4 H), 7,56 (d, 1 H), 7,75 (br s, 1 H), 7,86 (d, 4 H), 8,02 (d, 3 H), 8,61 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 12,63 (br s, 1 H). MS (M+H$^+$) = 461.

Los siguientes Ejemplos 82-87 se prepararon de manera similar al Ejemplo 81 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS (M+H$^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
82	N-{2-metil-5-[4-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	467,55	468	2,30 (s, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 8,06 (m, 5 H), 8,70 (d, 1 H), 9,96 (s, 1 H)
83	N-{2-metil-5-[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	529,64	530	1,98 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 3,30 (m, 4 H), 5,42 (s, 2 H), 6,66 (d, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,60 (m, 2 H), 7,77 (d, 3 H), 8,04 (m, 4 H), 8,15 (m, 2 H), 8,74 (d, 1 H), 10,08 (s, 1 H), 14,41 (br s, 1 H), 14,88 (

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
				br s, 1 H)
84	N-[2-metil-5-(4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	461,52	462	2,27 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 7,18 (d, 2 H), 7,39 (m, 3 H), 7,55 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,87 (m, 2 H), 8,01 (m, 3 H), 8,18 (d, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 9,06 (d, 1 H), 9,90 (s, 1 H)
85	N-[5-(4-etil-1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	412,49	413	1,19 (t, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,50 (m, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,80 (m, 1 H), 7,17 (d, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,86 (m, 2 H), 7,99 (d, 2 H), 8,60 (d, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 12,14 (br s, 1 H)
86	N-[5-(4-terc-butil-1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	440,54	441	1,25 (s, 9 H), 2,23 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,86 (m, 2 H), 7,99 (m, 2 H), 8,60 (d, 1 H), 9,87 (br s, 1 H), 12,09 (br s, 1 H)
87	N-[5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	424,50	425	0,86 (m, 2 H), 1,02 (m, 2 H), 2,00 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,53 (m, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,89 (dd, 1 H), 8,03 (d, 3 H), 8,09 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 10,01 (s, 1 H), 14,58 (br s, 2 H)

Ejemplo 88

N-{5-[4-(Hidroximetil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilfenil}-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

En un recipiente de 10 mL se agregó hidrocloruro de N-(5-carbamimidoil-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (0,15 g, 0,38 mmol), dihidroxiacetona (0,170 g, 1,89 mmol) y NH_4OH (2 mL) para proporcionar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se diluyó con THF (2 mL) y la mezcla se tornó transparente. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 1,5h. Después de eliminar del solventes bajo presión reducida, el producto bruto se purificó mediante Gilson HPLC (5-75% de MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título (0,072 g, 46% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,34 (s, 3 H), 4,57 (s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 7,90 (d, 1 H), 8,01 (m, 3 H), 8,15 (s, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 10,01 (s, 1 H), 14,72 (m, 2 H). MS ($M+H^+$) = 415.

Ejemplo 89

N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-[(4-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metoxi]benzamida

89a. *Ácido 4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)benzoico*

En un recipiente de fondo redondo de 50 mL se disolvió (4-cloropiridin-2-il)metanol (4,6 g, 32,04 mmol) y cloruro de tosilo (6,72 g, 35,24 mmol) en DCM (10 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó a la mezcla TEA (8,93 mL, 64,08 mmol) y DMAP (0,05 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5h y se lavó con NH_4Cl sat (20 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró para proporcionar (4-cloropiridin-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato bruto. A este producto se agregó 4-hidroxibenzoato de metilo (3,07 g, 20,15 mmol), K_2CO_3 (11,14 g, 80,60 mmol) y MeCN (100 mL). La reacción se agitó a 80 °C durante 4h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y al residuo se agregó agua (50 mL) y EtOAc (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y concentraron para proporcionar 4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)benzoato de metilo bruto. A este material se agregó LiOH (0,828 g, 34,57 mmol) y MeOH (100 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante la noche y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se agregó por goteo HCl concentrado (12N) para ajustar el pH a 1. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,28 (s, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,91 (d, 2 H), 8,58 (d, 1 H), 12,69 (br s, 1 H).

750

89b. *5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilanilina*

En un recipiente de 10 mL se agregó 2-bromo-1H-imidazol (1,891 g, 12,87 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,0 g, 8,58 mmol) y Cs_2CO_3 (5,6 g, 17 mmol) en dioxano (6,0 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,5 mL). Después de insuflarse nitrógeno durante 20 min, se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1,487 g, 1,29 mmol). La reacción se calentó a 110 °C en un horno de microondas durante 50h. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante ISCO MPLC (10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título. MS (M+ H) = 174.

89c. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 50 mL se agregó ácido 4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi) benzoico (1,522 g, 5,77 mmol) en $SOCl_2$ (10 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h y la mezcla se tornó transparente. Después de concentrarse al vacío, se agregó piridina (15 mL) y 5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (1,0 g, 5,77 mmol) al residuo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5h, la reacción se calentó a 65 °C durante 2h. Después de concentrarse al vacío, al residuo se agregó $NaHCO_3$ sat.(5 mL) y la solución se extrajo con DCM (2 X 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante ISCO MPLC (10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título. MS ($M+H^+$) = 419.

89d. *N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-[(4-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metoxi]benzamida*

En un recipiente de 10 mL se disolvió N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)benzamida (0,02 g, 0,05 mmol) y morfolina (0,017 g, 0,19 mmol) para proporcionar una solución incolora. La reacción se agitó a 160 °C durante 3h bajo condiciones de microondas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, 89% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ2,34 (s, 3 H), 3,74 (d, 8 H), 5,34 (s, 2 H), 7,22 (m, 3 H), 7,47 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,80 (s, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,08 (d, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 14,87 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 470.

Los siguientes Ejemplos 90-91 se prepararon de manera similar al Ejemplo 99 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (□ ppm)
90	4-({4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]piridin-2-il}metoxi)-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]benzamida	512,61	513	2,33 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,01 (d, 3 H), 8,67 (br s, 1 H), 9,94 (s, 1 H), 14,47 (br s, 1 H)
91	4-[(4-cloropiridin-2-il)metoxi]-N-[2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]benzamida	432,91	433	2,34 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 8,04 (d, 2 H), 8,64 (d, 1 H), 9,90 (s, 1 H)

Ejemplo 92

N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]benzamida

En un recipiente de 10 mL se disolvió N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)benzamida (0,09 g, 0,21 mmol) y metóxido de sodio (4,30 mL, 2,15 mmol) para proporcionar una solución incolora. La reacción se agitó a 140 °C durante 1h utilizando un reactor de microondas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, 24%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,35 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 5,43 (s, 2 H), 7,24 (m, 2 H), 7,36 (m, 1 H), 7,50 (br s, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 7,91 (d, 1 H), 8,06 (m, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 14,86 (br s, 1 H). MS (M +H) = 415.

El siguiente Ejemplo 93 se preparó de manera similar al Ejemplo 92 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
93	4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]-N-[2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]benzamida	428,49	429	2,28 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,83 (s, 3H), 5,22 (s, 2 H), 6,95 (m, 2 H), 7,08 (m, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,654 (s, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 8,40 (d, 1 H), 9,86 (s, 1 H)

En forma alternativa, los Ejemplos 92-93 se pueden preparar de la siguiente manera:

Etapa A. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)benzamida*

Se preparó de manera similar al Ejemplo 119, MS ($M+H^+$) = 419.

Etapa B. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((4-metoxipiridin-2-il)metoxi)benzamida*

Una mezcla de N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)benzamida (0,812 mL, 0,41 mmol) en 15mL de metóxido de sodio 0,5M en MeOH se agitó a 80 °C durante la noche. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó con Gilson HPLC (5-55% de MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 49,2 %).

Ejemplo 94

4-({4-[2-(Dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}metoxi)-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]benzamida

En un recipiente de 10 mL se disolvió N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)benzamida (0,10 g, 0,24 mmol), 2-(dimetilamino)etanol (0,128 g, 1,43 mmol) y terc-butóxido de potasio (0,321 g, 2,86 mmol) en t-butanol (3 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La reacción se calentó a 110 °C en un microondas durante 2h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/0,1% de TFA en agua) para

proporcionar el compuesto del título (0,027 g, 24% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,34 (s, 3 H), 2,85 (d, 6 H), 3,56 (d, 2 H), 4,61 (br s, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,30 (br s, 1 H), 7,44 (br s, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,80 (s, 2 H), 7,94 (d, 1 H), 8,06 (d, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 8,65 (br s, 1 H), 10,09 (s, 1 H), 10,63 (br s, 1 H), 14,88 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 472.

Los siguientes Ejemplos 95-96 se prepararon de manera similar al Ejemplo 94 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
95	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-{[4-(2-piperidin-1-iletoxi)piridin-2-il]metoxi}benzamida	511,62	512	1,39 (d, 1 H), 1,71 (d, 1 H), 1,80 (br s, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 3,00 (m, 2 H), 3,51 (m, 4 H), 4,65 (br s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,30 (br s, 1 H), 7,43 (br s, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 7,92 (d, 1 H), 8,06 (d, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,64 (br s, 1 H), 10,08 (s, 1 H), 10,57 (br s, 1 H), 14,88 (br s, 1 H)
96	N-[2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]-4-[(4-fenoxipiridin-2-il)metoxi]benzamida	490,56	491	2,26 (S, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 6,83 (m, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 7,12 (m, 4 H), 7,22 (s, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,46 (m, 3 H), 7,63 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 8,45 (d, 1 H), 9,84 (s, 1 H)

Ejemplo 97

4-[(4-Etoxipiridin-2-il)metoxi]-N-[2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]benzamida

97a *Ácido 3-(4-(benciloxi)benzamido)-4-metilfenilborónico*

El compuesto del título se preparó de manera similar a la preparación del Ejemplo 1, etapa c, utilizando reactivos disponibles comercialmente. ^{1}H NMR (d_3-MeOD) δ 2,31 (s, 3 H), 5,20 (s, 2 H), 7,13 (d, 2 H), 7,37 (m, 4 H), 7,48 (m, 3 H), 7,58 (s, 1 H), 7,95 (s, 2 H). MS ($M - H^+$) = 360.

97b. *4-(Benciloxi)-N-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 200 mL se colocó ácido 3-(4-(benciloxi)benzamido)-4-metilfenilborónico (4,0 g,11,1mmol) en THF (50 mL), se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,0 g, 7,9 mmol) y Cs_2CO_3 (9 g, 27 mmol). Después de insuflar nitrógeno durante 20 min, se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,5 g) y la mezcla se sometió a reflujo a 110 °C durante 5h. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó mediante ISCO MPLC (10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ1,26 (s, 12 H), 2,22 (s, 3 H), 5,18 (s,2 H), 7,12 (d, 2 H), 7,23-7,47 (m, 7 H), 7,62 (s, 1H), 7,93 (d, 2 H), 9,72 (s, 1 H).

97c. *4-(Benciloxi)-N-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 200 mL se colocó 4-(benciloxi)-N-(2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (4,0 g) , 2-bromo-1-metil-1H-imidazol (2,91 g), Cs_2CO_3 (7,35 g, 22,6 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ en dioxano (100 mL) y agua (50 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se preabsorbió sobre gel de sílice (20 g) y se purificó mediante ISCO MPLC (10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 88% de rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,16 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 5,13 (s, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 7,06-7,46 (m, 10 H), 7,59 (s, 1 H), 8,5 (d, 2 H), 9,09 (s, 1 H).

97d. *4-Hidroxi-N-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)benzamida*

En un recipiente a presión de 200 mL se disolvió 4-(benciloxi)-N-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)benzamida (3,5 g, 8,82mmol) en MeOH (100 mL). A la solución se agregó Pd/C (0,4 g, húmedo 10%). Se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 (50 psi) durante la noche. Se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título (2,6 g) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,28 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 6,87 (dd, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,88 (d, 2 H), 9,72 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 308.

97e. *4-[(4-Etoxipiridin-2-il)metoxi]-N-[2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]benzamida*

En un recipiente de 10 mL se colocó 4-hidroxi-N-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)benzamida (0,2 g, 0,65 mmol), 2-(clorometil)-4-etoxipiridina (0,112 g, 0,65 mmol) y K_2CO_3 (0,360 g, 2,60 mmol) en MeCN (5 mL) para proporcionar una suspensión marrón. A la

solución se agregó agua (1 mL) y la reacción se agitó a 75 °C durante la noche. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, 16%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,40 (t, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,35 (q, 2 H), 5,45 (s, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 7,40 (br s, 1 H), 7,59 (m, 3 H), 7,83 (m, 3 H), 8,05 (m, 2 H), 8,69 (d, 1 H), 10,09 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 443.

Los siguientes Ejemplos 98-101 se prepararon de manera similar al Ejemplo 97 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
98	4-{[4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]metoxi}-N-[2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]benzamida	468,55	469	0,34 (m, 2 H), 0,58 (m, 2 H), 1,22 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,92 (d, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 6,92 (m, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,98 (m, 2 H), 8,38 (d, 1 H), 9,83 (s, 1 H)
99	4-[(4-bromo-2-cianobencil)oxi]-N-[2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]benzamida	501,38	502	9,78 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,82 - 7,93 (m, 4 H), 7,77 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 6,88 (d, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 3,75 (s, 3H), 2,36 (s, 3 H)
100	4-[(2-ciano-4-fluorobencil)oxi]-N-[2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]benzamida	440,48	441	14,80 (br s, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 8,04 (m, 2 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,76 - 7,90 (m, 4 H), 7,63 - 7,75 (m, 1 H), 7,59 (s, 2 H), 7,22 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H)
101	4-[(2-ciano-5-fluorobencil)oxi]-N-[2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]benzamida	440,48	441	14,84 (br s, 1 H), 10,02 (s, 1 H), 7,91 - 8,11 (m, 3 H), 7,79 (dd, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,46 - 7,57 (m, 2 H), 7,42 (td, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H)

Ejemplo 102

N-[4-Fluoro-5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

102a. *N-(5-Bromo-4-fluoro-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 250 mL se colocó ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoico (3,4 g, 14,7) en DCM (50 mL) para proporcionar una suspensión. A la solución se agregó $SOCl_2$ (22,29 mL, 305,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Mediante concentración se eliminó el $SOCl_2$ y el DCM para proporcionar cloruro de 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoilo bruto. Al residuo se agregó 5-bromo-4-fluoro-2-metilanilina (3,0 g, 14,70 mmol), DIPEA (6,42 mL, 36,76 mmol) y DCM (60 mL) para proporcionar una solución negra. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La concentración bajo presión reducida proporcionó el producto en bruto, que se purificó mediante ISCO MPLC (0-6% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,21 (s, 3 H), 5,28 (s, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,36 (m, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 7,95 (m, 2 H), 8,60 (d, 1 H), 9,83 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 416.

102b. *N-(4-Fluoro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 500 mL se combinó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,376 g, 5,42 mmol), N-(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (1,5 g, 3,61 mmol) y KOAc (1,064 g, 10,84 mmol) en dioxano (80 mL) para proporcionar una suspensión incolora. Se insufló nitrógeno durante 20 min y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,9 g, 0,78 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Después de concentrarse bajo presión reducida, el producto bruto se purificó mediante ISCO MPLC (10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título. MS ($M+H^+$) = 463.

102c. *N-[4-Fluoro-5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de 10 mL se combinó N-(4-fluoro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (0,30 g, 0,65 mmol), 2-bromo-1H-imidazol (0,143 g, 0,97 mmol) y KOAc (0,159 g, 1,62 mmol) en dioxano (3 mL) para proporcionar una suspensión negra. Se insufló gas nitrógeno durante 20 min y se agregó $Pd(PPh_3)_4$(0,075 g, 0,06 mmol). La reacción se calentó bajo microondas a 130 °C durante 4h. Después de concentrarse bajo presión reducida el residuo se disolvió con DMSO (0,5 mL) y

MeOH (1,5 mL), se filtró y se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título (2 M HCl en Et_2O se agregó) como la sal HCl (0,050 g, 19% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2,35 (s, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,53 (m, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,85 (s, 2 H), 8,01 (m, 4 H), 8,68 (d, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 14,77 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 403.

Los siguientes Ejemplos 103-104 se prepararon de manera similar al Ejemplo 102 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
103	N-[4-fluoro-2-metil-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	416,45	417	2,20 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 7,14 (m, 3 H), 7,29 (br s, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,87 (m, 2 H), 7,97 (d, 2 H), 8,60 (d, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 11,97 (s, 1 H)
104	N-(5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-4-fluoro-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	430,49	431	-

Ejemplo 105

N-[2-cloro-5-(1H-imidazol-2-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

105a. *Ácido 4-cloro-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)fenilborónico*

En un recipiente de fondo redondo de 250 mL se disolvió ácido 3-amino-4-clorofenilborónico (1,03 g, 6,01 mmol), hidrocloruro del ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoico (1,597 g, 6,01 mmol) y DIPEA (2,099 mL, 12,02 mmol) en DMF (15 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó HATU (2,399 g, 6,31 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 5h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con $NaHCO_3$ sat.(100 mL) para proporcionar el compuesto del título. MS ($M+H^+$) = 383.

105b. *N-[2-Cloro-5-(1H-imidazol-2-il)fenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de 10 mL se combinó ácido 4-cloro-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)fenilborónico (0,17 g, 0,44 mmol), 2-bromo-1H-imidazol (0,131 g, 0,89 mmol) y KOAc (0,109 g, 1,11 mmol) en dioxano (4 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,0 mL). Se insufló gas nitrógeno durante 20 min y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,051 g, 0,04 mmol). La reacción se calentó hasta 115 °C durante 3,5h bajo condiciones de microondas. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/0,1% de TFA en agua). Al producto purificado se agregó MeOH (1 mL) y HCl en Et_2O (2 M, 0,5 mL) que seguido de la concentración al vacío proporcionó la sal HCl del compuesto del título (0,014 g, 8% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,29 (s, 2 H), 7,06 (br s, 1 H), 7,18 (d, 2 H), 7,26 (br s, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,85 (m, 2 H), 8,00 (d, 2 H), 8,14 (d, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 10,01 (s, 1 H), 12,66 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 405.

El siguiente Ejemplo 106 se preparó de manera similar al Ejemplo 105 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δppm)
106	N-[5-(1H-bencimidazol-2-il)-2-clorofenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	454,92	455	5,35 (s, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 7,50 (m, 3 H), 7,64 (d, 1 H), 7,80 (dd, 2 H), 7,94 (m, 3 H), 8,05 (m, 2 H), 8,16 (m, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,67 (br s, 1 H), 10,24 (s, 1 H)

Ejemplo 107

N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-(piridin-2-iletinil)benzamida

107a. *Metil 4-(piridin-2-iletinil)benzoato*

En un recipiente de fondo redondo de 200 mL se combinó metil 4-bromobenzoato (4,35 g, 20,23 mmol), 2-etinilpiridina (2,086 g, 20,23 mmol) y yoduro cuproso (0,193 g, 1,01 mmol) en DMF (28,9 mL) para proporcionar una suspensión marrón. Se agregó TEA (30 mL, 215,24 mmol). Se insufló nitrógeno durante 15 min y se agregó bis(trifenilfosfina)paladio cloruro (0,426 g, 0,61 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C durante la noche. Después de

concentrarse bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua (30 mL) y EtOAc (30 mL). Después de filtrarse, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y concentraron para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante ISCO MPLC (0-50% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,88 (s, 3 H), 7,46 (m, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,76 (m, 2 H), 7,89 (td, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 8,64 (d, 1 H).

107b. *Ácido 4-(piridin-2-iletinil) benzoico*

A un recipiente de fondo redondo de 150 mL se agregó metil 4-(piridin-2-iletinil)benzoato (1,75 g, 7,38 mmol) y LiOH (0,353 g, 14,75 mmol) en MeOH (24,59 mL) para proporcionar una suspensión blanca. Se agregó agua (1 mL) y la reacción se calentó hasta 60 °C durante 2h. El residuo se concentró al vacío y se diluyó con agua (20 mL). Se agregó lentamente HCl ac. (1N) para ajustar a 3 el pH de la solución. El precipitado blanco se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título. MS ($M+H^+$) = 224.

107c. *N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-(piridin-2-iletinil)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se colocó ácido 4-(piridin-2-iletinil)benzoico (0,7 g, 3,14 mmol) y $SOCl_2$ (0,229 mL, 3,14 mmol) para proporcionar una suspensión blanca. La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 3h. La concentración bajo presión reducida proporcionó un residuo que se secó adicionalmente al vacío a 50 °C durante 2h. Al residuo se agregó piridina (10 mL), DCM (10 mL) y 5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (0,543 g, 3,14 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2h. Luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y DCM (30 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El producto bruto se purificó mediante ISCO MPLC (0-7% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 21% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,27 (s, 3 H), 7,14 (s, 2 H), 7,37 (d, 1 H), 7,46 (ddd, 4,80, 1 H), 7,76 (m, 4 H), 7,91 (m, 2 H), 8,08 (d, 2 H), 8,65 (d, 1 H), 10,14 (s, 1 H), 12,61 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 379.

Ejemplo 108

N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-(2-piridin-2-iletil)benzamida

En un recipiente de fondo redondo de 50 mL se disolvió N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-iletinil)benzamida (0,06 g, 0,16 mmol) en MeOH (5,0 mL) para proporcionar una solución incolora. Se insufló nitrógeno durante 15 min y se agregó Pd/C (10%, 0,05 g). Se equipó un recipiente con un balón de hidrógeno y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de filtrarse a través una almohadilla corta de gel de sílice, el producto bruto se purificó mediante Gilson HPLC (5-75% de MeCN/0,1% de TFA en agua). Al producto puro se agregó HCl en Et_2O (0,5 mL). La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título como su sal HCl (0,048 g, 79% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,34 (s, 3 H), 3,18 (m, 2 H), 3,35 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,57 (d, 1 H), 7,80 (m, 3 H), 7,85 (d, 1 H), 7,95 (m, 3 H), 8,14 (s, 1 H), 8,36 (t, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 14,91 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 383.

Ejemplo 109

N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-[(E)-2-piridin-2-iletenil]benzamida

A un recipiente de fondo redondo de 50 mL se agregó N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-iletinil)benzamida (0,07 g, 0,18 mmol) en THF (9,25 mL) para proporcionar una suspensión marrón. Se agregó DIBAL-H (0,617 mL, 0,92 mmol) y la solución se tornó transparente. La reacción se calentó hasta 60 °C durante 3h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron a la reacción agua (10 mL) y EtOAc (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 5 mL) y se secó (Na_2SO_4). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto bruto se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/0,1% de TFA en agua). Las fracciones que se recogieron se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,012 g, 17% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,37 (s, 3 H), 7,55 (m, 3 H), 7,82 (s, 2 H), 7,91 (m, 5 H), 8,10 (m, 3 H), 8,15 (s, 1 H), 8,70 (d, 1H), 10,24 (s, 1 H), 14,86 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 381.

Ejemplo 110

N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-(1-piridin-2-iletoxi)benzamida

110a. *4-(1-(Piridin-2-il)etoxi)benzoato de metilo*

En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se disolvió 1-(piridin-2-il)etanol (0,90 g, 7,31 mmol), TEA (1,528 mL, 10,96 mmol) y DMAP (0,045 g, 0,37 mmol) en DCM (20 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,598 mL, 7,67 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con agua (20 mL) y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante ISCO MPLC (0-5% de MeOH en DCM) para proporcionar 1-(piridin-2-il)etil metanosulfonato. Al producto se agregó 4-hidroxibenzoato de metilo (0,867 g, 5,70 mmol) y K_2CO_3 (2,148 g, 15,55 mmol) en MeCN (50 mL) para proporcionar una suspensión blanca. La reacción se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 2h. Después de concentrarse al vacío, el residuo se diluyó con agua (20 mL) y DCM (30 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 15 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante ISCO MPLC (0-5% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,62 (d, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 5,59 (q, 1 H), 7,01 (d, 2 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,81 (m, 3 H), 8,57 (d, 1 H).

110b. *Ácido 4-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzoico*

En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se combinó 4-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzoato de metilo (1,3 g, 5,05 mmol) y LiOH (0,484 g, 20,21 mmol) en MeOH (30 mL) para proporcionar una suspensión blanca. La solución se calentó hasta 60 °C durante 5h. Se agregó agua (10 mL) después de eliminar los solventes al vacío. La solución se tornó transparente y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de HCl 3N. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,61 (d, 3 H), 5,57 (q, 1 H), 6,98 (d, 2 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,79 (m, 3 H), 8,56 (d, 1 H), 12,61 (br s, 1 H).

110c. *N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-(1-piridin-2-iletoxi)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se disolvió ácido 4-(1-(piridin-2-il)etoxi) benzoico (0,15 g, 0,62 mmol) y $SOCl_2$ (0,900 mL, 12,33 mmol) para proporcionar una solución incolora. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Después de concentrarse al vacío, el residuo sólido se secó adicionalmente en un horno de vacío durante 2h para proporcionar cloruro de 4-(1-piridin-2-iletoxi)benzoilo. Al ácido cloruro se agregó DCM (2 mL), piridina (5 mL) y 5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (0,107 g, 0,62 mmol). La

reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2h. Después de concentrarse al vacío, el producto bruto se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título (0,032 g, 13% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ1,63 (d, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 5,61 (q, 1 H), 7,03 (d, 2 H), 7,10 (br s, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 7,80 (td, 1 H), 7,90 (m, 3 H), 8,58 (d, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 12,43 (br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 399.

Ejemplo 111

N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil]-6-(piridin-2-ilmetoxi)piridina-3-carboxamida

111a. *6-(Piridin-2-ilmetoxi)nicotinato de metilo*

En un recipiente de fondo redondo de 200 mL se agregó 6-hidroxinicotinato de metilo (1,211 g, 7,91 mmol), hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (2,0 g, 7,91 mmol) y K_2CO_3 (4,37 g, 31,63 mmol) en MeCN (30 mL) para proporcionar una suspensión blanca. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y se agregó agua (20 mL) y DCM (30 mL) al residuo. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante ISCO MPLC (30-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (Y1,8 g, 95% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3,80 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,78 (td, 1 H), 7,84 (dd, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,66 (d, 1 H). MS ($M+H^+$) = 245.

111b. *Ácido 6-(piridin-2-ilmetoxi)nicotínico*

En un recipiente de fondo redondo de 500 mL se combinó metil 6-(piridin-2-ilmetoxi)nicotinato (1,36 g, 5,57 mmol) y LiOH (0,667 g, 27,84 mmol) en EtOH (25mL) para proporcionar una suspensión incolora. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrarse al vacío, el residuo blanco y sólido se disolvió en agua (15 mL) y el pH se ajustó a 6 mediante la adición cuidadosa de HCl 1N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la filtración proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. MS ($M+H^+$) = 231.

111c. *N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil]-6-(piridin-2-ilmetoxi)piridina-3-carboxamida*

En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se combinó ácido 6-(piridin-2-ilmetoxi) nicotínico (0,092 g, 0,40 mmol) y $SOCl_2$ (0,674 mL, 9,24 mmol) en DCM (2 mL) para proporcionar una suspensión blanca. La reacción se calentó hasta 50 °C durante 2h y la reacción se hizo una solución transparente. La concentración bajo presión reducida proporcionó un residuo sólido, que se secó adicionalmente en un horno de vacío durante 2h para proporcionar cloruro 6-(piridin-2-ilmetoxi)piridina-3-carbonilo. Al residuo se agregó DCM (2 mL), piridina (2 mL) y 5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (0,08 g, 0,46 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 2h. Después de concentrarse bajo presión reducida, el producto bruto se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar un residuo que se diluyó con MeOH (1 mL) y HCl en Et_2O (0,5 M, 1 mL). La solución se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,061 g, 34% de rendimiento) como una sal HCl. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2,34 (s, 3 H), 5,35 (s, 2 H), 6,53 (d, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,57 (d, 1 H), 7,80 (s, 2 H), 7,91 (m, 2 H), 8,10 (s, 2 H), 8,58 (br s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 14,89 (br s, 2 H). MS ($M+H^+$) = 386.

Ejemplo 112

N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)piridina-2-carboxamida

112a. *Metil 5-(piridin-2-ilmetoxi)picolinato*

En un recipiente de fondo redondo de 200 mL se agregó metil 5-hidroxipicolinato (2,092 g, 13,66 mmol), hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (3,46 g, 13,66 mmol) y K_2CO_3 (1,888 g, 13,66 mmol) en MeCN (110 mL) para proporcionar una suspensión. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 2h. Después de concentrarse bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua (20 mL) y DCM (50 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante ISCO MPLC (10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,85 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,87 (td, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,60 (d, 1 H).

112b. *Ácido 5-(piridin-2-ilmetoxi)picoinico*

En un recipiente de fondo redondo de 200 mL se combinó 5-(piridin-2-ilmetoxi)picolinato de metilo (1,66 g, 6,80 mmol) y LiOH (0,651 g, 27,19 mmol) en MeOH (40 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La reacción se calentó hasta 60 °C y se

agitó durante la noche. Después de concentrarse bajo presión reducida, el sólido se diluyó con agua (15 mL). A la solución se agregó lentamente solución de HCl concentrado para ajustar el pH a 5. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ5,36 (s, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,87 (td, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,60 (d, 1 H).

112c. *N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)piridina-2-carboxamida*

En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se colocó ácido 5-(piridin-2-ilmetoxi)picolínico (0,16 g, 0,69 mmol) y $SOCl_2$ (1,015 mL, 13,90 mmol) para proporcionar una suspensión blanca. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 2h. La concentración bajo presión reducida proporcionó cloruro de 5-(piridin-2-ilmetoxi)piridina-2-carbonilo que se secó adicionalmente en un horno de vacío durante 2h a 50 °C. Al residuo se agregó 5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (0,12 g, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se disolvió en piridina (2 mL) y DCM (2 mL) y la solución se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 1h. Después de concentrarse al vacío, el producto bruto se purificó mediante ISCO MPLC (20% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,041 g, 15% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2,32 (s, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 7,22 (br s, 2 H), 7,39 (m, 2 H), 7,60 (d, 1 H), 7,75 (m, 2 H), 7,89 (td, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 12,01 (br s, 1H). MS ($M+H^+$) = 386.

Ejemplo 113

N-(2,4-Dimetil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida

113a. *2,4-Dimetil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)anilina*

En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,0 g, 3,94 mmol), 5-bromo-2,4-dimetilanilina (0,525 g, 2,63 mmol) y acetato de potasio (0,773 g, 7,88 mmol) en dioxano (70 mL) para proporcionar una suspensión amarilla. Se insufló nitrógeno durante 20 min y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,455 g, 0,39 mmol). La reacción se calentó hasta 110 °C durante 15h. Después de que se enfrió a RT, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante ISCO MPLC (0-5% de MeOH/DCM) para proporcionar 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se combinó 2,4-

dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, 4-bromo-1-metil-1H-imidazol (0,81 g, 5,03 mmol) y KOAc (0,823 g, 8,39 mmol) en dioxano (15 mL) para proporcionar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5,0 mL), se insufló nitrógeno durante 20 min y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,388 g, 0,34 mmol). La reacción se calentó hasta 110 °C durante 50h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante ISCO MPLC (5-20% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 21% de rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 2,02 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 4,56 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 202.

113b. *N-(2,4-Dimetil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida*

Se preparó de manera similar al Ejemplo 112, etapa c utilizando 2,4-dimetil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)anilina para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 5,39 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,59 (d, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,88 (m, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 10,00 (s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 414.

Ejemplo 114

N-(2-Metil-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida

114a. *5-Etinil-2-metilanilina*

En un recipiente de fondo redondo de 500 mL se colocó 5-bromo-2-metilanilina (9 g, 0,048 mol), yoduro de cobre(I) (0,92 g, 0,005 mol) y TEA (50 mL) en DMF (50 mL). Se insufló nitrógeno durante 5 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (5,6 g, 0,005 mol) a la mezcla. La reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La concentración al vacío eliminó los solventes y se agregó THF (100 mL) al residuo. Después de filtrarse, el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante ISCO MPLC (EtOAc y hexano) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,18 (s, 3 H), 3,03 (s, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H).

114b. *N-(5-Etinil-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

En un recipiente de fondo redondo de 100-mL se colocó ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoico (2,0 g, 8,7 mmol) (que se preparó en el Ejemplo 1, etapa a-b), 5-etinil-2-

metilanilina (1,1 g, 8,7 mmol) y DIPEA (3,1 mL, 17,5 mmol) en DMF (20 mL). Se agregó a la mezcla HATU (3,32 g, 8,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El filtrado proporcionó el producto bruto como un sólido, que se suspendió en NaOH (10N, 30 mL) y MeOH (30 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de filtrar y concentrar el filtrado, el residuo sólido resultante se lavó con agua (2 X 20 mL) y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,22 (s, 3 H), 4,10 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 7,12 (d, 2 H), 7,25 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,94 (d, 2 H), 8,57 (m, 1 H). MS ($M+H^+$) = 344.

114c. *N-(2-Metil-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida*

A una solución de N-(5-etinil-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (0,209g, 0,61 mmol) y yoduro de cobre(I) (5,81 mg, 0,03 mmol) en DMF (1,099 mL) y MeOH (0,122 mL) se agregó trimetilsilil azida (0,122 mL, 0,92 mmol). La solución se calentó en un microondas a 100 °C durante 12h. Después de enfriar, la reacción se agregó a $NaHCO_3$ sat. (1 mL) y agua (10 mL). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se purificó mediante ISCO MPLC (DCM a 91:8:1 DCM: MeOH: NH_4OH) y mediante HPLC de fase inversa (10-60% de MeCN/10 mM NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título (0,051 g, 21,72 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ15,01 (br s, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,27 (br s, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 7,85 (m, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 386.

Ejemplo 115

4-(2-Ciano-5-(4-metilpiperazin-1-il)benciloxi)-N-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)benzamida

Una mezcla de 4-(2-ciano-5-fluorobenciloxi)-N-(2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)benzamida (40 mg, 0,09 mmol), 1-metilpiperazina (45,5 mg, 0,45 mmol), K_2CO_3 (62,8 mg, 0,45 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 100 °C durante 3h y después de enfriar la reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó con Gilson HPLC (5-50% de MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (25,0 mg, 49,4 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 14,79

(br s, 1 H), 11,30 (br s, 1 H), 10,02 (s, 1 H), 7,98 (m, 2 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 7,73 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,42 - 7,59 (m, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7,06 (dd, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,03 (br s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,34 - 3,49 (m, 4 H), 3,04 (br s, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 521.

El siguiente Ejemplo 116 se preparó de manera similar al Ejemplo 115 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
116	4-[(2-ciano-5-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}bencil)oxi]-N-[2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]benzamida	522,65	523	11,05 (br s, 1 H), 10,00 (br s, 1 H), 7,97 (m, 2 H), 7,79 (m, 2 H), 7,73 (br s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,52 (br s, 2 H), 7,15 (br s, 3 H), 6,84 (br s, 1 H), 5,18 (br s, 2 H), 3,83 (br s, 5 H), 3,13 (br s, 2 H), 2,97 (br s, 3 H), 2,72 (br s, 6 H), 2,31 (br s, 3 H)

Ejemplo 117

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetilamino)benzamida

117a. *5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilanilina*

Una mezcla de 2-yodo-1H-imidazol (4,7 g, 24,23 mmol), hidrocloruro del ácido 3-amino-4-metilfenilborónico (4,6 g, 24,54 mmol), KOAc (7,13 g, 72,69 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,400 g, 1,21 mmol) en dioxano (30 mL) y agua (7,50 mL) se sometió a microondas durante 0,5h a 150 °C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó con ISCO MPLC (0-6% de MeOH /DCM) para proporcionar un sólido marrón que se volvió a purificar con Gilson HPLC (1-40% de MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (1,800 g, 42,9 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 2 H), 7,14 - 7,35 (m, 3 H), 2,26 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 174.

117b. *Terc-butil4-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenilcarbamoil)fenilcarbamato*

Una mezcla de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino) benzoico (548 mg, 2,31 mmol), 5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (400 mg, 2,31 mmol), HATU (966 mg, 2,54 mmol) y DIPEA (1,613 mL, 9,24 mmol) en DMF (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2h.

La temperatura se aumentó a 50°C y se agitó durante la noche. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó con ISCO MPLC (60-100% de EtOAc/hexano a 40% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 43,0 %). MS ($M+H^+$) = 393.

117c. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-aminobenzamida*

Una mezcla de terc-butil 4-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenilcarbamoil)fenilcarbamato (390 mg, 0,99 mmol) en HCl 4M en dioxano (5 mL, 143,99 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y se secó para proporcionar el compuesto del título (282 mg, 86 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,99 (dd, 1 H), 7,89 (m, 2 H), 7,78 (s, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 293.

117d. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(piridin-2-ilmetilamino)benzamida*

A una mezcla de picolinaldehído (53,6 mg, 0,5 mmol), hidrocloruro de N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-aminobenzamida (140 mg, 0,43 mmol) en DCM (10 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (316 mg, 1,49 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó con Gilson HPLC (MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 55,9 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,47 (t, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,87 (t, 1 H), 7,79 (d, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 6,70 (d, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 2,22 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 384.

El siguiente Ejemplo 118 se preparó de manera similar al Ejemplo 117 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
118	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-[(1-piridin-2-iletil)amino]benzamida	398	397,48	14,88 (br s, 2 H), 9,64 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,22 (br s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,78 (br s, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 4 H), 7,64 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 6,60 (d, 2 H), 4,95 (d, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,53 (d, 3 H)

169

Ejemplo 119

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((6-bromopiridin-2-il)metoxi)benzamida

119a. *(6-Bromopiridin-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato*

A una mezcla de (6-bromopiridin-2-il)metanol (635 mg, 3,38 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (708 mg, 3,71 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se agregó TEA (0,941 mL, 6,75 mmol) y DMAP (5 mg, 0,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se agregó NH_4Cl sat. a la mezcla. Después de extraerse con DCM (3 x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (1156 mg, 100 %). MS ($M+H^+$) = 343.

119b. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((6-bromopiridin-2-il)metoxi)benzamida*

Una mezcla de (6-bromopiridin-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (1,158 g, 3,38 mmol), N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-hidroxibenzamida (350 mg, 1,19 mmol) y K_2CO_3 (0,989 g, 7,16 mmol) en MeCN (20 mL) se agitó a 80 °C durante la noche y se filtró, se lavó con DCM y MeOH y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó con ISCO MPLC (40-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,475 g, 86 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 14,64 (br s, 1 H), 9,93 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,95 (m, 2 H), 7,72 - 7,88 (m, 2 H), 7,69 (s, 2 H), 7,37 - 7,62 (m, 3 H), 7,13 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 464.

Los siguientes Ejemplos 120-121 se prepararon de manera similar al Ejemplo 119 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^1H NMR (δ ppm)
120	4-[(3-bromopiridin-2-il)metoxi]-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]benzamida	463,33	465	10,05 (s, 1 H), 8,61 (dd, 1 H), 8,12 - 8,25 (m, 2 H), 7,90 - 8,07 (m, 3 H), 7,79 (s, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,19 (d, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H)
121	4-[(3-bromopiridin-2-il)metoxi]-N-(5-{1-[(3-bromopiridin-2-	633,34	634	15,14 (br s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 8,53 (dd, H), 8,26 - 8,44 (m, 1 H), 8,10 (ddd, 8,08, 2 H), 7,87 (d, 2 H), 7,81 (s, 2 H), 7,66 (d, 1 H), 7,37

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
	il)metil]-1H-imidazol-2-il}-2-metilfenil)benzamida			- 7,48 (m, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 3 H), 7,18 - 7,31 (m, 3 H), 7,01 - 7,17 (m, 3 H), 5,64 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H)

Ejemplo 122

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)metoxi)benzamida

Un recipiente para microondas se cargó con etano-1,2-diol (0,512 mL, 9,17 mmol) y NaH (60% en aceite mineral) (66,0 mg, 2,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y se agregó N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((6-bromopiridin-2-il)metoxi)benzamida (85 mg, 0,18 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se sometió a condiciones de microondas durante 30 min a 150 °C, se concentró al vacío. El residuo se purificó con Gilson HPLC (2-65% de MeCN/0,1% de TFA en agua). Las fracciones que se recogieron se concentraron y se volvieron a purificar con Gilson HPLC (5-70% de MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5,0 mg, 6,13 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,45 (br s, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,90 (d, 1 H), 7,66 - 7,82 (m, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 7,12 - 7,25 (m, 3 H), 7,10 (d, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,84 (t, 1 H), 4,25 - 4,31 (m, 2 H), 3,71 (q, 2 H), 2,24 (s, 3 H). MS (M+H+) = 445.

Ejemplo 123

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)benzamida

Una mezcla de N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((6-bromopiridin-2-il)metoxi)benzamida (90 mg, 0,19 mmol) en metóxido de sodio 0,5M en MeOH (2mL) se sometió a condiciones de microondas durante 30 min a 150 °C. La concentración bajo presión reducida proporcionó un residuo que se purificó con Gilson HPLC (2-85% de MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12,0 mg, 13,70 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,00 (m, 2 H), 7,64 - 7,85 (m, 5 H), 7,56 (d, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 7,12 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H). MS (M+H+) = 415.

Ejemplo 124

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)metoxi)benzamida

A un recipiente para microondas se agregó 2-(dimetilamino)etanol (0,585 mL, 5,83 mmol) y NaH (60% en aceite mineral) (62,2 mg, 1,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y se agregó N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((6-bromopiridin-2-il)metoxi)benzamida (90 mg, 0,19 mmol) en DMF (1 mL) a la mezcla. La mezcla se sometió a condiciones de microondas durante 30 min a 150 °C. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó con Gilson HPLC (1-50% de MeCN/0,1% de TFA en agua). Las fracciones que se recogieron se concentraron y se volvieron a purificar con Gilson HPLC (2-70% de MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (30,0 mg, 32,8 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) □9,85 (s, 1 H), 8,00 (d, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 7,82 (t, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,04 - 7,24 (m, 5 H), 6,84 (d, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,51 - 4,64 (m, 2 H), 3,45 (br s, 2 H), 2,82 (s, 6 H), 2,19 - 2,28 (m, 3 H). MS (M+H+) = 472.

Ejemplo 125

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((6-(dimetilamino)piridin-2-il)metoxi)benzamida

Un tubo para microondas se cargó con N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((6-bromopiridin-2-il)metoxi)benzamida (100 mg, 0,22 mmol), dimetilamina (1 mL, 2,0 mmol) (2M en THF) en 1mL de DMF. La mezcla se sometió a condiciones de microondas durante 30 min a 150°C. El tubo se colocó de nuevo en el microondas durante 45 min a 150°C. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó con Gilson HPLC (2% a 65% MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (44,0 mg, 43,9 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 14,87 (br s, 2 H), 9,99 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,97 (m, 2 H), 7,90 (d, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,67 (br s, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 6,76 (br s, 2 H), 5,18 (br s, 2 H), 3,07 (br s, 6 H), 2,17 - 2,32 (m, 3 H). MS (M+H+) = 428.

Los siguientes Ejemplos 126-127 se prepararon de manera similar al Ejemplo 125 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)

Ej.	Nombre	MW	MS (M+H$^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
126	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]metoxi}benzamida	482,59	483	10,06 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 7,94 - 8,14 (m, 3 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,71 (s, 2 H), 7,40 - 7,57 (m, 2 H), 7,07 - 7,29 (m, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 4,38 (br s, 2 H), 3,50 (br s, 4 H), 3,12 (br s, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H)
127	4-{[4-(dimetilamino)piridin-2-il]metoxi}-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]benzamida	427,51	428	9,77 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,91 (d, 2 H), 7,84 (d, 1 H), 7,66 (dd, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,09 (d, 4 H), 6,69 (d, 1 H), 6,50 (dd, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 2,90 (s, 6 H), 2,17 (s, 3 H)

Ejemplo 128

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metoxi)benzamida

Una mezcla de N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((6-bromopiridin-2-il)metoxi)benzamida (60 mg, 0,13 mmol) y 1-metilpiperazina (130 mg, 1,29 mmol) en DMF (2,5 mL) se sometió a condiciones de microondas durante 30 min a 160 °C. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó con Gilson HPLC (2-60% de MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (30,0 mg, 44,6 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 14,90 (br s, 2 H), 11,05 (br s, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,86 - 8,02 (m, 3 H), 7,72 (s, 2 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,10 (d, 2 H), 6,84 (dd, H), 5,08 (s, 2 H), 4,33 (d, 2 H), 3,41 (d, 2 H), 3,14 - 3,29 (m, 2 H), 2,98 (d, 2 H), 2,72 (d, 3 H), 2,13 - 2,32 (m, 3 H). MS (M+H+) = 483.

El siguiente Ejemplo 129 se preparó de manera similar al Ejemplo 128 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS (M+H$^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
129	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-[(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metoxi]benzamida	469,54	470	14,83 (br s, 2 H), 9,95 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 2 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,10 (d, 2 H), 6,76 (d, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 3,53 - 3,70 (m, 4 H), 3,32 - 3,52 (m, 4 H), 2,27 (s, 3 H)

Ejemplo 130

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((5-metoxipiridin-2-il)metoxi)benzamida

130a. 5-Metoxipicolinaldehído

Una mezcla de 5-fluoropicolinaldehído (450 mg, 3,60 mmol) y metóxido de sodio (291 mg, 5,40 mmol) en MeOH (15 mL) se agitó a 55 °C durante la noche. La reacción se filtró, se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó con ISCO MPLC (30-45% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (326 mg, 66,1 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,93 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 3,89 (s, 4 H).

130b. (5-Metoxipiridin-2-il)-metanol

A una mezcla de 5-metoxipicolinaldehído (326mgs, 2,36mmol) en MeOH (10 mL) se agregó $NaBH_4$ (71,9 mg, 1,90 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, se concentró al vacío y el residuo se purificó con ISCO MPLC (40-80% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (298 mg, 90 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,28 (d, 1 H), 7,09 - 7,27 (m, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H). MS (M+H+) = 140.

130c. N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((5-metoxipiridin-2-il)metoxi)benzamida

A una mezcla de N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-hidroxibenzamida (84 mg, 0,29 mmol), (5-metoxipiridin-2-il)metanol (40 mg, 0,29 mmol) y PS-trifenilfosfina (298 mg, 0,57 mmol; 1,88 mmol/g) en THF (10 mL) se agregó diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-diisopropilo (0,113 mL, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10

min, se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó con Gilson HPLC (2-75% de MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (25,0 mg, 19,29 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 14,75 (br s, 2 H), 9,93 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,94 (m, 2 H), 7,84 (dd, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,44 - 7,55 (m, 2 H), 7,34 - 7,44 (m, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H). MS (M+H+) = 415.

Ejemplo 131

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((5-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)metoxi)benzamida

131a. 5-(2-Hidroxietoxi)picolinaldehído

A una mezcla de etano-1,2-diol (3,48 g, 56,0 mmol) en DCE (15 mL) se agregó NaH (60% en aceite mineral) (0,168 g, 4,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y se agregó 5-fluoropicolinaldehído (0,350 g, 2,8 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se agregó agua a la mezcla y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, se filtró y concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado (0,294 g, 62,8 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,93 (s, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 4,12 - 4,22 (m, 2 H), 3,96 - 4,02 (m, 2 H). MS (M+H+) = 168.

131b. 5-(2-(Terc-butildifenilsililoxi)etoxi)picolinaldehído

A una mezcla de 5-(2-hidroxietoxi)picolinaldehído (215 mg, 1,28 mmol) en DMF (5 mL) se agregó terc-butildifenilclorosilano (0,275 mL, 1,07 mmol) e imidazol (87 mg, 1,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se agregó a la mezcla una segunda porción de terc-butildifenilclorosilano (0,275 mL, 1,07 mmol) e imidazol (87 mg, 1,28 mmol) y se agitó durante 1 día. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó con ISCO MPLC (0-30% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (420 mg, 97 %). MS (M+H+) = 406.

131c. (5-(2-(Terc-butildifenilsililoxi)etoxi)piridin-2-il)metanol

Se preparó de manera similar a (5-metoxipiridin-2-il)-metanol (Ejemplo 130, etapa b). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,24 (d, 1 H), 7,72 (dd, 4 H), 7,36 - 7,50 (m, 6 H), 7,10 - 7,23 (m, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 4,15 (t, 2 H), 4,03 (t, 2 H), 1,08 (s, 9 H). MS (M+H+) = 408.

131d. N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((5-(2-(terc-butildifenilsililoxi)etoxi)piridin-2-il)metoxi)benzamida

Se preparó de manera similar al Ejemplo 130, MS (M+H+) = 683.

131e. N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((5-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)metoxi)benzamida

Una mezcla de N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((5-(2-(terc-butildifenilsililoxi)etoxi)piridin-2-il)metoxi)benzamida (15 mg, 0,02 mmol) en 1M de TBAF en THF (1mL) durante 1h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó con Gilson HPLC (2-65% de MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título (5,0 mg, 47,3 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 14,70 (br s, 2 H), 9,92 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,93 (m, 2 H), 7,76 - 7,88 (m, 2 H), 7,74 (s, 2 H), 7,50 (d, 1 H), 7,36 - 7,47 (m, 2 H), 7,11 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 4,02 (t, 2 H), 3,67 (d, 2 H), 2,28 (s, 3 H). MS (M+H+) = 445.

Ejemplo 132

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)metoxi)benzamida

Un tubo para microondas se cargó con etano-1,2-diol (222 mg, 3,58 mmol) y NaH (60% en aceite mineral) (71,6 mg, 1,79 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y se agregó N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)benzamida (150 mg, 0,36 mmol) en 1mL de DMF. La mezcla se sometió a condiciones de microondas durante 30 min a 150°C. El tubo se sometió de nuevo a microondas durante 45 min a 150°C. La mezcla se purificó con Gilson HPLC (2-60%MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar un sólido blanco, que se volvió a purificar con Gilson HPLC (2-50% de MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20,0 mg, 12,57 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) □9,86 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,86 - 8,04 (m, 3 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,52 (s, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 6,97 - 7,08 (m, 2 H), 6,90 (ddd, 3,16, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 4,03 (t, 2 H), 3,66 (t, 2 H), 2,24 (s, 3 H). MS (M+H+) = 445.

Ejemplo 133

4-[(2-Cianofenoxi)metil]-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]benzamida

133a. *4-((2-cianofenoxi)metil)benzoato de metilo*

A una solución de 2-hidroxibenzonitrilo (0,717 g, 6,02 mmol), 4-(hidroximetil)benzoato de metilo (1 g, 6,02 mmol) y trifenilfosfina (2,53 g, 9,63 mmol) en THF (30 mL) se agregó lentamente una solución de DIAD (1,872 mL, 9,63 mmol) en THF (10 mL). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante ISCO MPLC (20-40% de EtOAc/Hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,0 g, 62,2 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,86 (br s, 3 H) 5,40 (br s, 2 H) 7,12 (br s, 1 H) 7,33 (br s, 1 H) 7,62 (d, 3 H) 8,02 (d, 2 H) 8,89 (br s, 1 H). MS (M+H+) 268.

133b. *Ácido 4-((2-cianofenoxi)metil) benzoico*

Se disolvió 4-((2-cianofenoxi)metil)benzoato de metilo (1 g, 3,74 mmol) en MeOH (20 mL) con NaOH (15mL, 15,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró mediante la remoción de la MeOH. La solución acuosa resultante se acidificó con HCl y el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,948 g, 100 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,39 (s, 2 H) 7,12 (t, 1 H) 7,32 (d, 1 H) 7,55 - 7,71 (m, 3 H) 7,77 (d, 1 H) 7,99 (d, 2 H) 12,99 (br s, 1 H). MS (M-H+), 252.

133c. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((2-cianofenoxi)metil)benzamida*

Se diluyó ácido 4-((2-cianofenoxi)metil) benzoico (250mg, 0,99 mmol) con $SOCl_2$ (5mL) y se agregaron algunas gotas de DMF. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego concentró al vacío, se volvió a disolver en DCM y se concentró una vez más para proporcionar cloruro de 4-[(2-cianofenoxi)metil]benzoilo. Al cloruro de ácido disuelto en piridina (2 mL) y DCM (2 mL), se agregó 5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (171 mg, 0,99 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se calentó hasta 50 °C durante 4h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua, se extrajo en EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante ISCO MPLC (2-5% de MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado pero en estado impuro. El residuo se volvió a purificar utilizando Gilson HPLC (5-95% de MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título (48,0 mg, 11,90 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,26 (s, 3 H) 5,41 (s, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,35 (dd, 2

H) 7,67 - 7,71 (m, 3 H) 7,76 (dd, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,05 (d, 2 H) 10,02 (s, 1 H) 12,47 (br s, 1 H). MS (M+H+) 409.

El siguiente Ejemplo 134 se preparó de manera similar al Ejemplo 133 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
134	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-[(piridin-2-iloxi)metil]benzamida	384,44	385	2,25 (s, 3 H) 5,46 (s, 2 H) 6,93 (d, 1 H) 6,97 - 7,05 (m, 1 H) 7,11 (br s, 2 H) 7,34 (d, 1 H) 7,60 (m, 2 H) 7,67 - 7,82 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,01 (m, 2 H) 8,11 - 8,26 (m, 1 H) 9,99 (s, 1 H) 12,47 (br s, 1 H)

Ejemplo 135

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((3-metoxipiridin-2-il)metoxi)benzamida

135a. (3-Metoxipiridin-2-il)-metanol

A un matraz cargado con 3-fluoropicolinaldehído (400 mg, 3,20 mmol) se agregó metóxido de sodio (15 mL, 7,50 mmol) (0,5M en MeOH). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4h. La mezcla de reacción luego se enfrió a 0°C con un baño de hielo y se agregó a la mezcla $NaBH_4$ (90 mg, 2,38 mmol), se agitó a 0°C durante 20 min y se agregó hielo a la mezcla. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó con ISCO MPLC (40-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (200 mg, 45,0 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,11 (dd, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 4,83 (t, 1 H), 4,54 (d, 2 H), 3,82 (s, 3 H). MS (M+H+) = 140.

135b. (3-Metoxipiridin-2-il)-metil 4-metilbencenosulfonato

Se preparó de manera similar a (6-bromopiridin-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (Ejemplo 119, etapa). MS (M+H+) = 293.

135c. N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((3-metoxipiridin-2-il)metoxi)benzamida

Se preparó de manera similar al Ejemplo 119. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,38 (br s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,91 (d, 2 H), 7,84 (d, 1 H), 7,66 (dd, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,35

(dd, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,08 (d, 4 H), 5,16 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H). MS (M+H+) = 415.

Ejemplo 136

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((3-cianopiridin-2-il)metoxi)benzamida

136a. *2-(Bromometil)nicotinonitrilo*

Una mezcla de 2-metilnicotinonitrilo (365 mg, 3,09 mmol), N-bromosuccinimida (660 mg, 3,71 mmol) y AIBN (20,29 mg, 0,12 mmol) en CCl_4 (10 mL) se agitó a 80 °C durante 4h. Después de concentrarse al vacío el residuo se purificó con ISCO MPLC (10-50% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (224 mg, 36,8 %). ^{1}H NMR $CDCl_3$) δ 8,81 (dd, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 4,75 (s, 2 H). MS (M+H+) = 196, 198.

136b. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((3-cianopiridin-2-il)metoxi)benzamida*

Se preparó de manera similar al Ejemplo 98, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ15,06 (br s, 2 H), 10,10 (s, 1 H), 8,88 (dd, 11 H), 8,43 (dd, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 7,96 - 8,11 (m, 3 H), 7,78 (s, 2 H), 7,66 (dd, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H). MS (M+H+) = 410.

Ejemplo 137

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((3-morfolinopiridin-2-il)metoxi)benzamida

137a. *3-Morfolinopicolinaldehído*

Una mezcla de 3-fluoropicolinaldehído (400 mg, 3,20 mmol), morfolina (557 mg, 6,39 mmol), K_2CO_3 (1.326 mg, 9,59 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 80 °C durante 3h. Se agregó a la mezcla $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó con ISCO MPLC (30-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (400 mg, 65,1 %). MS (M+H+) = 193.

137b. (3-Morfolinopiridin-2-il-)metanol

Una mezcla de 3-morfolinopicolinaldehído (400 mg, 2,08 mmol) en MeOH (15 mL) se enfrió a 0°C. Se agregó $NaBH_4$ (55,1 mg, 1,46 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min después de lo cual se agregó a la mezcla NaOH 2N (1mL). Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó con ISCO MPLC (40-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (398 mg, 98 %). ^{1}HNMR (DMSO-d_6) 8,25 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,89 (m, 4H). MS (M+H+) = 195.

137c. 4-(2-(Clorometil)piridin-3-il)morfolina

A una mezcla de (3-morfolinopiridin-2-il)metanol (50 mg, 0,26 mmol), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (54,0 mg, 0,28 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TEA (52,1 mg, 0,51 mmol) y DMAP (5 mg, 0,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Se agregó a la mezcla NH_4Cl sat. y se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (M+H+) = 213.

137d. N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((3-morfolinopiridin-2-il)metoxi)benzamida

Se preparó de manera similar al Ejemplo 97. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ14,72 (br s, 2 H), 9,93 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,94 (m, 2 H), 7,83 (dd, 1 H), 7,74 (s, 3 H), 7,39 - 7,57 (m, 2 H), 7,13 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 3,67 - 3,69 (m, 4 H), 2,84 - 2,98 (m, 4 H), 2,24 - 2,31 (m, 3 H). MS (M+H+) = 470.

Ejemplo 138

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metoxi)benzamida

138a. *4-((3-Bromopiridin-2-il)metoxi)benzoato de metilo*

Se preparó de manera similar al Ejemplo 97, ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,52 (dd, 1 H), 7,90 - 8,02 (m, 3 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,92 - 7,03 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H). MS (M+H+) =323.

138b. *4-((3-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metoxi)benzoato de metilo*

Una mezcla de 4-((3-bromopiridin-2-il)metoxi)benzoato (360 mg, 1,12 mmol)metilo, Pd_2dba_3 (205 mg, 0,22 mmol), BINAP (278 mg, 0,45 mmol), Cs_2CO_3 (728 mg, 2,23 mmol) y 1-metilpiperazina (168 mg, 1,68 mmol) en DMA (10 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. Se agregó $NaHCO_3$ sat. a la mezcla y se extrajo con EtOAc (3 x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó con ISCO MPLC (50-100% de EtOAc/hexano a 40% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (245 mg, 64,2 %). MS (M+H+) = 342.

138c. *Ácido 4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metoxi)benzoico*

A una mezcla de 4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metoxi)benzoato de metilo (245 mg, 0,72 mmol) en MeOH (2,0 mL), THF (4 mL) y agua (1,0 mL) se agregó LiOH (25,8 mg, 1,08 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Se agregó a la mezcla de reacción LiOH adicional (180 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título. MS (M+H+) = 328.

138d. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metoxi)benzamida*

Una mezcla de ácido 4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metoxi) benzoico (100 mg, 0,31 mmol) en $SOCl_2$ (10 mL, 137,01 mmol) se agitó a reflujo durante 2h. Después de concentrarse al vacío, el residuo se diluyó con DCM y concentró al vacío nuevamente para proporcionar cloruro de 4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]metoxi}benzoilo. El residuo se mezcló con 5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (52,9 mg, 0,31 mmol) y se disolvió en una mezcla de DCM (10mL) y piridina (10mL). La mezcla se agitó a 50°C durante 0,5h. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó con ISCO MPLC (0-90% de MeOH/EtOAc) para proporcionar un producto bruto que se volvió a purificar con Gilson HPLC (5-50% de MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (34,0 mg, 23,07 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ10,45 (s, 1 H), 8,91 (dd, 1 H), 8,58 (d, 2 H), 8,51 (d, 1 H), 8,33 (dd, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 7,82 - 8,04 (m, 2 H), 7,56 - 7,82 (m, 4 H), 5,86 (s, 2 H), 3,57 (t, 4 H), 3,11 (d, 4 H), 2,84 (d, 6 H). MS (M+H+) = 483.

Ejemplo 139

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((5-morfolinopiridin-2-il)metoxi)benzamida

139a. *5-Morfolinopicolinaldehído*

Un recipiente de fondo redondo de 50 mL se cargó con una barra de agitación magnética y 5-fluoropicolinaldehído (0,751 g, 6,0 mmol). Se agregaron MeCN (16 mL), morfolina (1,046 mL, 12,01 mmol) y K_2CO_3 (1,659 g, 12,01 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 4h. La reacción luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró a través Celite y concentró al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante ISCO MPLC (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,499 g, 43,2 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 7,77 (d, 1 H) 7,41 (d, 1 H) 3,74 (t, 4 H) 3,41 (t, 4 H). MS (M+H+) = 193.

139b. *(5-Morfolinopiridin-2-il)metanol*

Un recipiente de fondo redondo de 200 mL se cargó con una barra de agitación magnética, 5-morfolinopicolinaldehído (0,499 g, 2,60 mmol) y MeOH anhidro (10,38 mL). El recipiente se enfrió con un baño de hielo y se agregó $NaBH_4$ (0,147 g, 3,89 mmol) en una única porción. La reacción se colocó bajo nitrógeno, se dejó en agitación a 0 °C durante 15 min y se agregó cuidadosamente NaOH 1N (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a esa temperatura y se extrajo con EtOAc (3 X 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,350 g, 69,4 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1 H) 7,36 – 7,26 (m, 3 H) 5,20 (t, 1 H) 4,44 (d, 1 H) 3,73 (t, 4 H) 3,11 (t, 4 H). MS (M+H+) = 195.

139c. *4-((5-Morfolinopiridin-2-il)metoxi)benzonitrilo*

Un recipiente de fondo redondo de 100 mL se cargó con una barra de agitación magnética, (5-morfolinopiridin-2-il)metanol (269 mg, 1,38 mmol) y DMF anhidro (5,149 mL). Se agregó NaH (60% en aceite mineral) (69,2 mg, 1,73 mmol), la mezcla se dejó en agitación durante 15 min y se agregó 4-fluorobenzonitrilo (210 mg, 1,73 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente y se agregó cuidadosamente NH_4Cl diluido ac. (~ 50 mL). Se agregó agua adicional (~ 50 mL) y el precipitado se recogió mediante filtrado al vacío. La torta de filtrado se lavó con agua (~ 50 mL), se recogió y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (355 mg, 87 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 1 H) 7,76 (d, 2 H) 7,36 (s, 2 H) 7,17 (d, 2 H) 5,14 (d, 2 H) 3,73 (t, 4 H) 3,13 (t, 4 H). MS ($M+H^+$) = 296.

139d. *Ácido 4-((5-morfolinopiridin-2-il)metoxi) benzoico*

Un recipiente de fondo redondo de 100 mL se cargó con una barra de agitación magnética, 4-((5-morfolinopiridin-2-il)metoxi)benzonitrilo (345 mg, 1,17 mmol), EtOH (3,70 mL), agua (0,935 mL) y NaOH (93 mg, 2,34 mmol). La mezcla se calentó a reflujo, agitándose durante la noche, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. El sólido bruto se suspendió en 10 % de HCl hasta lograr un pH de ~ 2. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con agua (3 X 10 mL). La torta de filtrado se recogió y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocloruro (240 mg, 58,6 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,67 (br s 1 H) 8,35 (s, 1 H) 7,90 (d, 2 H) 7,70 – 7,62 (m, 2 H) 7,10 (d, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 3,74 (t, 4 H) 3,26 (t, 4 H). MS ($M+H^+$) = 315.

139e. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((5-morfolinopiridin-2-il)metoxi)benzamida*

Un recipiente de fondo redondo de 100 mL se cargó con una barra de agitación magnética, hidrocloruro del ácido 4-((5-morfolinopiridin-2-il)metoxi)benzoico (83 mg, 0,24 mmol), hidrocloruro de 5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (49,6 mg, 0,24 mmol), DMF (0,70 mL), DIPEA (0,250 mL, 1,42 mmol) y HATU (135 mg, 0,35 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C en un baño de aceite, agitándose durante 4h y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (~ 50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (~ 100 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de un lecho de Celite y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante Gilson HPLC (5-55 % de MeCN/0,1% de TFA en agua). El material se diluyó con HCl y concentró al vacío para proporcionar la sal hidrocloruro del compuesto del título (55,0 mg, 45,9 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,02 (d, 2 H) 7,79 – 7,77 (m, 4 H) 7,55 (d, 1 H) 7,18 (d, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 3,76 – 3,73 (m, 4 H) 3,30 – 3,27 (m, 4 H) 2,33 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 470.

Ejemplo 140

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((5-morfolinopiridin-2-il)metilamino)benzamida

140a. *Terc-butil 4-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenilcarbamoil)fenilcarbamato*

Un recipiente de fondo redondo de 50 mL se cargó con una barra de agitación magnética, ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)benzoico (0,300 g, 1,26 mmol), hidrocloruro de 5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (0,265 g, 1,26 mmol), DMF (3,11 mL) y DIPEA (1,104 mL, 6,32 mmol). Se agregó HATU (0,721 g, 1,90 mmol) y la reacción se calentó hasta 50 °C, agitándose durante 6h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en salmuera (~ 50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó utilizando ISCO MPLC (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,210 g, 42,3 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,43 (s, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 9,69 (s, 1 H) 7,94 – 7,89 (m, 2 H) 7,71 (d, 1 H) 7,58 (d, 2 H) 7,32 (d, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 1,49 (s, 9 H). MS ($M+H^+$) = 393.

140b. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-aminobenzamida*

Un recipiente de fondo redondo de 100 mL se cargó con una barra de agitación magnética, *terc-butil* 4-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenilcarbamoil)fenilcarbamato (200 mg, 0,51 mmol) y HCl (4N) en dioxano (5 mL, 144 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h y luego concentró al vacío para proporcionar la sal hidrocloruro del compuesto del título (147 mg, 88 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 15,01 (br s, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 7,99 (d, 1 H) 7,92 (d, 2 H) 7,77 (s, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 7,04 (br s, 2 H) 2,32 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 293.

140c. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((5-morfolinopiridin-2-il)metilamino)benzamida*

Un recipiente de fondo redondo de 100 mL se cargó con una barra de agitación magnética, hidrocloruro de *N*-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-aminobenzamida (125 mg, 0,38 mmol), 5-morfolinopicolinaldehído (73,1 mg, 0,38 mmol) y DCM (3,80 mL). Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (322 mg, 1,52 mmol) y la mezcla se dejó en agitación

durante 4h a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío. El sólido obtenido se disolvió en DMSO (~ 3 mL) y se purificó mediante Gilson HPLC (5-75% de MeCN/0,1% de TFA en agua) para proporcionar material puro que se trató con una solución 4N de HCl en dioxano (5 mL) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocloruro (75 mg, 39,1 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,04 (d, 2 H) 7,80 – 7,74 (m, 3 H) 7,55 (d, 1 H) 7,18 (d, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 3,75 (t, 4 H) 3,29 (br s, 4 H) 2,33 (s, 3 H). MS ($M+H^+$) = 469.

Ejemplo 141

Terc-butil 2-((4-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenilcarbamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato

Un recipiente de 50 mL se cargó con una barra de agitación magnética, *N*-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-hidroxibenzamida (170 mg, 0,58 mmol), 2-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (177 mg, 0,64 mmol), K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol), MeCN (2 mL), NaI (~ 25 mg) y agua (200 µL). La mezcla se calentó hasta 80 °C, agitándose durante 72h y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante ISCO MPLC (20% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (179 mg, 63,0 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,44 (s, 1 H) 9,83 (s, 1 H) 7,98 (d, 2 H) 7,89 (s, 1 H) 7,70 (d, 1 H) 7,32 (d, 1 H) 7,06 (d, 2 H) 3,97 – 3,91 (m, 2 H) 2,90 – 2,88 (m, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 1,98 – 1,62 (m, 4 H) 1,36 (s, 9 H) 0,99 – 0,82 (m, 4 H). MS ($M+H^+$) = 491.

Ejemplo 142

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(piperidin-2-ilmetoxi)benzamida

Un recipiente de fondo redondo de 50 mL se cargó con una barra de agitación magnética, *terc-butil* 2-((4-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenilcarbamoil)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato (111 mg, 0,23 mmol), MeOH (5 mL) y HCl (4N en dioxano, 4 mL, 115,19 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 2h a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío para proporcionar el compuesto del título (91 mg, 94 %) como su sal hidrocloruro. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 14,91 (br s, 2 H) 10,04 (s, 1 H) 9,12 (br s, 1 H) 9,10 (br s 1 H) 8,12 – 7,98 (m, 3 H) 7,77 (s, 2 H) 7,54 (d, 1 H) 7,09 (d, 2

H) 4,06 – 3,97 (m, 2 H) 3,93 (d, 1 H) 3,50 – 3,34 (m, 4 H) 2,77 (t, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 1,86 – 1,67 (m, 4 H). MS ($M+H^+$) = 391.

Ejemplo 143

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((1-metilpiperidin-2-il)metoxi)benzamida

Un recipiente de fondo redondo de 50 mL se cargó con una barra de agitación magnética, hidrocloruro de *N*-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-(piperidin-2-ilmetoxi)benzamida (115 mg, 0,27 mmol), MeCN (1,5 mL) y solución de formaldehído (0,5 mL) (en agua). La mezcla se dejó en agitación durante 10 min y se agregó cianoborohidruro de sodio (42,3 mg, 0,67 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante ISCO MPLC (20% de MeOH/DCM) para proporcionar el material puro que se disolvió en MeOH (5 mL). Se trató con HCl 4N en dioxano (5 mL) y se concentró al vacío para proporcionar la sal hidrocloruro del compuesto del título (101 mg, 79 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 15,12 (br s, 1 H) 11,07 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,07 – 8,04 (m, 3 H) 7,75 (s, 2 H) 7,53 (d, 1 H) 7,08 (d, 2 H) 4,08 – 3,93 (m, 2 H) 3,58 – 3,48 (m, 4 H) 2,79 – 2,73 (m, 2 H) 2,72 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 1,88 – 1,85 (m, 2 H). MS ($M+H^+$) = 405.

Ejemplo 144

N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((3-hidroxipiridin-2-il)metoxi)benzamida

144a. *3-(Terc-butildifenilsililoxi)-2-metilpiridina*

A una mezcla de 2-metilpiridin-3-ol (1 g, 9,16 mmol), terc-butilclorodifenilsilano (3,52 mL, 13,75 mmol) en DMF (10 mL) se agregó 1H-imidazol (1,560 g, 22,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó mediante ISCO MPLC (10-20% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro que se volvió un sólido blanco después de reposar a temperatura ambiente durante la noche (2,33 g, 73,1 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,94 (dd, 1 H), 7,55 - 7,67 (m, 4 H), 7,34 - 7,42 (m, 2 H), 7,25 - 7,34 (m, 4 H), 6,59 - 6,71 (m, 1 H), 6,49 - 6,59 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,05 (s, 9 H). MS ($M+H^+$) = 348

144b. *2-(Bromometil)-3-(terc-butildifenilsililoxi)piridina*

Una mezcla de 3-(terc-butildifenilsililoxi)-2-metilpiridina (2 g, 5,75 mmol), 1-bromopirrolidina-2,5-diona (1,178 g, 6,62 mmol), (E)-2,2'-(diazene-1,2-diil)bis(2-metilpropanonitrilo) (0,189 g, 1,15 mmol) en CCl_4 (20 mL) se agitó a 80 °C durante 5h. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó con ISCO MPLC (20% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro que se volvió un sólido blanco después de reposar a temperatura ambiente durante 2h (1,360 g, 55,4 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,03 (dd, 1 H), 7,53 - 7,73 (m, 4 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,27 - 7,35 (m, 4 H), 6,77 (dd, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 1,08 (s, 9 H). MS ($M+H^+$) = 428.

144c. *N-(5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-((3-hidroxipiridin-2-il)metoxi)benzamida*

Una mezcla de 2-(bromometil)-3-(terc-butildifenilsililoxi)piridina (600 mg, 1,41 mmol), N-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-4-hidroxibenzamida (413 mg, 1,41 mmol) y K_2CO_3 (778 mg, 5,63 mmol) en acetonitrilo (15 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 80 °C durante 4h. La reacción se agitó a 60°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró, se lavó con metanol y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Gilson HPLC (10-45% de MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg, 23,07 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,78 (m, 2 H), 7,62 (d, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,13 - 7,20 (m, 1 H), 7,06 - 7,13 (m, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,78 (s, 2 H). MS ($M+H^+$) = 401.

Ejemplo 145

N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metil-fenil]-6-fenoxi-piridina-3-carboxamida

145a. *5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilanilina*

En un recipiente de 10 mL se agregó 2-bromo-1H-imidazol (3,08 g, 20,95 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,0 g, 13,09 mmol) y K_2CO_3 (3,85 g, 39,27 mmol) en dioxano (6,0 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,5 mL). Después de insuflar N_2 durante 20 min, se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (2,269 g, 1,96 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 50h. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante ISCO MPLC (10% de MeOH /DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,68 g, 30% de rendimiento). ^{1}H

NMR (DMSO-d_6) δ 2,07 (s, 3 H), 4,91 (br. s, 2 H), 6,98 (m, 3 H), 7,21 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 12,13 (br s br s, 1 H). MS ($M+H^+$) = 173.

145b. *N-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-metil-fenil]-6-fenoxi-piridina-3-carboxamida*

En un recipiente de 20 mL se agregó 5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilanilina (0,07 g, 0,40 mmol) en piridina (1,0 mL) para proporcionar una suspensión amarilla. Se agregó 6-fenoxinicotinoil cloruro (0,103 g, 0,44 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrarse bajo presión reducida, la solución se purificó mediante Gilson HPLC (MeCN/10 mM de NH_4OAc en agua) para proporcionar el compuesto del título (0,011 g, 7,5% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,25 (s, 4 H), 7,00 (s, 1 H), 7,20 (d, 3 H), 7,27 (t, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,47 (t, 2 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,39 (dd, 1 H), 8,77 (d, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 12,47 (br. s., 1 H). MS ($M+H^+$) = 371.

Los siguientes Ejemplos 146-154 se prepararon de manera similar al Ejemplo 145 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	**Nombre**	**MW**	**MS ($M+H^+$)**	**^1H NMR (δ ppm)**
146	3-ciano-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]benzamida	302,34	303	2,27 (s, 3 H), 7,16 (s, 2 H), 7,37 (d, 1 H), 7,77 (m, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H), 12,75 (s, 1 H)
147	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]-2-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	360,3	361	2,32 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 7,21 (s, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 13,00 (s, 1 H)
148	3-dimetilamino-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]benzamida	320,4	321	2,25 (s, 3 H), 2,97 (s, 6 H), 6,93 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,31 (m, 4 H), 7,74 (dd, H), 7,91 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 12,47 (s, 1 H)

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
149	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]-2-metil-5-oxa-2-azabiciclo[4,4,0]deca-7,9,11-trieno-8-carboxamida	348,4	349	2,22 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 3,34 (m, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 6,76 (d, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 12,44 (s, 1 H)
150	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	346,3	347	2,28 (s, 3 H), 7,01 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,77 (dt, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,14 (dd, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 10,41 (s, 1 H), 12,50 (s, 1 H)
151	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]-2,5-dioxabiciclo[4,4,0]deca-7,9,11-trieno-8-carboxamida	335,4	336	2,23 (s, 3 H), 4,32 (m, 4 H), 6,99 (d, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 12,45 (s, 1 H)
152	3-cloro-N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]benzamida	311,8	312	2,25 (s, 3 H), 7,00 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 12,48 (s, 1 H)
153	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]-6-morfolin-4-il-piridina-3-carboxamida	363,4	364	2,24 (s, 3 H), 3,61 (q, 4 H), 3,71 (m, 4 H), 6,94 (d, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,12 (dd, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 9,79 (s, 1 H)
154	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-fenil]-3,4-dimetoxi-benzamida	337,4	338	2,25 (s, 3 H), 3,84 (s, 6 H), 7,11 (m, 3 H), 7,35 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,66 (dd, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 12,62 (s, 1 H)

El siguiente Ejemplo 155 se preparó de manera similar al Ejemplo 139 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δ ppm)
155	N-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-4-{[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]metoxi}benzamida	482,59	483	14,97 (br s, 1 H), 11,20 (br s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,02 (d, 2 H), 7,99 (m, 1 H), 7,78 (s, 3 H), 7,77 (br s, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,18 (d, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 4,04 (d, 2 H), 3,50 (d, 2 H), 3,30 (dd, 2 H), 3,17 (dd, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H)

El siguiente Ejemplo 156 se preparó de manera similar al Ejemplo 1 utilizando materiales de partida disponibles comercialmente:

Ej.	Nombre	MW	MS ($M+H^+$)	^{1}H NMR (δppm)
156	N-[5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-2-metilfenil]-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida	412,49	413	2,28 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 5,31 (d, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 7,43 (m, 2 H), 7,57 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 8,63 (m, 1 H), 9,88 (br s, 1 H), 14,57 (br s, 1 H)

Ejemplo 157

Ensayo de diferenciación celular de la ruta Hedgehog

Mediante el siguiente ensayo de diferenciación celular se puede determinar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la ruta Hedgehog.

Se colocaron células C3H10T1/2 en 384 microplacas, a una concentración de 5000 células/pocillo en DMEM/FBS 10%. Al día siguiente, se cambió el medio por un medio condicionado al 20% (DMEM con bajo contenido de suero/FBS 2% + ligando Shh). Los compuestos se solubilizaron en DMSO 100% hasta una concentración de 10mM y luego se diluyeron secuencialmente tres veces en DMSO 100%. La concentración más alta en la placa

fue 30μM y la más baja, 3nM. Luego, se agregaron los compuestos a las células. Se incubaron las placas con el compuesto durante 72 h y luego se analizaron para detectar la producción de fosfatasa alcalina utilizando pNp como sustrato. En resumen, después de 72 h de incubación, se aspiró el medio de las células y se lavó con 30 μl de PBS. Se aspiró el PBS de las células y se agregó a las mismas 15 μl de 1x tampón de lisis celular RIPA. Las placas con las células se incubaron a -80 °C durante 30 minutos para garantizar una lisis celular apropiada. Luego, las placas se descongelaron nuevamente a temperatura ambiente. Se agregó a las células lisadas la solución de sustratos que contenía pNp a una concentración de 1mg/mL en tampón de dietanolamina de pH 9,8. Las placas se incubaron a 30 °C para permitir el desarrollo de color y se leyeron a una absorbancia de 405 nm. Se calculó el porcentaje de inhibición y el valor de CI_{50} a partir de los datos de absorbancia utilizando procedimientos estándares.

Cuando se les sometió al ensayo anterior, los compuestos ejemplares exhibieron una CI_{50} de menos de 30 μM. Por ejemplo, en la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos.

TABLA 2

Ejemplo	**CI_{50}(μM)**
9	0,12
18	0,03
20	<0,003

En la Tabla 3 se muestran los porcentajes de inhibición a 3 μM para todos los ejemplos revelados en la presente, obtenidos según el ensayo descrito anteriormente.

TABLA 3

Ejemplo	**% inhibición a 3 μM**
1	64,9
2	72,3
3	67,3

4	65,4
5	68,8
6	65,7
7	70,8
8	66,5
9	60,5
10	63,5
11	75,0
12	74,2
13	64,9
14	79,2
15	80,7
16	68,6
17	53,5
18	48,4
19	52,0
20	58,1
21	73,4
22	60,7
23	73,6

24	81,1
25	79,5
26	75,7
27	76,6
28	91,9
29	75,3
30	80,1
31	27,9
32	54,1
33	54,7
34	69,4
35	76,8
36	26,9
37	38,2
38	24,2
39	7,8
40	6,5
41	51,9
42	79,4
43	81,4

44	80,7
45	80,3
46	81,9
47	80,9
48	81,5
49	82,0
50	80,5
51	82,1
52	79,8
53	80,4
54	77,5
55	84,3
56	67,4
57	73,6
58	86,2
59	82,5
60	79,7
61	82,1
62	76,9
63	79,8

64	79,6
65	50,0
66	69,6
67	77,1
68	83,3
69	83,9
70	78,1
71	84,9
72	-
73	85,8
74	76,2
75	77,8
76	77,6
77	86,1
78	75,1
79	85,9
80	57,1
81	78,8
82	68,6
83	15,1

84	79,6
85	78,8
86	85,7
87	74,8
88	84,7
89	72,7
90	61,5
91	80,4
92	76,0
93	79,9
94	56,7
95	47,0
96	79,8
97	81,9
98	78,4
99	29,9
100	82,7
101	83,5
102	87,1
103	85,6

96

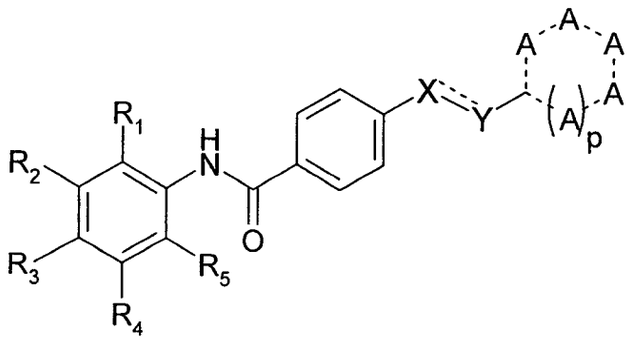
104	-
105	82,1
106	81,6
107	92,3
108	92,4
109	91,3
110	92,3
111	-0,1
112	54,3
113	84,7
114	73,2
115	82,8
116	83,4
117	68,8
118	75,4
119	92,4
120	78,3
121	77,8
122	84,6
123	84,7

124	46,8
125	76,7
126	47,2
127	76,3
128	81,5
129	82,8
130	91,9
131	72,7
132	77,1
133	77,0
134	77,3
135	76,9
136	77,0
137	76,5
138	42,2
139	84,1
140	85,5
141	85,3
142	31,3
143	62,3

referencias, patentes otorgadas y solicitudes de patentes publicadas citadas en esta solicitud se incorporan a la presente por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IA



IA

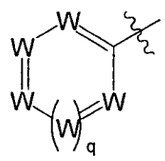
en donde

---- representa un enlace simple o doble;

---- representa un enlace simple, un doble enlace, un triple enlace o cuando X o Y es un enlace directo ---- representa la ausencia de un enlace;

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, aminoalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, hidroxi, sulfonilo, sulfuro y tio,

con la condición de que R_2 o R_3 es Z;



Z

cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR_{10}, NR_{10}, N, O y S, donde R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo, o

dos átomos W adyacentes pueden tomarse junto con sus sustituyentes R_{10} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste

en arilo, cicloalquiloC_{3-8}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

q es 0 ó 1, donde

si q es 0 y dos átomos W adyacentes tomados junto con sus sustituyentes R_{10} forman un biciclo seleccionado del grupo que consiste en bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y oxazolopiridilo, entonces, por lo menos un A es N,

si q es 1, dos W son N, y dos átomos W adyacentes tomados junto con sus sustituyentes R_{10} forman un quinoxalinilo, entonces, por lo menos un A es N, y

si q es 1 y cada W es CR_{10}, entonces dos átomos W adyacentes se toman junto con sus sustituyentes R_{10} para formar un segundo anillo seleccionado entre el grupo que consiste en un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, haloalquiloC_{1-6} y halógeno;

R_6, R_7, R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC_{1-6}, amino, cicloalquiloC_{3-8}, alcoxiC_{1-6}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, sulfuro, sulfonilo y sulfonamido;

cuando están unidos por un enlace simple, X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S, SO_2, NR_{11} y $CR_{11}R_{12}$, o uno de X e Y puede ser un enlace directo,

cuando están unidos por un doble enlace, X e Y son cada uno independientemente CR_{11}, y

cuando están unidos por un triple enlace, X e Y son cada uno C;

cada R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, amino, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno y sulfuro;

cada A se selecciona del grupo que consiste en CR_{13}, $CR_{13}R_{13}$, NR_{13}, N, O y S;

cada R_{13} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}amino, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, alquilC_{1-6}amino, amidino, amido, amino, aminoalquilC_{1-6}amino, arilo, ariloxi, carboxamido, cicloalquiloC_{3-8}, cicloalquilC_{3-8}alcoxiC_{1-6}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilo, heterociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilalcoxiC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

p es 0 ó 1, donde

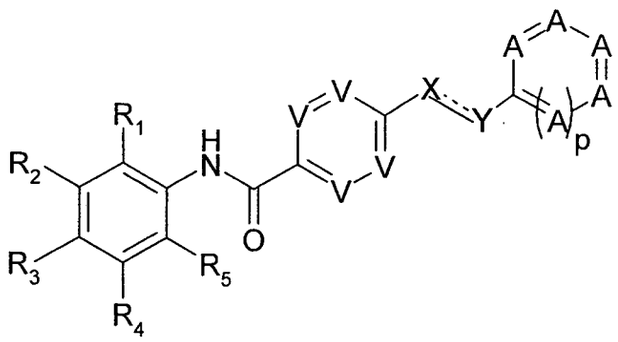
si p es 0, entonces dos átomos A adyacentes se pueden tomar junto con sus sustituyentes R_{13} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se

selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros, y

si p es 1, entonces dos átomos A adyacentes se pueden tomar junto con sus sustituyentes R_{13} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula II

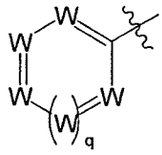


II

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, aminoalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, hidroxi, sulfonilo, sulfuro y tio,

con la condición de que R_2 o R_3 es Z;



Z

cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR_{10}, NR_{10}, N, O y S, donde R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo, o

dos átomos W adyacentes pueden tomarse junto con sus sustituyentes R_{10} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste

en arilo, cicloalquiloC_{3-8}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

q es 0 ó 1, donde

si q es 0 y dos átomos W adyacentes tomados junto con sus sustituyentes R_{10} forman un biciclo seleccionado del grupo que consiste en bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y oxazolopiridilo, entonces, por lo menos un A es N,

si q es 1, dos W son N, y dos átomos W adyacentes tomados junto con sus sustituyentes R_{10} forman un quinoxalinilo, entonces, por lo menos un A es N, y

si q es 1 y cada W es CR_{10}, entonces dos átomos W adyacentes se toman junto con sus sustituyentes R_{10} para formar un segundo anillo seleccionado entre el grupo que consiste en un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y un heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, haloalquiloC_{1-6} y halógeno;

cuando están unidos por un enlace simple, X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S, SO_2, NR_{11} y $CR_{11}R_{12}$, o uno de X e Y puede ser un enlace directo,

cuando están unidos por un doble enlace, X e Y son cada uno independientemente CR_{11}, y

cuando están unidos por un triple enlace, X e Y son cada uno C;

cada R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alquiloC_{1-6}, amino, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno y sulfuro;

cada A se selecciona del grupo que consiste en CR_{13}, NR_{13}, N, O y S;

cada R_{13} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, cicloalquiloC_{3-8}, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

cada V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en CR_{14} y N;

cada R_{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}carbonilo, alquiloC_{1-6}, amidino, amido, amino, arilo, carboxamido, ciano, haloalquiloC_{1-6}, halógeno, heterociclilalquiloC_{1-6}, hidroxi, hidroxialquiloC_{1-6}, nitro, sulfuro, sulfonamido y sulfonilo;

p es 0 ó 1, donde

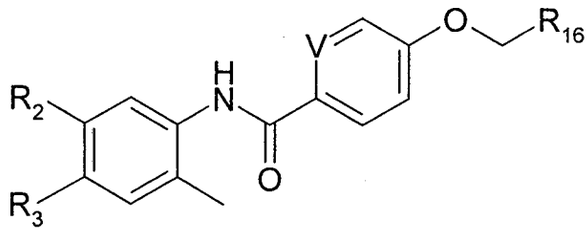
si p es 0, entonces dos átomos A adyacentes se pueden tomar junto con sus sustituyentes R_{13} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se

selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros; y

si p es 1, entonces dos átomos A adyacentes se pueden tomar junto con sus sustituyentes R_{13} para formar un segundo anillo fusionado, en donde el segundo anillo se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto de fórmula III



III

en donde

V es N o CH;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazol, tiazolilo, piridilo, triazolilo, purinilo y quinoxalinilo, en donde R_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{15};

R_{15} puede seleccionarse entre el grupo que consiste en alquilo, nitro, arilo, heteroarilo en donde R_{15} puede estar opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, alquiltio, arilo y heteroarilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R_{16} se selecciona del grupo que consiste en arilo y heterociclilo en donde R_{16} está opcionalmente sustituido con R_{17}; y

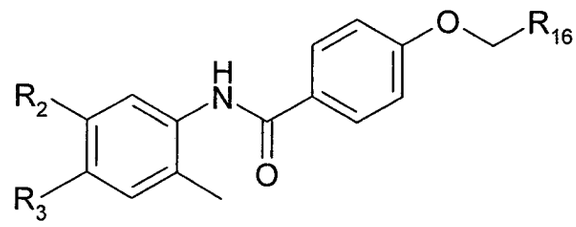
R_{17} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo, alcoxi, alquiltio, en donde R_{17} está opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde uno de R_2 o R_3 es imidazolilo.

5. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R_{16} es piridilo o fenilo.

6. Un compuesto de fórmula IV



IV

en donde

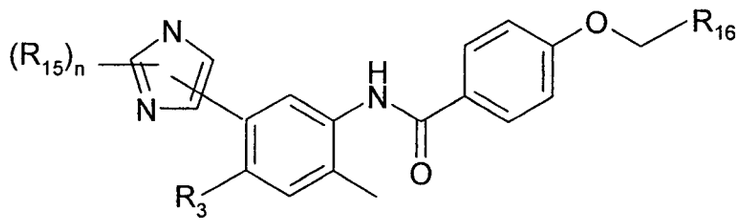
R_2 se selecciona del grupo que consiste en tiazol-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, fenilo, benzotiazol-2-ilo, 7H-purin-6-ilo, 6-aminopiridazin-3-ilo, 6-amino-2-piridilo, 5-nitro-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-metil-3H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-etoxicarbonil-4-metil-tiazol-2-ilo, 5-aminopirazin-2-ilo, 5-amino-2-piridilo, 5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tiazol-2-ilo, 5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-4-ilo, 5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-ilo, 5-(pirazol-1-ilmetil)tiazol-2-ilo, 5-(morfolinometil)tiazol-2-ilo, 5-(hidroximetil)-1-metil-imidazol-4-ilo, 4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-ilo, 4-tia-1,6-diazabiciclo[3.3.0]octa-2,5,7-trien-7-ilo, 4-terc-butil-1H-imidazol-2-ilo, 4-piridilo, 4-fenil-1H-imidazol-2-ilo, 4-metil-3H-imidazol-2-ilo, 4-metil-1H-imidazol-2-ilo, 4-etil-1H-imidazol-2-ilo, 4-ciclopropil-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-ilo, 4-(trifluorometil)-3H-imidazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-1H-imidazol-2-ilo, 4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-imidazol-2-ilo, 4-(3-piridil)-1H-imidazol-2-ilo, 3-piridilo, 3-metilimidazol-4-ilo, 2-piridilo, 2-metilpirazol-3-ilo, 2-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,3-dimetilimidazol-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1-metil-5-(metilaminometil)imidazol-4-ilo, 1-isobutilpirazol-4-ilo, 1H-triazol-4-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-benzoimidazol-2-ilo, 1-[(3-bromo-2-piridil)metil]imidazol-2-ilo, 1,5-dimetilimidazol-2-ilo, 1,4-dimetilimidazol-2-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 1,2-dimetilimidazol-4-ilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y 1H-benzoimidazol-2-ilo; y

R_{16} se selecciona del grupo que consiste en 2-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3,4-dimetoxi-2-piridilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-cianofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(2-morfolinetoxi)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo y 2-piridilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de fórmula V



V

en donde

n es 0, 1, 2 ó 3;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo;

R_{15} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, sulfinilo, sulfonilo, ciano, cicloalquilo, arilo o un heterociclilo en donde cada R_{15} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, sulfonilo, ciano, alcoxilo o heterociclilo;

R_{16} se selecciona del grupo que consiste en arilo y heterociclilo en donde R_{16} está opcionalmente sustituido con R_{17}; y

R_{17} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo, alcoxi, alquiltio, en donde R_{17} está opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R_{15} es halógeno, arilo, heterociclilo, cicloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido.

9. Una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1, 2, 3, 6 ó 7 formulados con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10. Un método para inhibir la ruta Hedgehog que comprende administrar a un individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de conformidad con las

reivindicaciones 1, 2, 3, 6 ó 7, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, de forma tal que se inhibe la ruta Hedgehog.

11. Un método para reducir la proliferación y diferenciación celular y/o afectar la modulación del microentorno estromal que comprende administrar a un individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1, 2, 3, 6 ó 7, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, de forma tal que se reduce la proliferación y diferenciación celular y/o se afecta la modulación del microentorno estromal en el individuo.

12. El método de la reivindicación 11, en donde la célula es una célula estromal.

13. El método de la reivindicación 11, en donde la célula es una célula cancerosa.

14. El método de la reivindicación 11, en donde la célula es una célula germinal.

15. El método de la reivindicación 14, en donde la célula germinal es una célula precursora del cáncer.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050756

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D213/30 C07D213/40 C07D213/73 C07D233/61 C07D401/12
C07D413/12 C07D417/12 C07D417/14 C07D473/00 C07D513/04
A61K31/40 A61K31/41 A61K31/435 A61K31/4427 A61P35/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)
C07D A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
X	WO 2004/073634 A (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS INC [US]; WU CHENGDE [US]; ANDERSON ERIC C [U) 2 de septiembre de 2004 (2004-09-02) página 45; compuesto 112	1-9
X	WO 2004/072025 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 26 de agosto de 2004 (2004-08-26) compuestos 679, 947, 1100	1-9
X	WO 2007/049532 A (SHIONOGI & CO [JP]; KOBAYASHI NAOTAKE [JP]; UEDA KAZUO [JP]; ITOH NAOH) 3 de mayo de 2007 (2007-05-03) página 128; compuesto 313 página 140; compuesto 426 página 145; compuesto 477	1-9

-/--

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional	Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional
27 de noviembre de 2008	05/12/2008
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31 70) 340-2040, Fax. (+31 70) 340-3016	Funcionario autorizado Megido, Benigno

306

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050756

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	WO 2006/028958 A (GENENTECH INC [US]; CURIS INC [US]; GUNZNER JANET [US]; SUTHERLIN DANI) 16 de marzo de 2006 (2006-03-16) el documento entero	1-15

CONTINUA MÁS INFORMACIÓN DE PCT/ISA/ 210

Continuación de cuadro II.1

Números de reivindicaciones.: -

Aunque las reivindicaciones 10-15 se relacionan con un método de tratamiento del cuerpo humano o animal, la búsqueda ha sido realizada y se ha basado en los efectos alegados del compuesto/de la composición.

310

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050756

Recuadro II **Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)**

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones nºs:
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

Ver MÁS INFORMACIÓN en hoja PCT/ISA/210

2. ☐ Las reivindicaciones nºs:
se refieren a elementos de la solicitud nacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

3. ☐ Las reivindicaciones nºs:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la Regla 6.4(a)..

Recuadro III **Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)**

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud nacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.

2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.

3. ☐ Dada que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones nºs:

4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo, En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones nºs:

Indicación en cuanto a la protesta

☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.

☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.

☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

31

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050756

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004073634 A	02-09-2004	AU 2004212985 A1	02-09-2004
		CA 2515780 A1	02-09-2004
		EP 1610753 A2	04-01-2006
		JP 2006519785 T	31-08-2006
WO 2004072025 A	26-08-2004	AU 2004212145 A1	26-08-2004
		BR PI0407504 A	14-02-2006
		CA 2516118 A1	26-08-2004
		CN 1774418 A	17-05-2006
		DE 10306250 A1	09-09-2004
		EP 1597228 A2	23-11-2005
		HR 20050710 A2	31-07-2006
		JP 2006517563 T	27-07-2006
		KR 20050101215 A	20-10-2005
		MA 27735 A1	01-02-2006
		MX PA05008449 A	25-05-2006
		UY 28186 A1	30-09-2004
		ZA 200506369 A	26-07-2006
WO 2007049532 A	03-05-2007	AU 2006307314 A1	03-05-2007
		CA 2628074 A1	03-05-2007
		EP 1942105 A1	09-07-2008
		KR 20080059330 A	26-06-2008
WO 2006028958 A	16-03-2006	AU 2005282722 A1	16-03-2006
		BR PI0514841 A	24-06-2008
		CA 2579002 A1	16-03-2006
		CN 101072755 A	14-11-2007
		EP 1789390 A2	30-05-2007
		JP 2008511675 T	17-04-2008
		KR 20070085243 A	27-08-2007
		US 2006063779 A1	23-03-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050756

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/30 C07D213/40 C07D213/73 C07D233/61 C07D401/12
C07D413/12 C07D417/12 C07D417/14 C07D473/00 C07D513/04
A61K31/40 A61K31/41 A61K31/435 A61K31/4427 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/073634 A (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS INC [US]; WU CHENGDE [US]; ANDERSON ERIC C [U) 2 September 2004 (2004-09-02) page 45; compound 112	1-9
X	WO 2004/072025 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 26 August 2004 (2004-08-26) compounds 679, 947, 1100	1-9
X	WO 2007/049532 A (SHIONOGI & CO [JP]; KOBAYASHI NAOTAKE [JP]; UEDA KAZUO [JP]; ITOH NAOH) 3 May 2007 (2007-05-03) page 128; compound 313 page 140; compound 426 page 145; compound 477	1-9

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 November 2008	05/12/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Fax: (+31–70) 340–3016	Megido, Benigno

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050756

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/028958 A (GENENTECH INC [US]; CURIS INC [US]; GUNZNER JANET [US]; SUTHERLIN DANI) 16 March 2006 (2006-03-16) the whole document	1-15

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Although claims 10-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

3/5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2008/050756

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2008/050756

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004073634 A	02-09-2004	AU 2004212985 A1	02-09-2004
		CA 2515780 A1	02-09-2004
		EP 1610753 A2	04-01-2006
		JP 2006519785 T	31-08-2006
WO 2004072025 A	26-08-2004	AU 2004212145 A1	26-08-2004
		BR PI0407504 A	14-02-2006
		CA 2516118 A1	26-08-2004
		CN 1774418 A	17-05-2006
		DE 10306250 A1	09-09-2004
		EP 1597228 A2	23-11-2005
		HR 20050710 A2	31-07-2006
		JP 2006517563 T	27-07-2006
		KR 20050101215 A	20-10-2005
		MA 27735 A1	01-02-2006
		MX PA05008449 A	25-05-2006
		UY 28186 A1	30-09-2004
		ZA 200506369 A	26-07-2006
WO 2007049532 A	03-05-2007	AU 2006307314 A1	03-05-2007
		CA 2628074 A1	03-05-2007
		EP 1942105 A1	09-07-2008
		KR 20080059330 A	26-06-2008
WO 2006028958 A	16-03-2006	AU 2005282722 A1	16-03-2006
		BR PI0514841 A	24-06-2008
		CA 2579002 A1	16-03-2006
		CN 101072755 A	14-11-2007
		EP 1789390 A2	30-05-2007
		JP 2008511675 T	17-04-2008
		KR 20070085243 A	27-08-2007
		US 2006063779 A1	23-03-2006

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 23922
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050756
	Fecha inicio fase nacional	31/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 0 5 2 5 1

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

Continua en la página siguiente...

Radicación No.:10 23922

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 ABR. 2010.
adpa11

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 23922
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050756
	Fecha inicio fase nacional	31/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 05252

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 ABR. 2010
adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-023922- -00000-0000

Fecha: 2010-03-01 14:42:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

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 ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C., Folio 336

Doctor:
RAISBECK J. IAN
Apoderado (a) y/o Representante de
AZTRAZENECA AB

ASUNTO:	Radicación N°	10-23922
	Solicitud Internacional	PCT/GB2008/050756
	Fecha Inicio Fase Nacional	31/03/2010
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio Nº:	11859
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Como quiera que el solicitante no atendió el requerimiento contenido en el oficio No. 05252, notificado por fijación en lista de fecha 23 de abril de 2010, solo se tendrán en cuenta, dentro del presente tramite administrativo, las diez (10) primeras reivindicaciones.

Cúmplase
Dado en Bogotá D.C

21 JUN. 2011

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

202088