

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

03046059

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

03046059

54 TÍTULO Inhibidores de la farnesiltransferasa

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (C27) ²³³/₆₄ AGIK ³¹/₄₁₆₄

71 SOLICITANTE Abbott Laboratories.

DOMICILIO Abbott-park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América.

74 APODERADO José Antonio Hoxeda T.P. 10.784
Código 231

22 BOGOTÁ, D. C., 30 Mayo 2003.

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 046059 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03046059 00000000 Folios: 160
Fecha (2003): 2003-05-30 15:05:00
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ABBOTT LABORATORIES

Dirección: D377 AP6D, 100 Abbott Park Road,
Abbott Park, IL 60064-8050, Estados Unidos de
América.Nacionalidad o Domicilio: Abbott Park, Estado
de Illinois, Estados Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de Illinois,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: CLAIBORNE, Akiyo K.; GWALTNEY, Stephen L. II; HASVOLD, Lisa,
A.; LI, Qun, LI, Tongmei, LIN, Nan-Hong, MANTEL, Robert A.; ROCKWAY,
Todd, W.; SHAM, Ping, L.; SULLIVAN, Gerard, M.; TONG, Yunsong; WANG,
Gary, T.; WANG, Le; WANG, Xilu y WANG, Weibo.Dirección: 73 S. Windsor Place, Mundelein, IL 60060; 259 Quail Court,
Lindenhurst, IL 60046; 552 Shakespeare Drive, Grayslake, IL 60030; 1417
Castleton Road, Libertyville, IL 60048; 990 S. Darla, Waukegan, IL 60085; 432
W. Sycamore Street, Vernon Hills, IL 60061; 4203 Caroly Court, Franklin, WI
53132; 17807 W. Braewick Road, Gurnee, IL 60031; 1666 N. St. Andrew Drive,
Vernon Hills, IL 60061; 2214 North Sunrise Drive, Round Lake Beach, IL 60073;
312 Cambridge Drive, Grayslake IL 60030; 1904 Darnell Street, Libertyville, IL
60048; 20 South Parliament Way, Mundelein, IL 60060; 34056 Sulkey Drive,
Grayslake, IL 60030 y 141 Embarcadero West, Apt. 4210, Oakland, CA 94607,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

PCT (86)

⑤

Solicitud Internacional No. PCT/US01/43168

Fecha: 30/11/01

Publicación Internacional No. WO 02/074747 A1

Fecha: 26/09/02

⑥

Título (54) " INHIBIDORES DE LA FARNESILTRANSFERASA "

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 233/64 A1K 31/4164

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

30/11/00

25/07/01

(31) Número de Solicitud

09/727,230

09/912,677

⑨

Comprobante de Pago No. 02-86.516 y 03-34.131

Fecha: 24-12-02 y 16-05-03

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 06,516
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMA DE CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Utr. PAGO
LLERENA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

FORMA DE CONCEPTO

CANT. ENTREGADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	370,000.00
	TOTAL :	370,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03046859 00000000 Folios: 168
Fecha (HID): 2003-05-20 15:26:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 83046879 80000000 Folios: 168
 Fecha (AMB) : 2083-05-30 15:26:00
 MIT : 800176089-2
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FARE MACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 34,131
FECHA : MAYO 16 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12125158	16/05/2003	2,830,000.00
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12125159	16/05/2003	2,400.

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		999 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTR	22,000.00
		TOTAL :	\$ 22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.700. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

Expediente No		03046059	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ☒	1	
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO		
10	OTROS:		

98: un sobre q1 contiene arte final.

9
6

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 6754.PC.01	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 01/43168	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30/11/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 30/11/2000
Solicitante ABBOTT LABORATORIES		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 2 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/43168

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D 233/64 A61K31/4164 C07D401/12 A61P35/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, CHEM ABS Dato, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 99 17777 A (HUTCHINSON JOHN H; DESOLMS S JANE (US); GRAHAM SAMUEL L (US); MERC) 15 de Abril de 1999 (1999-04-15) citado en la solicitud reivindicación 7	1-52
Y	WO 97 36901 A (ANTHONY NEVILLE J; GOMEZ ROBERT P (US); GRAHAM SAMUEL L (US); MERC) 9 de Octubre de 1997 (1997-10-09) citado en la solicitud reivindicación 5	1-52
Y	WO 00 12498 A (GRECA SUSAN DEBORAH; LYSSIKATOS JOSEPH PETER (US); YANG BINGWEI VE) 9 de Marzo de 2000 (2000-03-09) página 1-3	1-52

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

22 de Agosto de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

29/08/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Lauro, P

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/43168

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9917777 A	15-04-1999	AU 741945 B2	13-12-2001
		AU 9788398 A	27-04-1999
		CA 2306746 A1	15-04-1999
		EP 1021188 A1	26-07-2000
		JP 2001518508 T	16-10-2001
		WO 9917777 A1	15-04-1999
		US 6297239 B1	02-10-2001
WO 9736901 A	09-10-1997	AU 706150 B2	10-06-1999
		AU 2430197 A	22-10-1997
		AU 704792 B2	06-05-1999
		AU 2430397 A	22-10-1997
		AU 716123 B2	17-02-2000
		AU 2432597 A	22-10-1997
		AU 721952 B2	20-07-2000
		AU 2432697 A	22-10-1997
		AU 706314 B2	17-06-1999
		AU 2602097 A	22-10-1997
		AU 714851 B2	13-01-2000
		AU 2602197 A	22-10-1997
		AU 715606 B2	03-02-2000
		AU 2605797 A	22-10-1997
		AU 716381 B2	24-02-2000
		AU 2605897 A	22-10-1997
		AU 715658 B2	10-02-2000
		AU 2670297 A	22-10-1997
		AU 706497 B2	17-06-1999
		AU 2730797 A	22-10-1997
		CA 2249605 A1	09-10-1997
		CA 2249607 A1	09-10-1997
		CA 2249615 A1	09-10-1997
		CA 2249639 A1	09-10-1997
		CA 2249645 A1	09-10-1997
		CA 2249650 A1	09-10-1997
		CA 2249665 A1	09-10-1997
		CA 2250204 A1	09-10-1997
		CA 2250231 A1	09-10-1997
		CA 2250936 A1	09-10-1997
		EP 0891355 A1	20-01-1999
		EP 0891356 A1	20-01-1999
		EP 0891357 A1	20-01-1999
		EP 0891359 A1	20-01-1999
		EP 0891334 A1	20-01-1999
		EP 0891361 A1	20-01-1999
		EP 0891351 A1	20-01-1999
		EP 0891333 A1	20-01-1999
		EP 0891343 A1	20-01-1999
		EP 0904076 A1	31-03-1999
		JP 2000507590 T	20-06-2000
		JP 2000507591 T	20-06-2000
		JP 2001509131 T	10-07-2001
		JP 2000507592 T	20-06-2000
		JP 2000504024 T	04-04-2000
		JP 2000507593 T	20-06-2000
		JP 2000507595 T	20-06-2000
		JP 2000509371 T	25-07-2000
		JP 2000507955 T	27-06-2000
		JP 2000507956 T	27-06-2000

**Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/43168**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0012498 A	09-03-2000	AU 4925199 A	21-03-2000
		BR 9913315 A	22-05-2001
		EP 1107962 A1	20-06-2001
		WO 0012498 A1	09-03-2000

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 6754.PC.01	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 01/43168	International filing date (day/month/year) 30/11/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/11/2000
Applicant ABBOTT LABORATORIES		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 01/43168

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D233/64 A61K31/4164 C07D401/12 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)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 17777 A (HUTCHINSON JOHN H ;DESOLMS S JANE (US); GRAHAM SAMUEL L (US); MERC) 15 April 1999 (1999-04-15) cited in the application claim 7	1-52
Y	WO 97 36901 A (ANTHONY NEVILLE J ;GOMEZ ROBERT P (US); GRAHAM SAMUEL L (US); MERC) 9 October 1997 (1997-10-09) cited in the application claim 5	1-52
Y	WO 00 12498 A (GRECA SUSAN DEBORAH ;LYSSIKATOS JOSEPH PETER (US); YANG BINWEI VE) 9 March 2000 (2000-03-09) page 1-3	1-52

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

☒ Patent family members are listed in 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.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

22 August 2002

Date of mailing of the International search report

29/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentleien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inventor's Application No

PCT/US 01/43168

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9917777	A	15-04-1999	AU 741945 B2 13-12-2001
			AU 9788398 A 27-04-1999
			CA 2306746 A1 15-04-1999
			EP 1021188 A1 26-07-2000
			JP 2001518508 T 16-10-2001
			WO 9917777 A1 15-04-1999
			US 6297239 B1 02-10-2001
WO 9736901	A	09-10-1997	AU 706150 B2 10-06-1999
			AU 2430197 A 22-10-1997
			AU 704792 B2 06-05-1999
			AU 2430397 A 22-10-1997
			AU 716123 B2 17-02-2000
			AU 2432597 A 22-10-1997
			AU 721952 B2 20-07-2000
			AU 2432697 A 22-10-1997
			AU 706314 B2 17-06-1999
			AU 2602097 A 22-10-1997
			AU 714851 B2 13-01-2000
			AU 2602197 A 22-10-1997
			AU 715606 B2 03-02-2000
			AU 2605797 A 22-10-1997
			AU 716381 B2 24-02-2000
			AU 2605897 A 22-10-1997
			AU 715658 B2 10-02-2000
			AU 2670297 A 22-10-1997
			AU 706497 B2 17-06-1999
			AU 2730797 A 22-10-1997
			CA 2249605 A1 09-10-1997
			CA 2249607 A1 09-10-1997
			CA 2249615 A1 09-10-1997
			CA 2249639 A1 09-10-1997
			CA 2249645 A1 09-10-1997
			CA 2249650 A1 09-10-1997
			CA 2249665 A1 09-10-1997
			CA 2250204 A1 09-10-1997
			CA 2250231 A1 09-10-1997
			CA 2250936 A1 09-10-1997
			EP 0891355 A1 20-01-1999
			EP 0891356 A1 20-01-1999
			EP 0891357 A1 20-01-1999
			EP 0891339 A1 20-01-1999
			EP 0891334 A1 20-01-1999
			EP 0891361 A1 20-01-1999
			EP 0891351 A1 20-01-1999
			EP 0891333 A1 20-01-1999
			EP 0891343 A1 20-01-1999
			EP 0904076 A1 31-03-1999
			JP 2000507590 T 20-06-2000
			JP 2000507591 T 20-06-2000
			JP 2001509131 T 10-07-2001
			JP 2000507592 T 20-06-2000
			JP 2000504024 T 04-04-2000
			JP 2000507593 T 20-06-2000
			JP 2000507595 T 20-06-2000
			JP 2000509371 T 25-07-2000
			JP 2000507955 T 27-06-2000
			JP 2000507956 T 27-06-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 01/43168

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0012498 A	09-03-2000	AU 4925199 A	21-03-2000
		BR 9913315 A	22-05-2001
		EP 1107962 A1	20-06-2001
		WO 0012498 A1	09-03-2000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

26 de Septiembre de 2002 (26.09.2002)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 02/074747 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 233/64,
A61K 31/4164, C07D 401/12, A61P 35/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US01/43168

(22) Fecha de Registro Internacional: 30 de Noviembre de 2001
(30.11.2001)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:

09/727,230 30 de Noviembre de 2000 (30.11.2000) US
09/912,677 25 de Julio de 2001 (25.07.01) US

(71) Solicitante: ABBOTT LABORATORIES [US/US]; D377
Ap6d, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6050
(US).

(72) Inventor: CLAIBORNE, Akya, K.; 73 S. Windsor Place,
Mundelein, IL 60060 (US). GWALTNEY, Stephen, L, II; 259
Quail Court, Lindenhurst, IL 60046 (US). HASVOLD, Lisa,
A.; 552 Shakespeare Drive, Grayslake, IL 60030 (US). LI,
Qun; 1417 Castleton Road, Libertyville, IL 60048 (US). LI,
Tomgmel; 990 S. Daria, Waukegan, IL 60085 (US). LIN,
Nan-Horng; 432 W. Sycamore Street, Vernon Hills, IL 60061
(US). MANTEL, Robert, A.; 4203 Carol Court, Franklin, WI
53132 (US). ROCKWAY, Todd, W.; 17807 W. Braewick
Road, Gurnee, IL 60031 (US). SHAM Hing, L.; 1666 N. St.
Andrew Drive, Vernon Hills, IL 60061 (US). SULLIVAN,
Gerard, M.; 2214 North Sunrise Drive, Round Lake Beach,
IL 60073 (US). TONG, Yunsong; 312 Cambridge Drive,
Grayslake IL 60030 (US). WANG, Gary, T.; 1904

Darnell Street, Libertyville, IL 60048 (US). WANG, Le; 20
South Parliament Way, Mundelein, IL 60060 (US). WANG,
Xiliu; 34056 Sulkey Drive, Grayslake, IL 60030 (US). WANG,
Welbe; 141 Embarcadero West, Apt. 4210, Oakland, CA 94607
(US).

(74) Agente: STEELE, Gregory, W.; et al.; Abbott Laboratories, 100
Abbott Park Road, D377 AP6D/2, Abbott Park, IL 60064-6050
(US).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente
europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

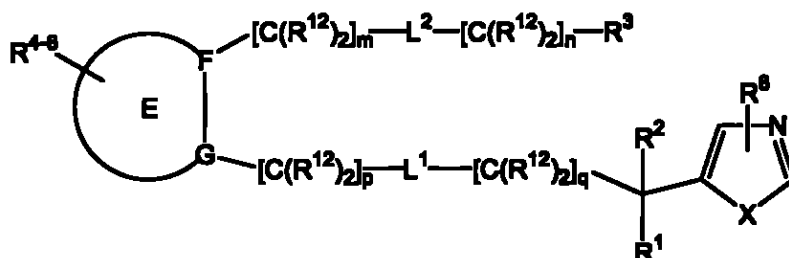
Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional.

— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "INHIBIDORES DE FARNESILTRANSFERASA"



(57) Resumen: Imidazoles y tiazoles sustituidos que tienen fórmula (I), son útiles para inhibir la farnesiltransferasa. También se revelan composiciones que inhiben farnesiltransferasa en un paciente.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 September 2002 (26.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/074747 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 233/64,
A61K 31/4164, C07D 401/12, A61P 35/00

Darnell Street, Libertyville, IL 60048 (US). WANG, Le;
20 South Parliament Way, Mundelein, IL 60060 (US).
WANG, Xilu; 34056 Sulkley Drive, Grayslake, IL 60030
(US). WANG, Weiho; 141 Embarcadero West, Apt. 4210,
Oakland, CA 94607 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/43168

(23) International Filing Date:
30 November 2001 (30.11.2001)

(74) Agents: STEELE, Gregory, W. et al.; Abbott Laborato-
ries, 100 Abbott Park Road, D377 AP6D/2, Abbott Park,
IL 60064-6030 (US).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(81) Designated States (*national*): AB, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(30) Priority Data:
09/727,230 30 November 2000 (30.11.2000) US
09/912,677 25 July 2001 (25.07.2001) US

(71) Applicant: ABBOTT LABORATORIES [US/US];
D377 Ap6d, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL
60064-6050 (US).

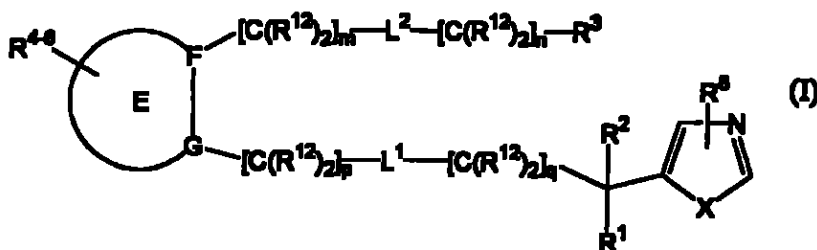
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NR, SN, TD, TG).

(72) Inventors: CLAIBORNE, Akio, K.; 73 S. Wind-
sor Place, Mundelein, IL 60060 (US). GWALTNEY,
Stephen, L., II; 259 Quail Court, Lindenhurst, IL 60046
(US). HASVOLD, Lisa, A.; 552 Shakespeare Drive,
Grayslake, IL 60030 (US). LI, Qun; 1417 Castleton Road,
Libertyville, IL 60048 (US). LI, Tongmei; 990 S. Daria,
Waukegan, IL 60085 (US). LIN, Nan-Hong; 432 W.
Sycamore Street, Vernon Hills, IL 60061 (US). MANTEL,
Robert, A.; 4203 Caroly Court, Franklin, WI 53132
(US). ROCKWAY, Todd, W.; 17807 W. Brunswick Road,
Gurnee, IL 60031 (US). SHAM, Hing, L.; 1666 N. St.
Andrew Drive, Vernon Hills, IL 60061 (US). SULLIVAN,
Gerard, M.; 2214 North Suggs Drive, Round Lake
Beach, IL 60073 (US). TONG, Yunsong; 312 Cambridge
Drive, Grayslake, IL 60030 (US). WANG, Gary, T.; 1904

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

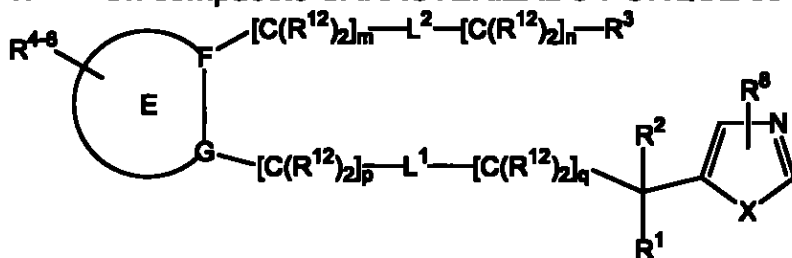
(54) Title: FARNESYLTRANSFERASE INHIBITORS



**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I)



(1)

o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, donde

E es un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cinco, seis o siete miembros donde entre cero y tres átomos de carbono están reemplazados por nitrógeno;

F y G son independientemente seleccionados del grupo formado por C y N:

con la salvedad de que cuando uno de F y G es N, el otro es C;

L¹ y L² son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por un enlace, C₂ alquenileno, C₂ alquinileno, O, NR⁹, C(O), S, S(O), SO₂, SO₂NR⁹, NR⁹SO₂, C(O)NR⁹, NR⁹C(O), y CO₂;

X se selecciona entre el grupo formado por S y NR⁷:

R¹ se selecciona entre el grupo formado por arilo, arilalquilo, heterociclo, y (heterociclo)alquilo;

R² se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquilo, amino, aminoalquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, haloalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, hidroxilo, e hidroxialquilo;

R³ se selecciona entre el grupo formado por arilo, heterociclo, y cicloalquilo;

R^{4a} son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, NR⁹C(O), C(O)NR⁹, alcanoilo, alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, amino, aminoalquilo, aminosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, arilsulfonilo, azido, carboxi, ciano, cianoalquilo,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, nitroalquilo, oxo, y tio(oxo);

R^7 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, y trialkilsililo;

R^9 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, amidoalquilo, aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxialquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, hidroxialquilo, y un grupo protector de nitrógeno;

cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquilo, amino, halo, e hidroxilo;

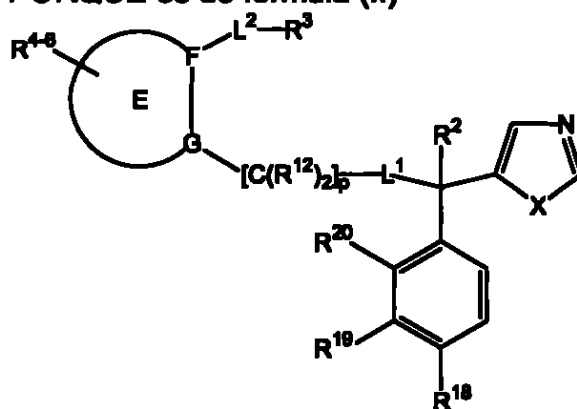
m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

q es 0, 1, 2, 3 ó 4.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (II)



(II),

o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, donde

E, F, G, L^1 , L^2 , X, R^2 , R^3 , R^{4-6} , R^{12} , y p tienen los valores definidos en la reivindicación 1 y

R^{18} , R^{19} , y R^{20} son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, ciano, y halo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE

E es fenilo;

L¹ se selecciona entre el grupo formado por O y C₂ alquilileno;

L² se selecciona entre el grupo formado por un enlace, NR⁹SO₂, y C(O)NR⁹;

donde cada grupo se dibuja con su extremo izquierdo unido a F y su extremo derecho unido a R³;

X es NR⁷;

R² se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno e hidroxilo;

R³ se selecciona entre el grupo formado por aro y heterociclo;

R¹² es hidrógeno; y

p es 0 ó 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación ¹3 CARACTERIZADO PORQUE E se selecciona entre el grupo formado por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,4-dihidropiridinilo, y 1,2-dihidropiridinilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 CARACTERIZADO PORQUE E es piridinilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 CARACTERIZADO PORQUE

R¹⁸ es ciano; y

R¹⁹ y R²⁰ son hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo formado por

4-(((6-cloro-2-(3-clorofenil)-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((2-(3-clorofenil)-6-metil-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((4-(3-clorofenil)-6-fluoro-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((4-(3-clorofenil)-6-metoxi-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(3-clorofenil)-5-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-2-piridincarbonitrilo;

5-(((4-clanofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-6-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piridina-2-carbonitrilo; y

5-(((4-clanofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-6-(3,5-difluorofenil)piridina-2-carbonitrilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 CARACTERIZADO PORQUE E se selecciona entre el grupo formado por 1,4-dihidropiridinilo y 1,2-dihidropiridinilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 CARACTERIZADO PORQUE

R^{18} es ciano; y

R^{19} y R^{20} son hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo formado por

4-(3-clorofenil)-N-(((4-clanofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida;

1-(3-clorofenil)-6-(((4-clanofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridincarbonitrilo;

4-(((4-(3-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((4-(3-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

5-(3-clorofenil)-6-(((4-clanofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo;

6-(((4-clanofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-5-(3,5-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo;

6-(((4-clanofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo; y

6-(((4-clanofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-5-(3,5-diclorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 CARACTERIZADO PORQUE

R^{18} es halo; y

R^{19} y R^{20} son hidrógeno.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 CARACTERIZADO PORQUE es

5-(3-clorofenil)-6-(((4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 CARACTERIZADO PORQUE

R^{18} es ciano;

R^{19} es hidrógeno; y

R^{20} es halo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 CARACTERIZADO PORQUE es

5-(3-clorofenil)-6-(((4-ciano-2-fluorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 CARACTERIZADO PORQUE

R^{18} es ciano;

R^{19} es halo; y

R^{20} es hidrógeno.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo formado por

5-(3-clorofenil)-6-(((4-ciano-3-fluorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo; y

6-(((3-cloro-4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-5-(3-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 CARACTERIZADO PORQUE E es fenilo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 CARACTERIZADO PORQUE uno de R^{4-6} es ciano.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 CARACTERIZADO PORQUE

R^{18} es ciano; y

R^{19} y R^{20} son hidrógeno.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 CARACTERIZADO PORQUE selecciona del grupo formado por

6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3'-metoxi(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo;

6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3'-etoxi(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo;

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)benzonitrilo;

3'-cloro-6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo;

N-(5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)fenil)-2-tiofenesulfonamida;

N-(5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)fenil)-4-metilbencenosulfonamida;

5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

N-(3-clorofenil)-5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)benzamida;

4-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo; y

4-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3-(6-propoxipiridin-3-il)benzonitrilo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 CARACTERIZADO PORQUE uno de R^{4-6} es halo.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 CARACTERIZADO PORQUE R^3 es heterociclo.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 CARACTERIZADO PORQUE

R^{18} es ciano; y

R^{19} y R^{20} son hidrógeno.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo formado por

4-(((2-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-clorobencil)oxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo; y 4-(((4-cloro-2-(5-formil-2-tienil)bencil)oxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 CARACTERIZADO PORQUE R^3 es arilo.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 CARACTERIZADO PORQUE el arilo es insustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por alcanoilo, alcoxi, alquilo, amino, ciano, formilo, halo, y haloalquilo.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 CARACTERIZADO PORQUE

R^{18} es ciano; y

R^{19} y R^{20} son hidrógeno.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo formado por

4-(((2',5-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((5-cloro-2'-metil(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((5-cloro-2'-metoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((3',5-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((5-cloro-3'-metil(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((5-cloro-3'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((5-cloro-3'-metoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((5-cloro-3'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((4',5-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((4-cloro-2-(1-naftil)bencil)oxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((3'-amino-5-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

3'-cloro-6'-(((4-clanofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo;

4-(((2'-acetil-5-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((4'-acetil-5-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((4'-tert-butil-5-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((5-cloro-3'-etoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

N-(5'-cloro-2'-(((4-clanofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)(1,1'-bifenil)-3-il)acetamida;

4-(((5-cloro-4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((5-cloro-3'-formil(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo; y

4-(3-(3',5-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)-1-hidroxi-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-propynil)benzonitrilo.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 CARACTERIZADO PORQUE el arilo es sustituido con dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por alcoxi, alquilo, y halo.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 CARACTERIZADO PORQUE

R^{18} es ciano; y

R^{19} y R^{20} son hidrógeno.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo formado por

4-(((5-cloro-3',4'-dimetil(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((5-cloro-2',5'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-(((5-cloro-3',4'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

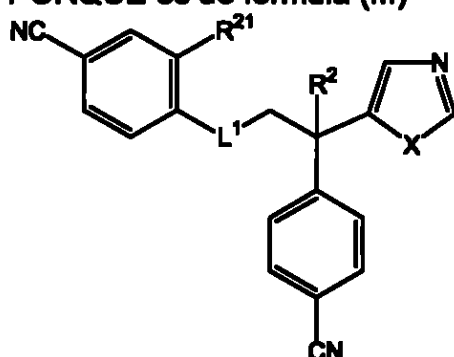
4-(((5-cloro-3',4',5'-trimetoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo;

4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)((2',3',5-tricloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)metil)benzonitrilo;

4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)((3',5,5'-tricloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)metil)benzonitrilo; y

4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)((3',4',5-tricloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)metil)benzonitrilo.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (III)



(III),

o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, donde

L^1 , X, y R^2 tienen los valores definidos en la reivindicación 1; y

R^{21} se selecciona entre el grupo formado por arilo y heterociclo.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32 CARACTERIZADO PORQUE

L^1 se selecciona entre el grupo formado por NR^9 y O;

X se selecciona entre el grupo formado por NR^7 y S; y

R^2 se selecciona entre el grupo formado por amino, halo e hidroxilo.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 CARACTERIZADO PORQUE

L^1 es NR^9 ; y

X es NR^7 .

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo formado por

6-((2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)(metil)amino)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-((2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)(metil)amino)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo; y

6-((2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)(metil)amino)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 CARACTERIZADO PORQUE

L^1 es O; y

X es S.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 CARACTERIZADO PORQUE es

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1,3-thiazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 CARACTERIZADO PORQUE

L^1 es O;

X es NR^7 ;

R^2 es hidroxilo; y

R^{21} es arilo.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo formado por

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3',4'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3',5'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

3',4'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

3',5'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-(1-naftil)benzonitrilo; y

(S)-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 CARACTERIZADO PORQUE

L^1 es O;

X es NR^7 ;

R^2 es hidroxilo; y

R^{21} es heterociclo.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo formado por

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)benzonitrilo;

4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-quinolin-8-ilbenzonitrilo; y

4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)benzonitrilo.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 CARACTERIZADO PORQUE

L^1 es O;

X es NR^7 ;

R^2 es halo; y

R^{21} es arilo.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 42 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo formado por

6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3',4'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3',5'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

3',4'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

3',5'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo; y

3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 CARACTERIZADO PORQUE

L^1 es O;

X es NR^7 ;

R^2 es halo; y

R^{21} es heterociclo.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo formado por

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)benzonitrilo;

4-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-quinolin-8-ilbenzonitrilo; y

4-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)benzonitrilo.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 CARACTERIZADO PORQUE

L^1 es O;

X es NR^7 ;

R^2 es amino; y

R^{21} es arilo.

47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46 CARACTERIZADO PORQUE es

6-(2-amino-2-(4-cianofenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo.

48. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo.

49. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es

6-((2S)-2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo.

50. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, en combinación con un vehículo aceptable para uso terapéutico.

51. Un método para inhibir farnesiltransferasa en un paciente con necesidad reconocida de tratamiento CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al paciente una cantidad aceptable para uso terapéutico de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo.

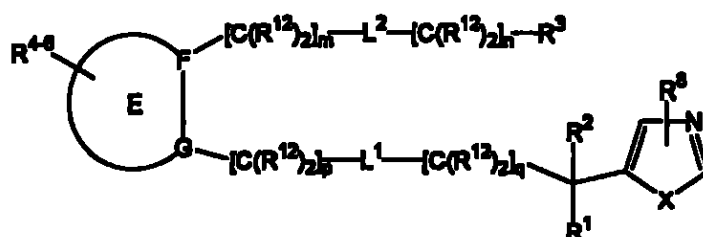
52. Un método para tratar cáncer en un paciente con necesidad reconocida de tratamiento CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al paciente una cantidad aceptable para uso terapéutico de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo.

p.p. Abbott Laboratorie

Miguel N. Armando (627)

WHAT IS CLAIMED IS

1. A compound of formula (I)



5

(I),

or a therapeutically acceptable salt thereof, wherein

E is a five-, six-, or seven-membered aromatic or non-aromatic carbocyclic ring wherein from zero to three carbon atoms are replaced by nitrogen;

- 10 F and G are independently selected from the group consisting of C and N; with the proviso that when one of F and G is N, the other is C;

L¹ and L² are each independently selected from the group consisting of a bond, C₂ alkenylene, C₂ alkynylene, O, NR⁹, C(O), S, S(O), SO₂, SO₂NR⁹, NR⁹SO₂, C(O)NR⁹, NR⁹C(O), and CO₂;

- 15 X is selected from the group consisting of S and NR⁷;

R¹ is selected from the group consisting of aryl, arylalkyl, heterocycle, and (heterocycle)alkyl;

- 20 R² is selected from the group consisting of hydrogen, alkoxy, alkyl, amino, aminoalkyl, cyano, cyanoalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, halo, haloalkyl, heterocycle, (heterocycle)alkyl, hydroxy, and hydroxyalkyl;

R³ is selected from the group consisting of aryl, heterocycle, and cycloalkyl;

- 25 R⁴⁻⁸ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, NR⁹C(O), C(O)NR⁹, alkanoyl, alkenyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkyl, alkylsulfonyl, alkynyl, amido, amino, aminoalkyl, aminosulfonyl, aryl, arylalkyl, aryloxy, arylsulfonyl, azido, carboxy, cyano, cyanoalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heterocycle, (heterocycle)alkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, nitroalkyl, oxo, and thio(oxo);

R⁷ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycle, (heterocycle)alkyl, and trialkylsilyl;

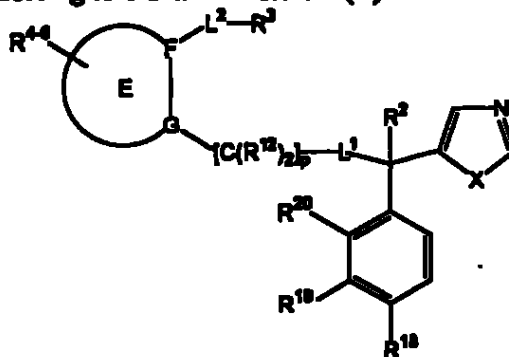
- 30 R⁹ is selected from the group consisting of hydrogen, alkoxyalkyl, alkyl, amidoalkyl, aminoalkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, carboxyalkyl, heterocycle, (heterocycle)alkyl, hydroxyalkyl, and a nitrogen protecting group;

each R¹² is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkoxy, alkyl, amino, halo, and hydroxy;

35
32

- 35 m is 0, 1, 2, 3 or 4;
n is 0, 1, 2, 3 or 4;
p is 0, 1, 2, 3 or 4; and
q is 0, 1, 2, 3 or 4.

2. A compound according to Claim 1 of formula (II)



(II),

or a therapeutically acceptable salt thereof, wherein

- 5 E, F, G, L¹, L², X, R², R³, R⁴⁻⁶, R¹², and p are as defined in Claim 1 and
R¹⁸, R¹⁹, and R²⁰ are each independently selected from the group consisting of
hydrogen, cyano, and halo.

3. A compound according to Claim 2 wherein

L¹ is selected from the group consisting of O and C₂ alkynylene;

L² is selected from the group consisting of a bond, NR⁹SO₂, and C(O)NR⁹;

wherein each group is drawn with its left end attached to F and its right end attached to R³;

- 5 X is NR⁷;

R² is selected from the group consisting of hydrogen and hydroxy;

R³ is selected from the group consisting of aryl and heterocycle;

R¹² is hydrogen; and

p is 0 or 1.

10

4. A compound according to Claim 3 wherein E is selected from the group consisting of
pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,4-dihydropyridinyl, and 1,2-dihydropyridinyl.

5. A compound according to Claim 4 wherein E is pyridinyl.

6. A compound according to Claim 5 wherein
R¹⁸ is cyano; and

R^{19} and R^{20} are hydrogen.

7. A compound according to Claim 6 selected from the group consisting of
 4-(((6-chloro-2-(3-chlorophenyl)-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
 4-(((2-(3-chlorophenyl)-6-methyl-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
 5 4-(((4-(3-chlorophenyl)-6-fluoro-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
 4-(((4-(3-chlorophenyl)-6-methoxy-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
 10 4-(3-chlorophenyl)-5-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-2-pyridinecarbonitrile;
 5-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-6-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)pyridine-2-carbonitrile; and
 5-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-6-(3,5-difluorophenyl)pyridine-2-carbonitrile.
 15
8. A compound according to Claim 4 wherein E is selected from the group consisting of 1,4-dihydropyridinyl and 1,2-dihydropyridinyl.
9. A compound according to Claim 8 wherein
 R^{18} is cyano; and
 R^{19} and R^{20} are hydrogen.
10. A compound according to Claim 9 selected from the group consisting of
 4-(3-chlorophenyl)-N-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinecarboxamide;
 1-(3-chlorophenyl)-6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-pyridinecarbonitrile;
 5 4-(((4-(3-chlorophenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
 4-(((4-(3-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
 10 5-(3-chlorophenyl)-6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile;

37
34

- 6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-5-(3,5-difluorophenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile;
6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile; and
15 6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-5-(3,5-dichlorophenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile.

11. A compound according to Claim 8 wherein
R¹⁸ is halo; and
R¹⁹ and R²⁰ are hydrogen.

12. A compound according to Claim 11 which is
5-(3-chlorophenyl)-6-(((4-chlorophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile.

13. A compound according to Claim 8 wherein
R¹⁸ is cyano;
R¹⁹ is hydrogen; and
R²⁰ is halo.

5

14. A compound according to Claim 13 which is
5-(3-chlorophenyl)-6-(((4-cyano-2-fluorophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile.

15. A compound according to Claim 8 wherein
R¹⁸ is cyano;
R¹⁹ is halo; and
R²⁰ is hydrogen.

5

16. A compound according to Claim 15 selected from the group consisting of
5-(3-chlorophenyl)-6-(((4-cyano-3-fluorophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile; and
6-(((3-chloro-4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-5-(3-chlorophenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile.
5

17. A compound according to Claim 3 wherein E is phenyl.

- 28
35
18. A compound according to Claim 17 wherein one of R⁴⁻⁶ is cyano.
19. A compound according to Claim 18 wherein
R¹⁸ is cyano; and
R¹⁹ and R²⁰ are hydrogen.
20. A compound according to Claim 19 selected from the group consisting of
6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3'-methoxy(1,1'-
biphenyl)-3-carbonitrile;
6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3'-ethoxy(1,1'-biphenyl)-
3-carbonitrile;
3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-
yl)methoxy)methyl)benzonitrile;
3'-chloro-6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)(1,1'-biphenyl)-
3-carbonitrile;
N-(5-cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)phenyl)-2-
thiophenesulfonamide;
N-(5-cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)phenyl)-4-
methylbenzenesulfonamide;
5-cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-N-(4-
methylpyridin-2-yl)benzamide;
N-(3-chlorophenyl)-5-cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-
yl)methoxy)methyl)benzamide;
4-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3-(6-oxo-1-propyl)-1,6-
dihydropyridin-3-yl)benzonitrile; and
4-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3-(6-propoxypyridin-3-
yl)benzonitrile.
21. A compound according to Claim 17 wherein one of R⁴⁻⁶ is halo.
22. A compound according to Claim 21 wherein R³ is heterocycle.
23. A compound according to Claim 22 wherein
R¹⁸ is cyano; and
R¹⁹ and R²⁰ are hydrogen.
24. A compound according to Claim 23 selected from the group consisting of

39
36

4-(((2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-chlorobenzyl)oxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile; and 4-(((4-chloro-2-(5-formyl-2-thienyl)benzyl)oxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile.

5

25. A compound according to Claim 21 wherein R³ is aryl.

26. A compound according to Claim 25 wherein the aryl is unsubstituted or substituted with one substituent selected from the group consisting of alkanoyl, alkoxy, alkyl, amino, cyano, formyl, halo, and haloalkyl.

27. A compound according to Claim 26 wherein

R¹⁸ is cyano; and

R¹⁹ and R²⁰ are hydrogen.

28. A compound according to Claim 27 selected from the group consisting of 4-(((2',5-dichloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;

4-(((5-chloro-2'-methyl(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;

5

4-(((5-chloro-2'-methoxy(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;

4-(((3',5-dichloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;

10

4-(((5-chloro-3'-methyl(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;

4-(((5-chloro-3'-(trifluoromethyl)(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;

4-(((5-chloro-3'-methoxy(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;

15

4-(((5-chloro-3'-fluoro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;

4-(((4',5-dichloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;

20

4-(((4-chloro-2-(1-naphthyl)benzyl)oxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;

4-(((3'-amino-5-chloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;

- 3'-chloro-6'-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)(1,1'-biphenyl)-3-carbonitrile;
- 25 4-(((2'-acetyl-5-chloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
- 4-(((4'-acetyl-5-chloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
- 30 4-(((4'-tert-butyl-5-chloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
- 4-(((5-chloro-3'-ethoxy(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
- N-(5'-chloro-2'-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)(1,1'-biphenyl)-3-yl)acetamide;
- 35 4-(((5-chloro-4'-(trifluoromethyl)(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
- 4-(((5-chloro-3'-formyl(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile; and
- 40 4-(3-(3',5'-dichloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)-1-hydroxy-1-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-2-propynyl)benzonitrile.

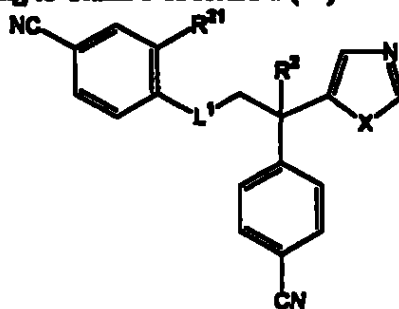
29. A compound according to Claim 25 wherein the aryl is substituted with two or three substituents independently selected from the group consisting of alkoxy, alkyl, and halo.

30. A compound according to Claim 29 wherein
 R^{18} is cyano; and
 R^{19} and R^{20} are hydrogen.

31. A compound according to Claim 30 selected from the group consisting of
- 4-(((5-chloro-3',4'-dimethyl(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
- 4-(((5-chloro-2',5'-dimethoxy(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
- 5 4-(((5-chloro-3',4'-dimethoxy(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
- 4-(((5-chloro-3',4',5'-trimethoxy(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitrile;
- 10 4-((1-methyl-1H-imidazol-5-yl)((2',3',5'-trichloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)methyl)benzonitrile;

- 4-((1-methyl-1H-imidazol-5-yl)((3',5,5'-trichloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)methyl)benzonitrile; and
 4-((1-methyl-1H-imidazol-5-yl)((3',4',5-trichloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)methyl)benzonitrile.

32. A compound according to Claim 1 of formula (III)



(III),

or a therapeutically acceptable salt thereof, wherein

- L^1 , X, and R^2 are as defined in Claim 1; and
 R^{21} is selected from the group consisting of aryl and heterocycle.

33. A compound according to Claim 32 wherein
 L^1 is selected from the group consisting of NR^9 and O;
 X is selected from the group consisting of NR^7 and S; and
 R^2 is selected from the group consisting of amino, halo and hydroxy.

34. A compound according to Claim 33 wherein
 L^1 is NR^9 ; and
 X is NR^7 .

35. A compound according to Claim 34 selected from the group consisting of
 6-((2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethyl)(methylamino)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;
 6-((2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethyl)(methylamino)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile; and
 6-((2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethyl)(methylamino)-4'-(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile.

36. A compound according to Claim 33 wherein
 L^1 is O; and

X is S.

37. A compound according to Claim 36 which is

6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1,3-thiazol-5-yl)ethoxy)-4'-(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile.

38. A compound according to Claim 33 wherein

L¹ is O;

X is NR⁷;

R² is hydroxy; and

R²¹ is aryl.

39. A compound according to Claim 38 selected from the group consisting of

6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;

6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3',4'-difluoro-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;

6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;

3'-chloro-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-fluoro-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;

6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3',5'-difluoro-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;

6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3'-(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;

3',4'-dichloro-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;

3',5'-dichloro-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;

6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;

3'-chloro-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;

4-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3-(1-naphthyl)benzonitrile; and

(S)-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile.

43
40

40. A compound according to Claim 33 wherein
L¹ is O;
X is NR⁷;
R² is hydroxy; and
R²¹ is heterocycle.
41. A compound according to Claim 40 selected from the group consisting of
3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)benzonitrile;
4-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3-quinolin-8-ylbenzonitrile; and
4-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)benzonitrile.
42. A compound according to Claim 33 wherein
L¹ is O;
X is NR⁷;
R² is halo; and
R²¹ is aryl.
43. A compound according to Claim 42 selected from the group consisting of
6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;
6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3',4'-difluoro-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;
6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;
3'-chloro-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-fluoro-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;
6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3',5'-difluoro-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;
6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3'-(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;
3',4'-dichloro-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;

- 3',5'-dichloro-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile;
6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile; and
20 3'-chloro-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile.
- 44 A compound according to Claim 33 wherein
L¹ is O;
X is NR⁷;
R² is halo; and
4 R²¹ is heterocycle.
- 45 A compound according to Claim 44 selected from the group consisting of
3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)benzonitrile;
4-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3-quinolin-8-ylbenzonitrile; and
5 4-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)benzonitrile.
- 46 A compound according to Claim 33 wherein
L¹ is O;
X is NR⁷;
R² is amino; and
5 R²¹ is aryl.
- 47 A compound according to Claim 46 which is
6-(2-amino-2-(4-cyanophenyl)-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile.
- 48 A compound which is
6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile.
- 49 A compound which is
6-((2S)-2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-

45
42

(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitrile.

50. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 1 or a therapeutically acceptable salt thereof, in combination with a therapeutically acceptable carrier.

51. A method for inhibiting farnesyltransferase in a patient in recognized need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically acceptable amount of a compound of Claim 1, or a therapeutically acceptable salt thereof.

52. A method for treating cancer in a patient in recognized need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically acceptable amount of a compound of Claim 1, or a therapeutically acceptable salt thereof.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/US

PCT

476
43
CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 6754.PC.O1	
International application No. PCT/USO1/43168	International filing date (day/month/year) 30 November 2001 (12.10.01)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 30 November 2000 (30.11.00)	
Title of invention FARNESYLTRANSFERASE INHIBITORS			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ABBOTT LABORATORIES D377 AP6D 100 Abbott Park Road Abbott Park, IL 60064-6050 United States of America		Telephone No. 847-937-0042	
		Facsimile No. 847-938-2623	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: USA		State (that is, country) of residence: USA	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

44

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)*

STEELE, Gregory W.
 ABBOTT LABORATORIES
 D377 AP6D
 100 Abbott Park Road
 Abbott Park, IL 60064-6050
 USA

Telephone No.

847-937-0042

Facsimile No.

847-938-2623

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

33,796

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 34

the claims

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐

as amended under Article 34

the drawings

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒

which is the language in which the international application was filed.

☐

which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐

which is the language of publication of the international application.

☐

which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received not received

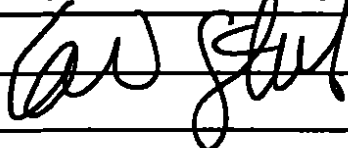
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): Return Receipt Postcard |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).



Gregory W. STEELE, Agent for Applicant

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/USO1/43168 Applicant's or agent's file reference 6754.PC.O1 Applicant ABBOTT LABORATORIES	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES	
1. Preliminary examination fee	750.00 P
2. Handling fee <i>(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered as H is 25% of the handling fee.)</i>	146.00 H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	896.00 TOTAL
MODE OF PAYMENT	
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash
☐ cheque	☐ revenue stamps
☐ postal money order	☐ coupons
☐ bank draft	☐ other (specify):
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i>	
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.	IPEA/ <u>US</u>
☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	Deposit Account No.: <u>01-0025</u>
	Date: <u>4/10/02</u>
	Name: <u>Gregory W. STEELE</u>
	Signature: <u></u>

50
47

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

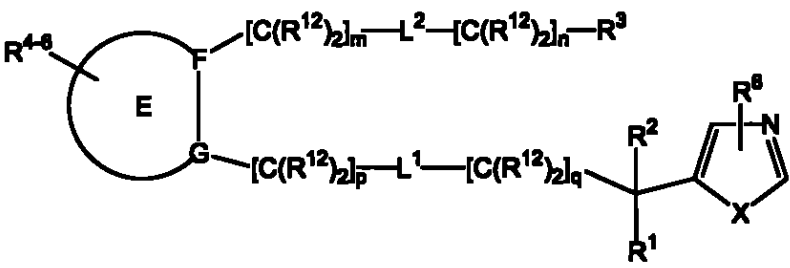
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del Invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

INHIBIDORES DE LA FARNESILTRANSFERASA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Imidazoles y tiazoles sustituidos que tienen la fórmula



(I),

son útiles para inhibir la farnesiltransferasa. También se revelan composiciones inhibidoras de la farnesiltransferasa y métodos para inhibir la farnesiltransferasa en un paciente.

INHIBIDORES DE LA FARNESILTRANSFERASA

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud es una continuación parcial de la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº: 09/727.230, presentada el 30 de noviembre, 2000, cuyo contenido se incorpora en este documento a modo de referencia.

Campo técnico

La presente invención provee imidazoles y tiazoles sustituidos que inhiben la farnesiltransferasa, métodos para elaborar los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen a los compuestos y métodos de tratamiento que emplean dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

Los oncogenes ras son los oncogenes activados que se identifican con mayor frecuencia en los tumores de seres humanos y la proteína Ras transformada está comprometida en la proliferación de células cancerosas. La proteína Ras debe ser farnesilada por el pirofosfato de farnesilo antes de que se produzca esta proliferación y la farnesilación de Ras por el pirofosfato de farnesilo tiene lugar mediante la proteína farnesiltransferasa. La inhibición de la proteína farnesiltransferasa, y por lo tanto de la farnesilación de la proteína Ras, bloquea la capacidad de proliferación de las células transformadas.

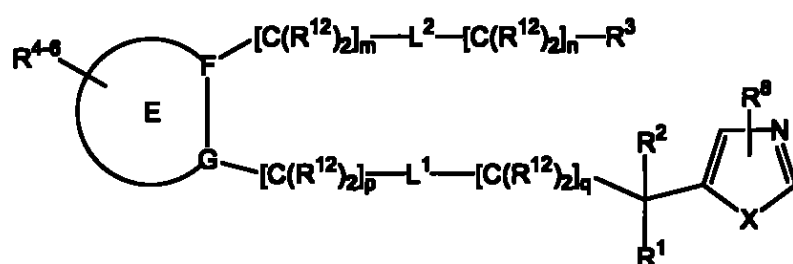
La activación de Ras y de proteínas relacionadas que son farnesiladas también interviene parcialmente en la proliferación de células de la musculatura lisa (*Circulation*, 1-3: 88 (1993)). La inhibición de las proteínas isoprenil transferasas, y por ende de la farnesilación de la proteína Ras, también colabora en la prevención de la hiperplasia íntima asociada con la restenosis y aterosclerosis, una afección que compromete el éxito de las angioplastias y de las derivaciones, o bypass, quirúrgicas en las lesiones vasculares obstructivas.

Dada la función fundamental que cumple la farnesiltransferasa en la formación y metástasis de los tumores, los compuestos como los que se describen en las publicaciones WO 97/36897, WO 97/36881, WO 97/36875, WO 97/36901, WO 99/17777, WO 99/18096, WO 99/20609, WO 99/27928, WO

99/27933, WO 99/27929, WO 99/28313, WO 99/28314, U.S. 5.872.136 y U.S. 5.939.557 han constituido los objetivos de las investigaciones más recientes en el área. Sin embargo, persiste la necesidad de inhibidores de farnesiltransferasa con perfiles de actividad modificados o mejorados.

Resumen de la invención

en su realización principal, la presente invención provee un inhibidor de farnesiltransferasa de fórmula (I)



(I),

o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, donde

E es un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cinco, seis o siete miembros donde entre cero y tres átomos de carbono están reemplazados por nitrógeno;

F y G son independientemente seleccionados del grupo formado por C y N;

con la salvedad de que cuando uno de F y G es N, el otro es C;

L¹ y L² son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por un enlace, C₂ alquenileno, C₂ alquinileno, O, NR⁹, C(O), S, S(O), SO₂, SO₂NR⁹, NR⁹SO₂, C(O)NR⁹, NR⁹C(O), y CO₂;

X se selecciona entre el grupo formado por S y NR⁷;

R¹ se selecciona entre el grupo formado por arilo, arilalquilo, heterociclo, y (heterociclo)alquilo;

R² se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquilo, amino, aminoalquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, haloalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, hidroxilo, e hidroxialquilo;

R³ se selecciona entre el grupo formado por arilo, heterociclo, y cicloalquilo;

R^{4-6} son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, $NR^9C(O)$, $C(O)NR^9$, alcanilo, alquenoilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, amino, aminoalquilo, aminosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, arilsulfonilo, azido, carboxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, nitroalquilo, oxo, y tio(oxo);

R^7 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, y trialquilsililo;

R^9 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, amidoalquilo, aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxialquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, hidroxialquilo, y un grupo protector de nitrógeno;

cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquilo, amino, halo, y hidroxilo;

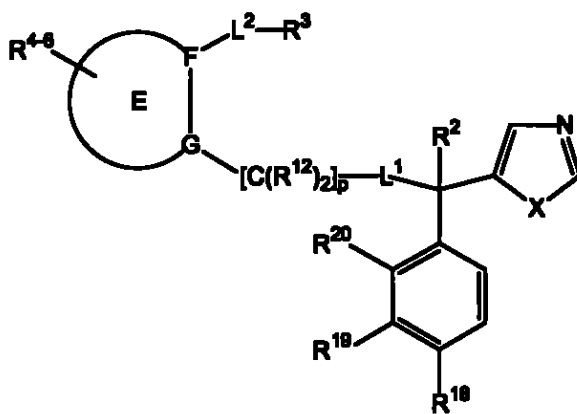
m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

q es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (II)



(II),

o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, donde

E, F, G, L^1 , L^2 , X, R^2 , R^3 , R^{4-6} , R^{12} , y p tienen los valores definidos en la fórmula (I); y

R^{18} , R^{19} , y R^{20} son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, ciano, y halo.

En una realización preferida, la presente invención provee un compuesto de fórmula (II) donde E, F, G, y R^{4-6} tienen los valores definidos en la fórmula (I); y

L^1 se selecciona entre el grupo formado por O y C_2 alquilileno;

L^2 se selecciona entre el grupo formado por un enlace, NR^9SO_2 ; y $C(O)NR^9$;

donde cada grupo se dibuja con su extremo izquierdo unido a F y su extremo derecho unido a R^3 ;

X es NR^7 ;

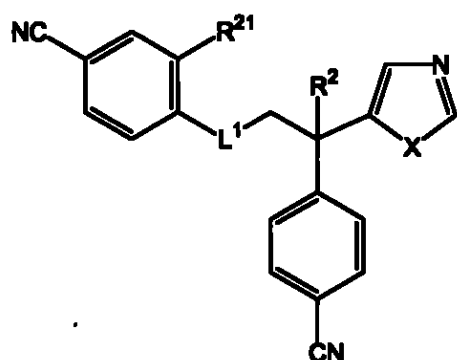
R^2 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno e hidroxilo;

R^3 se selecciona entre el grupo formado por arilo y heterociclo;

R^{12} es hidrógeno; y

p es 0 o 1.

En otra realización la presente invención provee un compuesto de fórmula (III)



(III),

o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, donde L^1 , X, y R^2 tienen los valores definidos en la fórmula (I); y

R^{21} se selecciona entre el grupo formado por arilo y heterociclo.

En una realización preferida la presente invención provee un compuesto de fórmula (III) donde

L^1 se selecciona entre el grupo formado por NR^9 y O;

X se selecciona entre el grupo formado por NR^7 y S; y

R^2 se selecciona entre el grupo formado por amino, halo e hidroxilo.

En una realización más preferida la presente invención provee un compuesto de fórmula (III) donde

L^1 es O; y

X es NR^7 .

En una realización más preferida la presente invención provee un compuesto de fórmula (III) donde

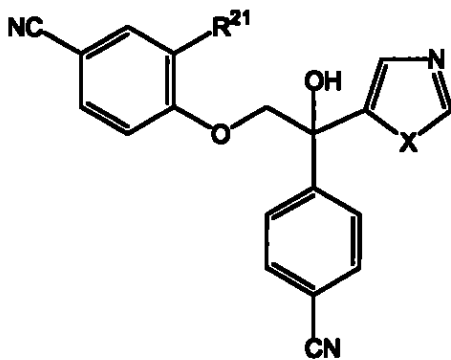
L^1 es O;

X es NR^7 ;

R^2 es hidroxilo; y

R^{21} es arilo.

En otra realización la presente invención provee un proceso para preparar un enantiómero único de un compuesto de fórmula (IV)



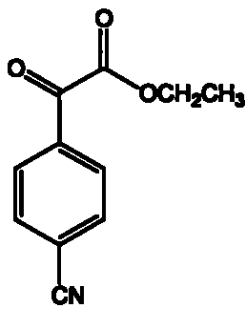
(IV),

o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, donde

R^{21} y X tienen los valores definidos en la fórmula (III);

donde el proceso comprende:

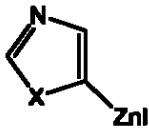
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



(V),

con (1R,2S,5R)-(-)-mentol en la presencia de etóxido de titanio;

(b) hacer reaccionar el producto del paso (a) con un compuesto de fórmula (VI)



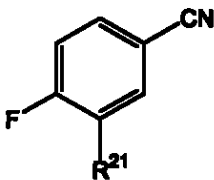
(VI),

donde X tiene los valores definidos en la fórmula (III),

en la presencia de dietileterato de bromuro de magnesio;

(c) hacer reaccionar el producto del paso (b) con un agente reductor; y

(d) hacer reaccionar el producto del paso (c) con un compuesto de fórmula (VII)



(VII),

en la presencia de una base.

En otra realización la presente invención provee un proceso para preparar un enantiómero único de un compuesto de fórmula (IV), donde el proceso comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con (1R,2S,5R)-(-)-mentol en la presencia de etóxido de titanio;

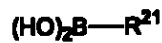
(b) hacer reaccionar el producto del paso (a) con un compuesto de fórmula (VI)

en la presencia de dietileterato de bromuro de magnesio;

(c) hacer reaccionar el producto del paso (b) con un agente reductor;

(d) hacer reaccionar el producto del paso (c) con 4-fluoro-3-bromobenzonitrilo en la presencia de una base; y

(e) hacer reaccionar el producto del paso (d) con un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII),

en la presencia de un catalizador de paladio.

En otra realización la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)-(III) o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, en combinación con un vehículo aceptable para uso terapéutico.

En otra realización la presente invención provee un método para inhibir farnesiltransferasa en un paciente con necesidad reconocida de tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad aceptable para uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I)-(III), o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo.

En otra realización la presente invención provee un método para tratar cáncer en un paciente con necesidad reconocida de tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad aceptable para uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I)-(III), o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención provee imidazoles sustituidos y tiazoles sustituidos que inhiben la farnesiltransferasa. Tal como se usan en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados que se indican:

El término "alcanoilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo alquilo unido al grupo molecular madre a través de un grupo carbonilo.

El término "alquenilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono que contiene al menos una doble ligadura carbono-carbono.

El término "alquenileno," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos una doble ligadura.

El término "C₂ alquenileno," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de dos átomos de carbono que contiene una doble ligadura.

El término "alcoxi," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo alquilo unido al grupo molecular madre a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxialquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo alcoxi unido al grupo molecular madre a través de un grupo alquilo.

El término "alcoxicarbonilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo alcoxi unido al grupo molecular madre a través de un grupo carbonilo.

El término "alquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada por la remoción de un sólo átomo de hidrógeno.

El término "alquileno," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo saturado lineal o ramificado.

El término "alquilsulfonilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo alquilo unido al grupo molecular madre a través de un grupo sulfonilo.

El término "alquinilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple.

El término "alquinileno," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un enlace triple.

El término "C₂ alquinileno," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de dos átomos que contiene un enlace triple.

El término "amido," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo amino unido al grupo molecular madre a través de un grupo carbonilo.

El término "amidoalquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo amido unido al grupo molecular madre a través de un grupo alquilo.

El término "amino," tal como acá se lo utiliza, se refiere a $-NR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} son independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, alcanoilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, y un grupo protector de nitrógeno, donde el arilo y la parte arilo del arilalquilo pueden ser además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por alcanoilo, alquilo, ciano, halo, hidroxilo, y nitro.

El término "aminoalquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo amino unido al grupo molecular madre a través de un grupo alquilo.

El término "aminosulfonilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo amino unido al grupo molecular madre a través de un grupo sulfonilo.

El término "arilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, o un sistema de anillo fusionado bicíclico o tricíclico donde uno o más de los anillos fusionados son aromáticos. Entre los ejemplos representativos de arilo incluyen, no taxativamente, antracenilo, azuleno, fluorenilo, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo, tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos arilocon un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado a un anillo aromático pueden unirse a través de la parte saturada o insaturada del grupo. Los grupos arilo de esta invención pueden ser opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por $NR^9C(O)$, $C(O)NR^9$, alcanoilo, alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, amino, aminoalquilo, aminosulfonilo, arilalquilo, ariloxi, arilsulfonilo, azido, carboniloxi, carboxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fomilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, nitroalquilo, oxo, tioalcoxi, tioalcoxialquilo, tio(oxo), y un grupo arilo adicional; donde el grupo arilo adicional, la parte arilo del arilalquilo,

la parte arilo del arilo, la parte arilo del arilsulfonilo, el heterociclo, y la parte heterociclo del (heterociclo)alquilo pueden ser adicionalmente opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por $\text{NR}^{\text{g}}\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}$, alcanilo, alquenilo, alcoxi, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amino, aminoalquilo, aminosulfonilo, azido, carbonilo, carboxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, nitroalquilo, oxo, tioalcoxi, tioalcóxialquilo, y tio(oxo).

El término "arilalquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo arilo unido al grupo molecular madre a través de un grupo alquilo.

El término "arilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo arilo unido al grupo molecular madre a través de un átomo de oxígeno.

El término "arilsulfonilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo arilo unido al grupo molecular madre a través de un grupo sulfonilo.

El término "azido," tal como acá se lo utiliza, se refiere a -N_3 .

El término "base," tal como acá se lo utiliza, representa un reactivo capaz de aceptar protones durante el curso de una reacción. Ejemplos de bases incluyen sales carbonato tales como carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y carbonato de cesio; haluros tal como fluoruro de cesio; fosfatos tal como fosfato de potasio, fosfato diácido de potasio, y fosfato ácido de potasio; hidróxidos tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, e hidróxido de potasio; alcóxidos tal como *ter*-butóxido de sodio, *ter*-butóxido de potasio, y *tert*-butóxido de litio; alquil-litios tal como *ter*-butil-litio, *n*-butil-litio, y metil-litio; dialquilamidas tal como litio diisopropilamida; disililamidas tal como hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, y hexametildisilazida de sodio; alquilaminas tal como trietilamina, diisopropilamina, y diisopropiletilamina; aminas heterocíclicas tal como 4-dimetilaminopiridina, 2,6-lutidina, 1-metilimidazol, piridina, piridazina, pirimidina, y pirazina; aminas bicíclicas tal como 1,8-diazabicyclo(4.3.0)undec-7-eno; y hidruros tal como hidruro de litio, hidruro de sodio, y hidruro de potasio. La base seleccionada para una conversión específica depende de la naturaleza de los

materiales iniciales, el o los solventes en los cuales se conduce la reacción y la temperatura a la cual se la conduce.

El término "carbonilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a $-C(O)-$.

El término "carboniloxi," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo alcanilo unido al grupo molecular madre a través de un átomo de oxígeno.

El término "carboxi," tal como acá se lo utiliza, se refiere a $-CO_2H$.

El término "carboxialquilo," tal como acá se lo utiliza se refiere a un grupo carboxilo unido al grupo molecular madre a través de un grupo alquilo.

El término "ciano," tal como acá se lo utiliza, se refiere a $-CN$.

El término "cianoalquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo ciano unido al grupo molecular madre a través de un grupo alquilo.

El término "cicloalquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un sistema de anillo cíclico no aromático que tiene entre tres y ocho átomos de carbono, donde cada anillo de cinco miembros tiene entre cero y una doble ligadura, cada anillo de seis miembros tiene entre cero y dos doble ligaduras, y cada anillo de siete y ocho miembros tiene entre cero y tres doble ligaduras. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclohexenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, y similares. Los grupos cicloalquilo de la presente invención pueden ser opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por alcanilo, alcoxi, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilo, amino, aminoalquilo, carboniloxi, ciano, cianoalquilo, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, nitroalquilo, oxo, tioalcoxi, tioalcóxialquilo, y tio(oxo).

El término "cicloalquilalquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al grupo molecular madre a través de un grupo alquilo.

El término "formilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un hidrógeno unido al grupo molecular madre a través de un grupo carbonilo.

El término "halo," o "halógeno," tal como acá se los utiliza, se refieren a F, Cl, Br, o I.

El término "haloalcoxi," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo haloalquilo unido al grupo molecular madre a través de un átomo de oxígeno.

El término "haloalquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno, dos, tres, o cuatro átomos de halógeno.

El término "heterociclo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un anillo de cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo formado por nitrógeno, oxígeno, y azufre. El anillo de cinco miembros tiene entre cero y dos enlaces dobles y los anillos de seis y siete miembros tienen entre cero y tres enlaces dobles.. El término "heterociclo" también incluye grupos bicíclicos en los cuales un anillo heterociclo está fusionado a un grupo arilo u otro heterociclo. Los grupos heterociclo de la presente invención pueden ser sustituidos en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno del grupo. Ejemplos representativos de heterociclo incluyen, no taxativamente, piridinilo, dihidropiridinilo, 2(1H)-piridonilo, 4(1H)-piridonilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo, tienilo, furilo, pirazinilo, y similares. Los grupos heterociclo de la presente invención pueden ser opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9$, alcanilo, alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, amino, aminoalquilo, aminosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, arilsulfonilo, azido, carboniloxi, carboxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, (heterociclo)alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, nitroalquilo, tioalcoxi, tioalcoxialquilo, tio(oxo), y un grupo heterociclo adicional; donde el grupo heterociclo adicional, la parte heterociclo part del (heterociclo)alquilo, el arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del ariloxi, y la parte arilo del arilsulfonilo pueden ser adicionalmente opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9$, alcanilo, alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amino, aminoalquilo, aminosulfonilo, azido, carboniloxi, carboxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, nitroalquilo, oxo, tioalcoxi, tioalcoxialquilo, y tio(oxo).

El término "(heterociclo)alquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un

grupo heterociclo unido al grupo molecular madre a través de un grupo alquilo.

El término "hidroxilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a -OH.

El término "hidroxialquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo hidroxilo unido al grupo molecular madre a través de un grupo alquilo.

El término "nitro," tal como acá se lo utiliza, se refiere a -NO₂.

El término "nitroalquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo nitro unido al grupo molecular madre a través de un grupo alquilo.

El término "grupo protector de nitrógeno," tal como acá se lo utiliza, se refiere a grupos destinados a proteger un grupo amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis. Entre los grupos protectores de N comunes se encuentran grupos acilo tal como acetilo, benzoilo, 2-bromoacetilo, 4-bromobenzoilo, ter-butilacetilo, carboxaldehido, 2-cloroacetilo, 4-clorobenzoilo, α -clorobutirilo, 4-nitrobenzoilo, o-nitrofenoxiacetilo, ftalilo, pivaloilo, propionilo, tricloroacetilo, y trifluoroacetilo; sulfonilo grupos tal como bencenosulfonilo, y p-toluenesulfonilo; grupos formadores de carbamatos tal como benciloxicarbonilo (Cbz), tert-butiloxicarbonilo (Boc), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, y similares.

El término "oxo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a (=O).

El término "catalizador de acoplamiento," tal como acá se lo utiliza, representa un complejo de paladio que incrementa la velocidad de un acoplamiento biarilo. Ejemplos de catalizadores incluyen acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), Pd₂(dba)₃, Pd₂Cl₂(dba), y PdCl₂(PPh₃)₂. Cada uno de estos catalizadores puede usarse con un aditivo tal como trifenilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2'-dimetilaminobifenilo, trifenilarsina, o a trialquilfosfina tal como tributilfosfina opcionalmente presente.

El término "agente reductor," tal como acá se lo utiliza, representa un reactivo capaz de convertir una cetona en un alcohol. Los agentes reductores preferidos para la práctica de la presente invención incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, y borohidruro de litio.

El término "sulfonilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a -SO₂-.

El término "tioalcoxi," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo alquilo unido al grupo molecular madre a través de un átomo de azufre.

El término "tioalcoxialquilo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a un grupo tioalcoxi unido al grupo molecular madre a través de un grupo alquilo.

El término "tio(oxo)," tal como acá se lo utiliza, se refiere a (=S).

El término "trialquilsililo," tal como acá se lo utiliza, se refiere a $-\text{SiR}^{13}_3$, donde R^{13} es alquilo.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como sales aceptables para uso terapéutico. El término "sal aceptable para uso terapéutico," tal como acá se lo utiliza, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente invención que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son adecuadas para el tratamiento de enfermedades sin producir toxicidad, irritación, respuestas alérgicas indeseadas, que son compatibles con una relación razonable de riesgo/beneficio, y que son eficaces para su uso pretendido. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un grupo amino con un ácido adecuado. Las sales de adición ácida representativas incluyen incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, mesitilensulfonato, metansulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluensulfonato, y undecanoato. Además, los grupos amino en los compuestos de la presente invención se pueden cuaternizar con cloruros bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo,; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y cloruros, bromuros, y yoduros de diamilo; decilo, laurilo, miristilo, y sterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición aceptables para uso

terapéutico incluyen ácidos inorgánicos tal como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y orgánico tal como oxálico, maleico, succínico, y cítrico.

Los presentes compuestos también pueden existir como profármacos o prodrogas aceptables para uso farmacéutico. El término "profármaco aceptable para uso terapéutico," se refiere a los profármacos o zwitteriones que son adecuados para usar en contacto con los tejidos de pacientes sin producir toxicidad, irritación o respuestas alérgicas indeseadas, en forma compatible con una relación razonable de riesgo/beneficio y son eficaces para su uso pretendido. El término "profármaco," se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en los compuestos madre de fórmula (I) for ejemplo, por hidrólisis en la sangre.

En los compuestos de la presente invención existen centros asimétricos. Cuando la estereoquímica absoluta es conocida, se la designa usando los términos "R" y "S" como se los define en "IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry," *Pure Appl. Chem.* 1976, 45, 13-30 o con los símbolos (+) o (-) como se determina por rotación óptica. Si la estereoquímica absoluta no es conocida, se omiten los términos "R", "S", (+), y (-). En la ausencia de estos términos, la presencia de un enantiómero único se demostrará por datos espectroscópicos para dicho ejemplo (es decir, rotación óptica, HPLC quiral). SEbe entenderse que la invención abarca tanto las formas estereoquímicas, o mezclas de las mismas, que poseen la capacidad de inhibir la farnesiltransferasa. Los estereoisómeros específicos de compuestos se pueden preparar por síntesis a partir de materiales iniciales que contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguidos por la separación, tal como la conversión a una mezcla de diasterómeros seguida por la separación o recristalización, técnicas cromatográficas, o separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales.. Los compuestos iniciales de estereoquímicas específicas se obtienen en el comercio o pueden ser preparados y resueltos por técnicas conocidas.

Según los métodos de tratamiento, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para la prevención de metástasis de los tumores descritos precedentemente, ya sea utilizados solos o en combinación con tratamiento con radioterapia y/o otros tratamientos de quimioterapia que se administran convencionalmente a los pacientes para el tratamiento del cáncer. Cuando se utilizan los compuestos de la presente invención para quimioterapia, el nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico dependerá de factores tales como la enfermedad que se trata y la severidad de los trastornos, la actividad del compuesto en particular que se utiliza, la composición específica utilizada, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, y dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto empleado; the duración del tratamiento; y las drogas utilizadas en combinación con o coincidentemente con el compuesto utilizado. Por ejemplo, cuando se utiliza en el tratamiento de tumores sólidos, los compuestos de la presente invención se pueden administrar con agente quimioterapéuticos tales como alfa interferon, COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexato, y prednisona), etopósido, mBACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, y dexametasona), PRO-MACE/MOPP (prednisona, metotrexato (con rescate de leucovina), doxorubicina, ciclofosfamida, taxol, etopósido/mecloretoxamina, vincristina, prednisona, y procarbazona), vincristina, vinblastina, angiostatinas, TNP-470, pentosan polisulfato, factor de plaquetas 4, angiostatina, LM-609, SU-101, CM-101, Techgalan, talidomida, SP-PG, y similares. Por ejemplo, un tumor se puede tratar convencionalmente con cirugía, radiación o quimioterapia y a continuación se puede administrar un compuesto de la presente invención para extender la latencia de micrometástasis y para estabilizar e inhibir el crecimiento de cualquier tumor primario residual.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, osmótica (rocíos nasales), rectal, vaginal o tópica. Estación móvil formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos, coadyuvantes, diluyentes, o combinaciones de los mismos. El término "parenteral" comprende

la infusión así como la inyección subcutánea, endovenosa, intramuscular e intraesternal.

Las suspensiones acuosas u oleaginosas de los compuestos de la presente invención administradas por vía parenteral se pueden formular con agentes dispersantes, humectantes o de suspensión. La preparación inyectable también puede ser una solución o suspensión inyectable en un diluyente o solvente. Entre los diluyentes o solventes aceptables que se utilizan se encuentran el agua, solución salina, solución de Ringer, tampones, ácidos o bases diluidos, soluciones de aminoácidos diluidos, monoglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos tales como ácido oleico, y aceites fijos tales como monoglicéridos o diglicéridos.

El efecto quimioterapéutico de los compuestos administrados por vía parenteral se puede prolongar haciendo más lenta su absorción. Una forma de hacer más lenta la absorción de un compuesto determinada es administrar formas inyectables depot que comprenden suspensiones de formas del compuesto cristalinas, amorfas o de otra manera insolubles en agua. La tasa de absorción del compuesto es dependiente de su tasa de disolución, la cual es a su vez dependiente de su estado físico. Otra manera de hacer más lenta la absorción de un compuesto en particular es administrar formas inyectables depot que comprenden al compuesto en solución o suspensión oleaginosa. Otra forma adicional de hacer más lenta la absorción de un compuesto particular es administrar formas inyectables depot que comprenden matrices de microcápsulas del compuesto atrapadas dentro de liposomas, microemulsiones, polímeros biodegradables tales como polilactida-poli(glicolida), poliortoésteres o polianhidridos. Según la relación de droga a polímero y de la composición del polímero, se puede controlar la velocidad de liberación de la droga.

Los parches transdérmicos también proveen una liberación controlada de los compuestos. La velocidad de absorción se puede hacer más lenta utilizando membranas de control de flujo o atrapando el compuesto dentro de una matriz de polímero o un gel. Contrariamente, se pueden utilizar promotores de absorción para incrementar la misma.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral comprenden cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas sólidas de dosificación, el compuesto activo pueden comprender optativamente diluyentes tales como sacarosa, lactosa, almidón, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, polvo de poliamida, lubricantes, para preparación de tabletas y auxiliares para la preparación de tabletas tales como estearato de magnesio o celulosa microcristalina. Las cápsulas, tabletas y píldoras pueden también contener agentes de tamponado, y las tabletas y píldoras pueden prepararse con recubrimientos entéricos u otros recubrimientos para el control de la liberación. Los polvos y rocíos también pueden contener excipientes como talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio, polvo de poliamida o mezclas de los mismos. Los rocíos pueden contener además propelentes convencionales tales como compuestos clorofluorocarbonados o sustitutos de los mismos.

Las formas de dosificación líquida para administración oral comprenden emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes como agua. Estas composiciones pueden contener también coadyuvantes tales como agentes humectantes, emulsificantes, de suspensión, endulzantes, saborizantes u odorizantes.

Las formas de dosificación tópica comprenden ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, rocíos, inhalantes y parches transdérmicos. El compuesto se mezcla en condiciones estériles con un vehículo y cualquier conservante o tampón que resulte necesario. Estas formas de dosificación pueden contener asimismo excipientes tales como grasas animales o vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de la celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de los mismos. Los supositorios para administración rectal o vaginal se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con un excipiente adecuado no irritante tal como manteca de cacao o polietilenglicol; ambos son sólidos a temperatura ambiente pero se fluidifican en el recto o en la vagina. Las formulaciones oftálmicas que comprenden gotas

oculares, ungüentos oculares, polvos y soluciones también se consideran dentro del alcance de la presente invención.

La dosis total diaria de los compuestos de la presente invención administrados a un paciente en dosis unitarias o divididas puede comprender cantidades de entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, o preferentemente entre aproximadamente 0.25 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria.

Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos de fórmula (III) donde

L^1 se selecciona entre el grupo formado por NR^9 y O;

X se selecciona entre el grupo formado por NR^7 y S; y

R^2 se selecciona entre el grupo formado por amino, halo, e hidroxilo.

Se ha demostrado que los compuestos de la invención tienen mayor potencia y mejores perfiles farmacocinéticos y electrofisiológicos.

Determinación de la actividad biológica

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la farnesiltransferasa se puede medir de acuerdo con el método que se describe en *J. Biol. Chem.*, 266: 14603 (1991) o *J. Biol. Chem.*, 270: 660-664 (1995). Los procedimientos para determinar la inhibición de la farnesilación de la proteína Ras del oncogen homónimo se describen en *J. Biol. Chem.*, 266: 15575-15578 (1991) y en la Patente de EE.UU. Nº: 5.245.061. La inhibición de la farnesiltransferasa de cerebro de rata también se puede medir *in vitro* usando el juego de elementos para un ensayo de proximidad de centelleo comercial de Amersham Life Science y sustituyendo un fragmento de biotina-K Ras B (concentración final 0,1 μ M) por el sustrato de biotina-lamina provisto por Amersham. La enzima se puede purificar de acuerdo con la descripción en la publicación de *Cell*, 62: 81-88 (1990), utilizando los pasos uno, dos y tres. La actividad específica de la enzima es de aproximadamente 10 nmol de sustrato farnesilado/mg de enzima/hora. Se puede evaluar el porcentaje de inhibición de

71
68

la farnesilación causada por los compuestos de la presente invención (a 10^{-6} M) en comparación con una muestra control no inhibida con el mismo sistema de prueba de Amersham.

Brevemente, se mezcló ^3H -farnesildifosfato (concentración final de 0,6 μM), H-Ras (concentración final de 5,0 μM) y el compuesto de prueba (diversas concentraciones finales a partir de una solución madre en DMSO 50%/agua; concentración final DMSO < 2%) en un regulador del pH que comprendía HEPES 50 mM (pH 7,5), MgCl_2 30 mM, KCl 20 mM, ZnCl_2 10 μM , DTT 5 mM y Triton X-100 0,01%) para obtener un volumen final de 50 μl . La mezcla se llevó a 37 °C, se trató con la enzima, se incubó durante 30 minutos, se trató con HCl 1 M/etanol (1 ml) para detener la reacción, se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (2 ml), se filtró a través de un filtro de microfibras de vidrio de 2,5 cm (Whatman) con lavados de etanol (4 x 2 ml). El filtro de vidrio se transfirió a un vial de centelleo y se trató con un líquido de centelleo (5 ml). Se contó el radioisótopo retenido sobre el filtro de fibra de vidrio que reflejaba la actividad de la enzima. Se determinó el porcentaje de inhibición de la farnesiltransferasa para los compuestos representativos de la presente invención a concentraciones de 10^{-7}M , 10^{-8}M o 10^{-9}M . Los resultados se resumen en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1

Potencias Inhibidoras de los compuestos representativos

Ejemplo	% Inhibición a 10^{-7} M	Ejemplo	% Inhibición a 10^{-7} M
1	73	28	>85
2	>66	29	92
3	90	30	92
4	89	31	>97
5	79	32	>98
6	>91	33	>98
7	>85	34	>97
8	96	35	96

72
69

9	>81	36	70
10	94	37	>96
11	92	38	80
12	92	39	74
13	84	40	>83
14	96	41	10
15	82	42	87
16	>83	43	>81
17	>85	44	89
18	97	45	87
19	>95	46	100
20	94	47	100
21	91	48	100
22	64	49	100
23	>92	50	100
24	94	51	100
25	87	52	100
26	98	53	100
27	47	54	100

Tabla 2
Potencias Inhibidoras de los compuestos representativos

Ejemplo	% Inhibición a 10 ⁻⁶ M	Ejemplo	% Inhibición a 10 ⁻⁶ M
55	98	74	95
56	97	75	96
57	98	76	95
58	96	77	98
59	83	78	97

60	73	79	96
61	96	80	90
62	93	81	90
63	97	82	15
64	90	83	96
65	75 (10 ⁻⁹ M)	84	92
66	93	85	65
67	94	86	94
68	91	87	91
69	95	88	90
70	94	89	75 (10 ⁻⁹ M)
71	97	90	92
72	94	91	77
73	96	92	94
		93	90 (10 ⁻⁹ M)

Tal como lo muestra los datos de la Tabla 1, los compuestos de la presente invención, incluyendo pero sin limitaciones los que se especifican en los ejemplos, son de utilidad para el tratamiento de enfermedades causadas o exacerbadas por la farnesiltransferasa. Como inhibidores de la farnesiltransferasa, estos compuestos son de utilidad en el tratamiento de tumores sólidos y carcinomas tanto primarios como metastásicos de mama; colon; recto; pulmón; orofaringe; hipofaringe; esófago; estómago; páncreas; hígado; vesícula biliar, conductos biliares; intestino delgado; tracto urinario (riñón, vejiga y urotelio); tracto genital femenino (cuello, útero y ovarios); tracto genital masculino (próstata, vesículas seminales y testículos); glándulas endocrinas (tiroides, adrenales y pituitaria); piel (hemangiomas, melanomas y sarcomas); tumores de cerebro, nervios y ojos; meninges (astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neuromas, neuroblastomas y meningiomas); tumores sólidos originados en procesos malignos

hematopoyéticos (leucemias y cloromas); plasmacitomas; placas; tumores de micosis fungoides; leucemia/linfoma de células T cutáneas; linfomas, incluyendo linfomas de Hodgkin y no Hodgkin; profilaxis de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, inmunológica y degenerativa); enfermedades oculares (retinopatía diabética, retinopatía por nacimiento prematuro, rechazo de injerto de córnea, fibroplasia retrolental, glaucoma neovascular, rubeosis, neovascularización retinal debido a degeneración macular e hipoxia); enfermedades de la piel (psoriasis, hemangiomas y proliferación capilar dentro de placas ateroscleróticas).

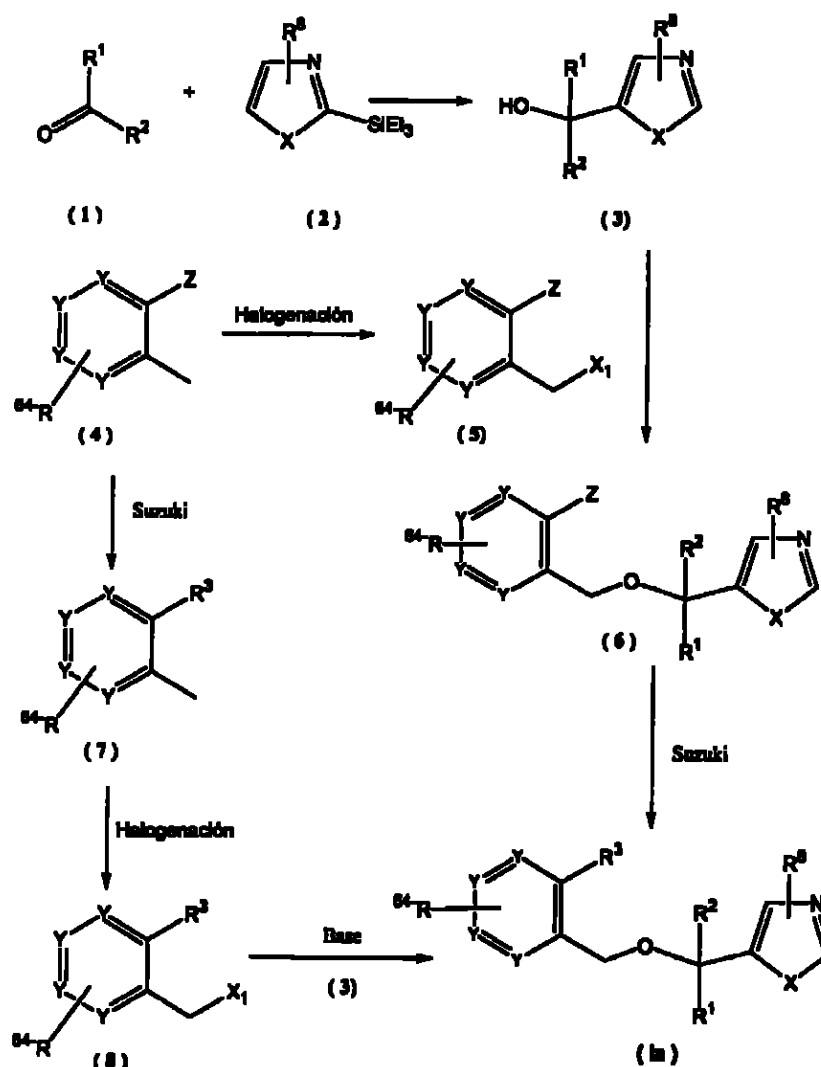
Métodos de síntesis

Las abreviaturas que se utilizaron que en las descripciones de los esquemas y los siguientes ejemplos son: THF por tetrahidrofurano; MTBE por metil-ter-butiléter; NBS por N-bromosuccinimida; AIBN por 2,2'-azobis-isobutironitrilo; dba por dibencilidenacetona; DMF por N,N-dimetilformamida; NMP por N-metilpirrolidinona; TBAF por fluoruro de tetrabutilamonio; PDC por dicromato de piridinio; OAc por acetato; DMSO por dimetilsulfóxido; dba por dibencilidenacetona; Et por etilo; y DME por 1,2-dimetoxietano.

Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor con relación a los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los métodos que se pueden emplear para preparar los compuestos de la invención. Los materiales iniciales se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar mediante métodos bien establecidos en la literatura conocidos por los especialistas en el arte. Los grupos R^{1-9} son como se definieron previamente a menos que se indique lo contrario más adelante.

Esta invención pretende abarcar los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III) cuando se prepara mediante procesos de síntesis o mediante proceso metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención utilizando procesos metabólicos incluye los que tienen lugar en el cuerpo humano o de animales (*in vivo*) o los procesos que tienen lugar *in vitro*.

Esquema 1



En el esquema 1 se muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (1a) (donde Y es CH o N). Los compuestos de fórmula (2) pueden ser tratados de forma secuencial con una base fuerte, con los compuestos de fórmula (1) y con un ácido para obtener los compuestos de fórmula (3). Una base representativa es ter-butillitio, en tanto los ácidos representativos incluyen HCl, HF y ácido acético. Los ejemplos de solventes usados en estas reacciones incluyen THF, MTBE y dietiléter. La reacción se lleva a cabo aproximadamente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 30 minutos a 2 horas.

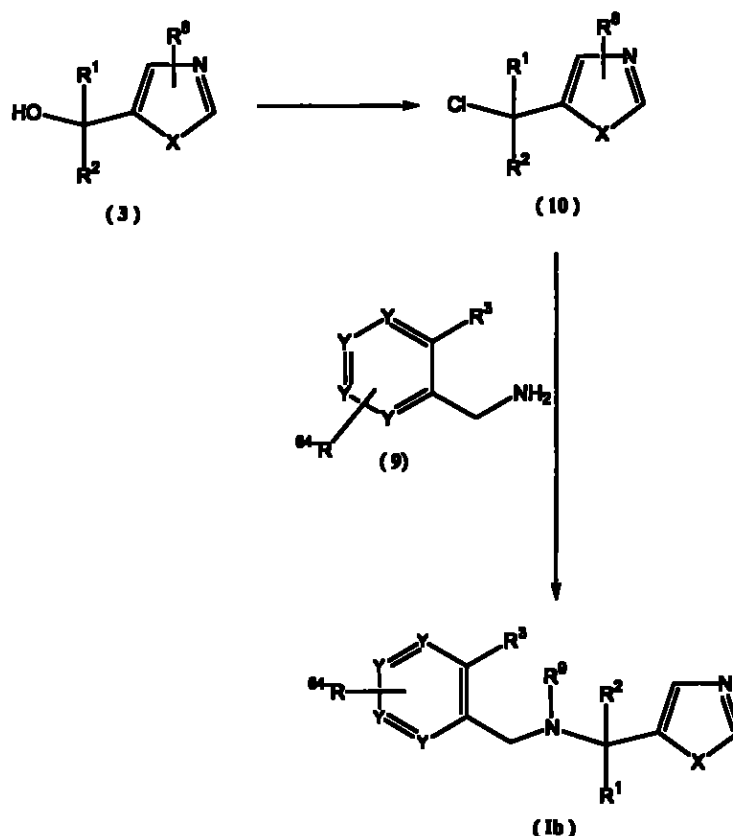
Los compuestos de fórmula (5), donde X_1 es Br y Z es un halógeno (preparado por halogenación radical del compuesto (4) con NBS en presencia de un aditivo tal como peróxido de benzóilo o AIBN), se puede hacer reaccionar con compuestos de fórmula (3) en presencia de una base, tal como óxido de plata (I), para obtener compuestos de fórmula (6). Los ejemplos de solventes

usados en estas reacciones incluyen diclorometano, tetracloruro de carbono y cloroformo. La reacción se lleva a cabo aproximadamente a una temperatura entre 20 °C y 35 °C y los tiempos de reacción son típicamente entre 8 y 24 horas aproximadamente.

Los compuestos de fórmula (6) se pueden convertir en compuestos de fórmula (1a), donde R^3 es arilo o un heterociclo, por acoplamiento con el correspondiente ácido borónico en presencia de paladio catalítico y una base. Los catalizadores de paladio representativos incluyen $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ y $Pd_2(dba)_3$ con tris 2-furilfosfina. Los ejemplos de las bases usadas en estas reacciones incluyen Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 y K_2CO_3 . Los solventes que se emplean típicamente en estas reacciones incluyen tolueno, etanol, agua y mezclas de los mismos. Habitualmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 80 °C y 110 °C aproximadamente y los tiempos de reacción son típicamente entre 8 y 24 horas aproximadamente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (4) se pueden convertir en compuestos de fórmula (7) por medio de un acoplamiento de Suzuki, Negishi o Stille. La halogenación radical de los compuestos de fórmula (7) con una fuente de haluro, tal como NBS, y un iniciador, tal como AIBN, en un solvente, tal como tetracloruro de carbono, a una temperatura entre aproximadamente 80 °C y 110 °C sobre un período de aproximadamente 6 a 24 horas, permite obtener los compuestos de fórmula (8).

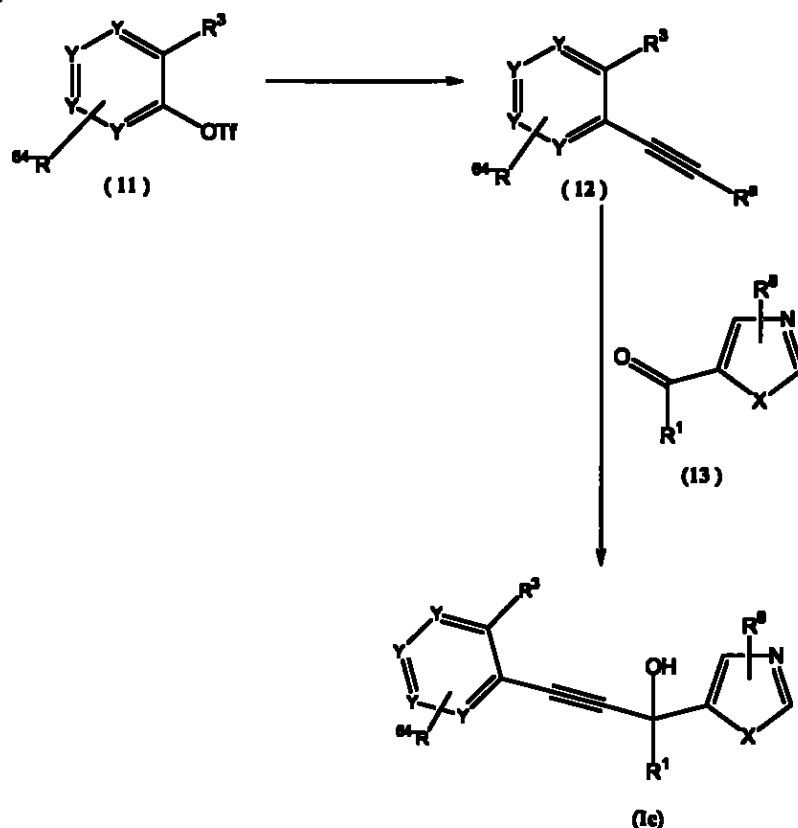
Los compuestos de fórmula (8) se pueden hacer reaccionar directamente con los compuestos de fórmula (3) en presencia de una base (tal como óxido de plata o NaH) para obtener los compuestos de fórmula (1a).

Esquema 2

Tal como se muestra en el esquema 2, los compuestos de fórmula (3) se pueden convertir en compuestos de fórmula (10) mediante tratamiento con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo, en un solvente no reactivo tal como THF. Los compuestos de fórmula (10) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (9) (formados por tratamiento de los compuestos de fórmula (8) con azida sódica y trifenilfosfina) para obtener los compuestos de fórmula (1b), donde R^9 es hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (1b), donde R^9 es hidrógeno, se pueden intraconvertir en compuestos de fórmula (1b), donde R^9 es un alquilo, un grupo protector de nitrógeno o fenilo mediante métodos conocidos por los especialistas en el arte.

Esquema 3



En el esquema 3 se muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (1c), donde Y es CH o N y R³ es arilo. Los compuestos de fórmula (11) se pueden convertir en compuestos de fórmula (12) (donde R^a es trimetilsililo) mediante acoplamiento con trimetilsililacetileno en presencia de una base y paladio catalítico. Las bases representativas incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y piridina. Los ejemplos de catalizadores de paladio incluyen Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂ y Pd₂(dba)₃ con PPh₃. Los solventes utilizados comúnmente en esta reacción incluyen DMF, NMP y dioxano. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 60 °C y 90 °C y los tiempos de reacción se encuentran típicamente entre 1 a 4 horas aproximadamente.

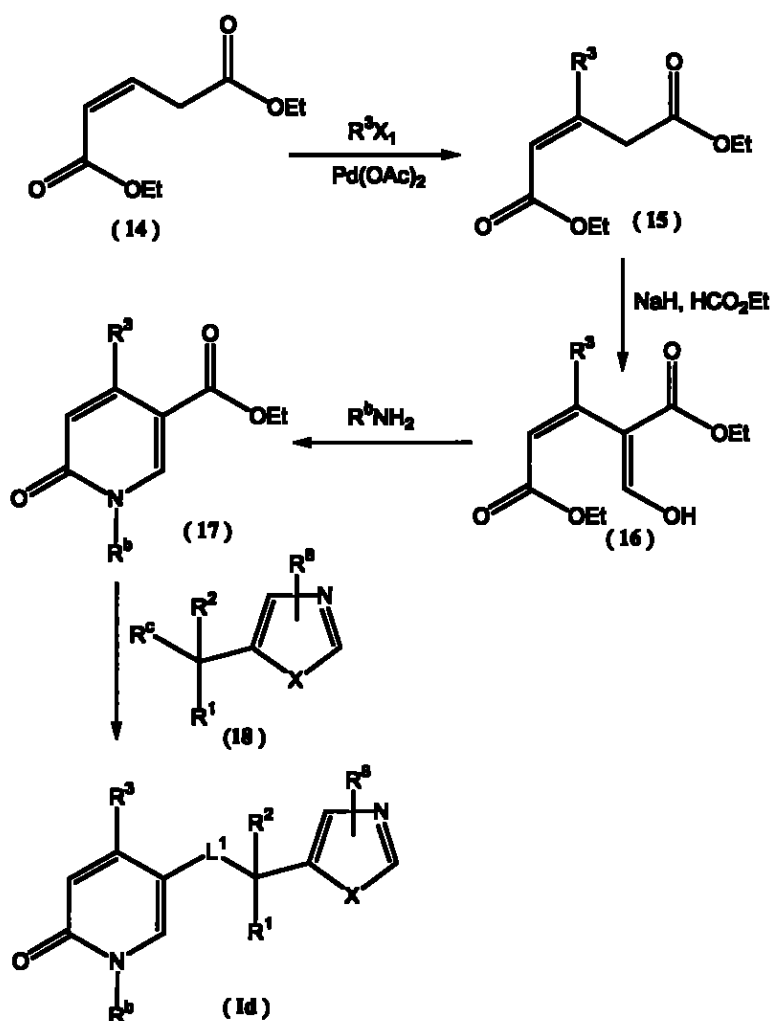
La conversión de los compuestos de fórmula (12) (donde R^a es trimetilsililo) en compuestos de fórmula (12) (donde R^a es hidrógeno) se puede llevar a cabo mediante tratamiento con un agente desililante, tal como K₂CO₃ o TBAF, bajo las condiciones conocidas por los especialistas en el arte.

Los compuestos de fórmula (12) se pueden tratar con una base fuerte y se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (13) (preparados por

oxidación de compuestos de fórmula (3) utilizando reactivos tales como MnO_2 , KMnO_4 o PDC) para obtener los compuestos de fórmula (1c). Las bases representativas incluyen ter-butillitio, n-butillitio y hexametildisilazida de litio. Los ejemplos de solventes utilizados en estas reacciones incluyen THF, pentano, hexano, dietiléter y mezclas de los mismos. La reacción se lleva a cabo comúnmente a una temperatura entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $30\text{ }^\circ\text{C}$ aproximadamente y los tiempos de reacción comprenden típicamente entre 6 y 24 horas aproximadamente.

Los compuestos de fórmula (1c) se pueden convertir en el correspondiente compuesto alquenileno o alquileno por hidrogenación en presencia de un catalizador. Los catalizadores de hidrogenación representativos incluyen Pd-CaCO_3 con quinolina, Pd(OAc)_2 , Pd-BaSO_4 con quinolina, Pd/C y PdCl_2 con DMF.

Esquema 4



En el Esquema 4 se muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (Id). Los compuestos de fórmula (14) se pueden convertir en compuestos de fórmula (15) por acoplamiento con un haluro apropiadamente sustituido (R^3X_1) en presencia de un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio representativos incluyen $Pd(OAc)_2$ y $PdCl_2$. Un ejemplo de los solventes usados en estas reacciones incluyen DMF, NMP y dioxano. La reacción se lleva a cabo comúnmente a una temperatura entre 80 °C y 110 °C aproximadamente y los tiempos de reacción se encuentran típicamente entre 12 y 36 horas aproximadamente.

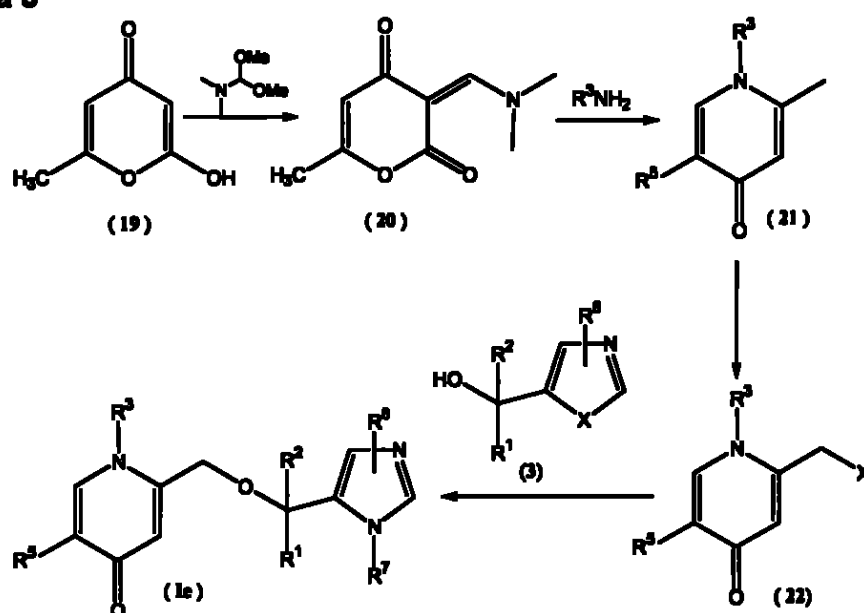
Los compuestos de fórmula (15) se pueden condensar con formiato de etilo en presencia de una base para obtener los compuestos de fórmula (16). Los ejemplos de bases incluyen NaH, KH y hexametildisilazida de litio. Los solventes utilizados típicamente en estas reacciones incluyen dietiléter, MTBE y THF. La reacción se lleva a cabo comúnmente a una temperatura entre 20 °C y 30 °C aproximadamente y los tiempos de reacción se encuentran típicamente entre 2 a 6 horas aproximadamente.

La conversión de los compuestos de fórmula (16) en compuestos de fórmula (17) se puede llevar a cabo mediante tratamiento con una amina apropiadamente sustituida (R^bNH_2 , donde R^b es alquilo, arilo o bencilo) en presencia de un ácido. Los ácidos representativos incluyen ácido acético y ácido trifluoroacético. Los ejemplos de los solventes usados en estas reacciones incluyen THF, acetonitrilo, etanol y mezclas de los mismos. La reacción se lleva a cabo comúnmente a una temperatura entre 65 °C y 100 °C aproximadamente y los tiempos de reacción se encuentran típicamente entre 30 minutos a 2 horas aproximadamente.

Los compuestos de fórmula (17) se pueden convertir en compuestos de fórmula (Id), donde L^1 es CO_2 o $CONH$, mediante hidrólisis del éster (usando métodos conocidos por los especialistas en el arte), conversión en el cloruro ácido por tratamiento con cloruro de oxalilo y DMF y condensación con los compuestos de fórmula (18) (R^c es OH, preparados como se describió en el esquema 1; o NH_2 , preparados por reacción de los compuestos de fórmula (10)

con amoníaco). Los ejemplos de los solventes usados en estas reacciones incluyen THF, MTBE y dietiléter. La reacción se lleva a cabo aproximadamente a una temperatura entre -10 °C y 30 °C y los tiempos de reacción se encuentran típicamente entre 12 y 24 horas aproximadamente.

Esquema 5



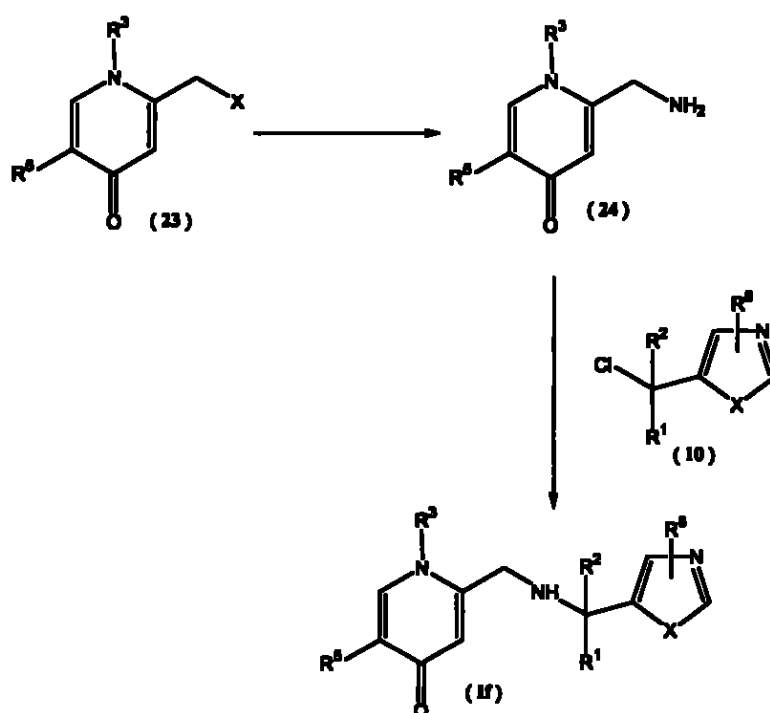
En el esquema 5 se muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (1e). Los compuestos de fórmula (19) se pueden convertir en compuestos de fórmula (20) mediante tratamiento con dimetilformamida dimetilacetal. Los ejemplos de los solventes usados en esta reacción incluyen tolueno, benceno y xileno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 30 °C y los tiempos de reacción se encuentran típicamente entre 2 y 8 horas aproximadamente.

Los compuestos de fórmula (20) se pueden convertir en compuestos de fórmula (21) (R^5 es CO_2H) mediante tratamiento con una amina apropiadamente sustituida ($R^3\text{NH}_2$) en presencia de una base. Las bases representativas incluyen ter-butóxido de sodio, metóxido de sodio y ter-butóxido de potasio. Los ejemplos de solventes incluyen etanol, metanol e isopropanol. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 80 °C y 100 °C y los tiempos de reacción se encuentran típicamente entre 12 y 24 horas aproximadamente.

Los compuestos de fórmula (21), donde R^5 es CO_2H , se pueden convertir en compuestos de fórmula (21), donde R^5 es ciano mediante métodos conocidos por los especialistas en el arte.

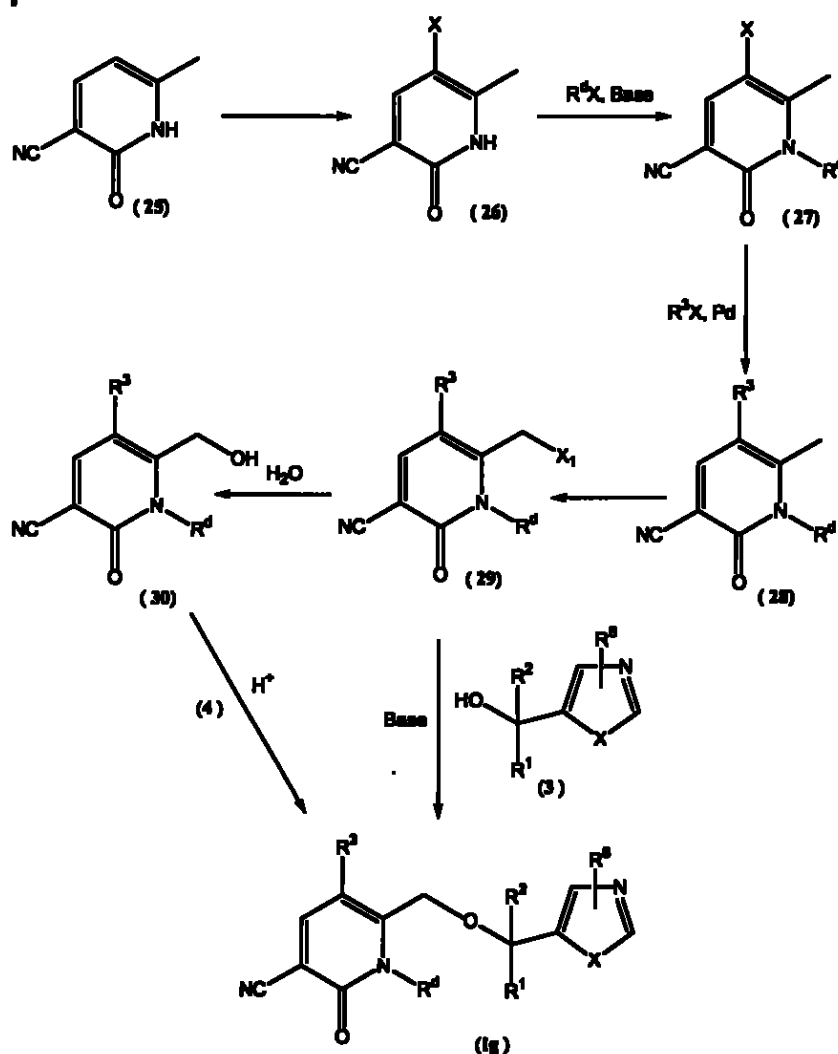
La conversión de los compuestos de fórmula (21) en compuestos de fórmula (1e) se puede lograr utilizando los procedimientos descriptos en el esquema 1.

Esquema 6



El esquema 6 muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (If). Los compuestos de fórmula (23) se pueden convertir en compuestos de fórmula (If) en dos pasos utilizando los procedimientos descriptos en el Esquema 2.

Esquema 7



El esquema 7 muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (Ig). Los compuestos de fórmula (25) se pueden convertir en compuestos de fórmula (26), donde X es un halógeno. Típicamente, X es Br que se puede formar mediante tratamiento del compuesto (25) con NBS en un solvente tal como tetracloruro de carbono.

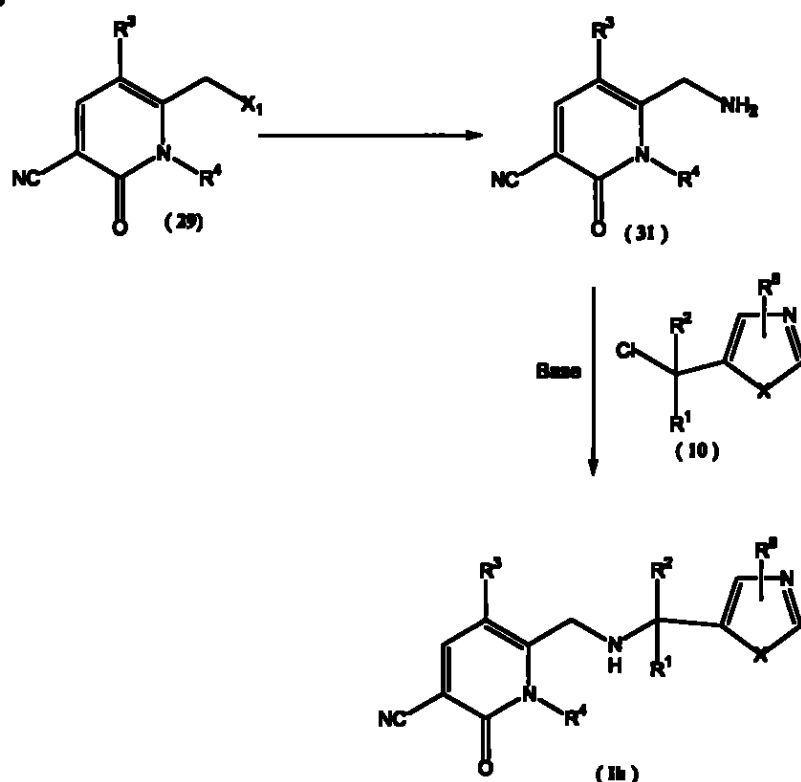
Los compuestos de fórmula (26) se pueden convertir en compuestos de fórmula (27) por reacción con R^dX_1 (habitualmente R^d es alquilo, acilo, alilo o bencilo) y una base. El acoplamiento asistido por paladio de los compuestos de fórmula (27) y R^3X_1 produce compuestos de fórmula (28). Típicamente, R^3X_1 es un ácido borónico que ha reaccionado con un compuesto de fórmula (27), un catalizador de paladio y una base en un solvente tal como tolueno, etanol, agua o mezclas de los mismos a una temperatura entre aproximadamente 80 °C y 110 °C, sobre un período de reacción de aproximadamente 2 a 24 horas. Los

catalizadores de paladio típicos son $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y las bases típicas son K_2CO_3 , Cs_2CO_3 o Na_2CO_3 .

La halogenación radical de los compuestos de fórmula (28) con una fuente de haluro, tal como NBS, y un iniciador, tal como AIBN, en un solvente tal como tetracloruro de carbono a una temperatura entre aproximadamente 80 °C y 110 °C, sobre un período de 4 a 24 horas aproximadamente, permite obtener los compuestos de fórmula (29).

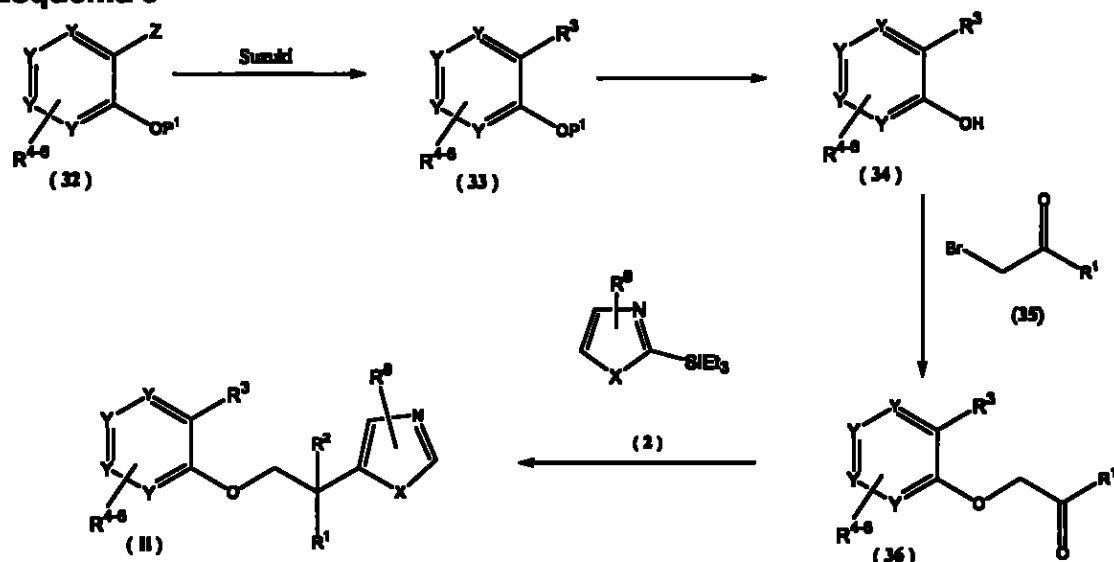
Los compuestos de fórmula (29) se pueden hidrolizar para obtener los compuestos de fórmula (30) que luego se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula (3) y un ácido, tal como ácido para-toluensulfónico en un solvente tal como tolueno, benceno o xilenos, a una temperatura entre 80 °C y 140 °C aproximadamente, para obtener los compuestos deseados de fórmula (Ig). Como alternativa, los compuestos de fórmula (29) se pueden hacer reaccionar directamente con los compuestos de fórmula (3) en presencia de una base (tal como NaH, KH y hexametildisilazida de litio) para obtener los compuestos de fórmula (Ig).

Esquema 8



En el esquema 8 se muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (Ih). Los compuestos de fórmula (29) se pueden convertir en compuestos de fórmula (Ih) en dos pasos utilizando los procedimientos descritos en el Esquema 2.

Esquema 9



Los compuestos de fórmula (II) (donde Y es CH o N) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 9. Los compuestos de fórmula (32) (donde Z es un halógeno y P¹ es un grupo protector hidroxilo, tal como metiletiléter) se pueden convertir en compuestos de fórmula (33) utilizando procedimientos de acoplamiento tal como los que se describen en el Esquema 1.

La eliminación de P¹ de los compuestos de fórmula (33) provee los compuestos de fórmula (34). Las condiciones usadas para la desprotección dependen de la naturaleza del grupo protector así como de los demás sustituyentes presentes en la molécula y son conocidas en general por los especialistas en el arte.

La reacción de los compuestos de fórmula (34) con una base y un compuesto de fórmula (35) provee compuestos de fórmula (36). Las bases representativas incluyen K₂CO₃, NaH y Na₂CO₃. Los ejemplos de los solventes usados en estas reacciones incluyen DMF, NMP y DME. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperaturas entre 20 °C y 40 °C aproximadamente y los

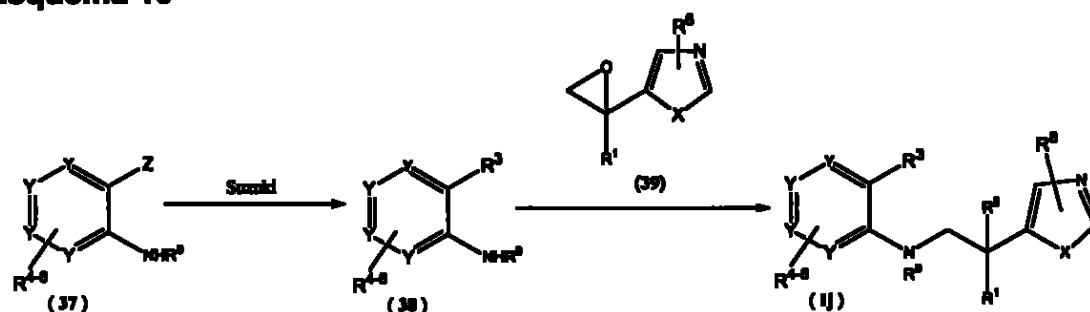
tiempos de reacción se encuentran típicamente entre 1 y 6 horas aproximadamente.

Los compuestos de fórmula (36) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (2) bajo las condiciones que se describieron en el Esquema 1 para obtener los compuestos de fórmula (II) (donde R^2 es OH).

Los compuestos de fórmula (II), donde R^2 es OH se pueden convertir en compuestos de fórmula (II), donde R^2 es F, mediante una reacción con trifluoruro de (dietilamin)azufre. Los solventes representativos usados en esta reacción incluyen diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperaturas entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ aproximadamente durante aproximadamente 1 a 4 horas.

Los compuestos de fórmula (II), donde R^2 es OH, se pueden convertir en compuestos de fórmula (II), donde R^2 es NH_2 , mediante una reacción con hidróxido de amonio y amoníaco. Los ejemplos de los solventes usados en estas reacciones incluyen 1,4-dioxano y DME. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 a 24 horas aproximadamente.

Esquema 10



Los compuestos de fórmula (II) (donde Y es CH o N) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 10. Los compuestos de fórmula (37) (donde Z es un halógeno) se pueden convertir en compuestos de fórmula (38) usando procedimientos de acoplamiento tal como los que se describieron para el Esquema 1.

La conversión de los compuestos de fórmula (38) en compuestos de fórmula (II) (donde R^2 es OH) se puede llevar a cabo mediante tratamiento con

una base y posterior reacción con un compuesto de fórmula (39). Las bases representativas incluyen NaH, LiHMDS y LDA. Los ejemplos de los solventes usados en estas reacciones incluyen DMF, DME y 1,4-dioxano. La reacción se lleva a cabo comúnmente a una temperatura entre 20 °C y 40 °C aproximadamente durante 1 a 6 horas aproximadamente.

Los compuestos de fórmula (II), donde R² es OH, se pueden convertir en compuestos de fórmula (II), donde R² es F, o en compuestos de fórmula (II), donde R² es NH₂, mediante los métodos que se describieron para el Esquema 9.

La presente invención se describirá ahora con relación a algunas realizaciones preferidas que no pretenden limitar el alcance de la misma. Por el contrario, la presente invención abarca todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir en el alcance de las reivindicaciones. Por consiguiente, los siguientes ejemplos, que incluyen las realizaciones preferidas, ilustrarán la práctica preferida de la presente invención, comprendiéndose claramente que dichos ejemplos solamente se ofrecen con fines ilustrativos de algunas realizaciones preferidas y para proporcionar lo que se considera como la descripción de mayor utilidad y fácil comprensión referida a los procedimientos y aspectos conceptuales.

Los compuestos de la invención recibieron sus nombres con ACD/ChemSketch versión 4.01 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o recibieron los nombres en concordancia con la nomenclatura ACD.

Ejemplo 1**4-(((4-cloro-2-yodobencil)oxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo****Ejemplo 1A****1-(bromometil)-4-cloro-2-yodobenceno**

Una mezcla de 4-cloro-2-yodo-1-metilbenceno (3.95 g, 15.6 mmol), N-bromosuccinimida (3.10 g, 17.6 mmol), y peróxido de benzilo (0.1 g) en tetracloruro de carbono (100 mL) se calentó a reflujo durante 48 horas, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 4:100 acetato de etilo/hexanos para dar 3.34 g (64%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 330, 332 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 4.59 (s, 2H).

Ejemplo 1B**4-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo**

Una solución de 1-metil-2-(triethylsilyl)-1H-imidazol (3.35 g, 17.08 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C se trató por goteo con 2.5M ter-butil-litio en pentano (22.4 mL, 17.1 mmol), se agitó durante 30 minutos, se trató por goteo con una solución de 4-cianobenzaldehído (2.04 g, 15.56 mmol) en THF (10 mL), y se agitó durante 1 hora. La mezcla se fraguó con metanol (4 mL), se trató con HCl 1N (40 mL), se dejó tomar la temperatura ambiente, se ajustó a pH 12 con NaOH al 30%, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se trituró con 4:1 hexanos/acetato de etilo para dar 2.95 g (89%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 214 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.53 (s, 3H).

Ejemplo 1C**4-(((4-cloro-2-yodobencil)oxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo**

Una mezcla de Ejemplo 1B (0.5 g, 2.34 mmol), Ejemplo 1A (1.16 g, 3.5 mmol), y óxido de plata (I) (1.60 g, 6.9 mmol) en diclorometano (30 mL) a temperatura ambiente se agitó en la oscuridad durante 12 horas, se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea (Celite®), y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de

silíce con 100:3:0.3 acetato de etilo/metanol/NH₄OH para dar 0.70 g (70%) del producto deseado. MS (ESI) m/z 464 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.41 (s, 3H).

Ejemplo 2

4-(((5-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

Una mezcla de Ejemplo 1 (0.080 g, 0.177 mmol), ácido fenilborónico (0.043 g, 0.035 mmol), carbonato de sodio (0.042 g, 0.531 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0.01 g, 0.0089 mmol) en una mezcla de tolueno (3 mL), etanol (3 mL), y agua (1 mL) se calentó a reflujo durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con acetato de etilo (10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 100:3:0.3 acetato de etilo/metanol/NH₄OH para dar 0.045 g (62%) del producto deseado. MS (ESI) m/z 414 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 11H), 6.75 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.29 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₅H₂₀ClN₃O-0.41C₄H₈O₂: C, 71.10; H, 5.21; N, 9.31. Hallado: C, 71.04; H, 5.11; N, 9.42.

Ejemplo 3

4-(((2',5-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó como una mezcla de rotámeros utilizando 2-ácido clorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (ESI) m/z 448 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62-7.56 (m, 2H), 7.48-7.16 (m, 11H), 6.78 y 6.69 (s, 1H total), 5.38 (s, 1H), 4.40-4.18 (m, 2H total), 3.32 y 3.24 (s, 3H total); Anal. Calc. para C₂₅H₁₉Cl₂N₃O-0.35C₄H₈O₂: C, 66.17; H, 4.59; N, 8.77. Hallado: C, 66.41; H, 4.88; N, 8.64.

Ejemplo 4

4-(((5-cloro-2'-metil(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó como una mezcla de rotámeros utilizando ácido 2-metilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el

Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 428 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (d, 2H), 7.48-7.00 (m, 11H), 6.72 y 6.69 (s, 1H total), 5.35 (s, 1H), 4.30-4.05 (m, 2H), 3.32 y 3.30 (s, 3H total), 2.01 y 1.98 (s, 3H total); Anal. Calc. para C₂₆H₂₂ClN₃O-0.51C₄H₈O₂: C, 71.22; H, 5.56; N, 8.89. Hallado: C, 71.31; H, 5.50; N, 8.69.

Ejemplo 5

4-(((5-cloro-2'-metoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó como una mezcla de rotámeros utilizando ácido 2-metoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (ESI) m/z 444 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60-6.70 (m, 13H), 6.72 y 6.69 (s, 1H total), 5.36 (s, 1H), 4.30-4.05 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.31 y 3.17 (s, 3H total); Anal. Calc. para C₂₆H₂₂ClN₃O₂-0.45C₄H₈O₂: C, 69.05; H, 5.34; N, 8.69. Hallado: C, 68.89; H, 5.41; N, 9.03.

Ejemplo 6

4-(((3',5-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-clorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (ESI) m/z 448 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38-7.27 (m, 8H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.30 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₅H₁₉Cl₂N₃O-0.45C₄H₈O₂: C, 65.95; H, 4.67; N, 8.61. Hallado: C, 66.22; H, 4.83; N, 8.34.

Ejemplo 7

4-(((5-cloro-3'-metil(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-metilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (ESI) m/z 428 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 9H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₆H₂₂ClN₃O-0.28C₄H₈O₂: C, 71.97; H, 5.40; N, 9.28. Hallado: C, 71.89; H, 5.46; N, 9.28.

Ejemplo 8**4-(((5-cloro-3'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-trifluorometilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (ESI) m/z 482 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67-7.31 (m, 12H), 6.86 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.27 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₆H₁₉ClF₃N₃O·0.52C₄H₈O₂: C, 63.91; H, 4.42; N, 7.96. Hallado: C, 63.85; H, 4.42; N, 7.96.

Ejemplo 9**4-(((5-cloro-3'-metoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-metoxi fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (ESI) m/z 444 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (d, 2H), 7.41-7.28 (m, 7H), 6.92 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₈H₂₂ClN₃O₂·0.35C₄H₈O₂: C, 69.32; H, 5.27; N, 8.85. Hallado: C, 69.40; H, 5.47; N, 8.82.

Ejemplo 10**4-(((5-cloro-3'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando 3-fluoroácido fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (DCI/NH₃) m/z 432 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63 (d, 2H), 7.40-7.29 (m, 7H), 7.11-7.00 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 3.30 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₅H₁₉ClFN₃O·0.35C₄H₈O₂: C, 68.53; H, 4.75; N, 9.08. Hallado: C, 68.55; H, 4.89; N, 9.21.

Ejemplo 11**4-(((4',5'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando ácido 4-clorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 448 ($M+H$)⁺; ¹H

NMR (CDCl₃) δ 7.63 (d, 2H), 7.40-7.18 (m, 11H), 6.81 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.27 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₅H₁₉Cl₂N₃O·0.34C₄H₈O₂: C, 66.20; H, 4.58; N, 8.79. Hallado: C, 66.29; H, 4.72; N, 8.67.

Ejemplo 12

4-(((4-cloro-2-(1-naftil)bencil)oxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó como una mezcla de rotámeros utilizando ácido 1-naftilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 464 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.94 (m, 2H), 7.51-7.28 (m, 11H), 7.10 y 7.03 (s, 1H total), 5.22 y 5.19 (s, 1H total), 4.26-4.10 (m, 2H), 3.27 y 3.07 (s, 3H total); Anal. Calc. para C₂₉H₂₂ClN₃O·0.50C₄H₈O₂: C, 73.30; H, 5.16; N, 8.27. Hallado: C, 73.23; H, 5.20; N, 8.35.

Ejemplo 13

4-(((3'-amino-5-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando 3-aminoácido fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 429 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (dd, 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07-6.95 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.63 (s, 3H).

Ejemplo 14

3'-cloro-6'-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-cianofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 439 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 3H), 7.69-7.52 (m, 5H), 7.43 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.62 (s, 3H).

Ejemplo 15

4-(((2'-acetil-5-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó como una mezcla de rotámeros

utilizando ácido 2-acetilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 456 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.64-7.54 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.37 y 4.26 (2d, 1H total), 4.19 y 4.09 (2d, 1H total), 3.63 y 3.59 (s, 3H total), 2.23 y 2.16 (s, 3H total).

Ejemplo 16

4-(((4'-acetil-5-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 4-acetilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 456 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.46 (t, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

Ejemplo 17

4-(((5-cloro-3',4'-dimetil(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3,4-dimetilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 442 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

Ejemplo 18

4-(((4'-ter-butil-5-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 4-ter-butilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 470 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 19

4-(((5-cloro-3'-etoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-etoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 458 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.59(d, 1H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.98 (q, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.03 (t, 3H).

Ejemplo 20

4-(((5-cloro-2',5'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 2,5-dimetoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 474 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.45-4.15 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.53 (s, 3H).

Ejemplo 21

4-(((5-cloro-3',4'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3,4-dimetoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z : 474 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.99(s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.64-7.42 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

Ejemplo 22

N-(5'-cloro-2'-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)(1,1'-bifenil)-3-il)acetamida

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-(acetilamino) fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 471 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.64-7.48 (m, 4H), 7.42 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (d, 1H),

5.88 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

Ejemplo 23

4-(((2-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-clorobencil)oxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 1,3-benzodioxol-5-ilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 458 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.07 (d, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.64 (s, 3H).

Ejemplo 24

4-(((5-cloro-3',4',5'-trimetoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 504 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.70 (m, 9H), 3.60 (s, 3H).

Ejemplo 25

4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)((2',3',5-tricloro(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 2,3-diclorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 482 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.72-7.52 (m, 5H), 7.45-7.25 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.42 y 4.31 (2d, 1H total), 4.23 y 4.09 (2d, 1H total), 3.64 y 3.61 (2s, 3H total).

Ejemplo 26

4-(((5-cloro-4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 498 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.64-7.37 (m, 9H), 7.17

(s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.64 (s, 3H).

Ejemplo 27

4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)((3',5,5'-triclono(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3,5-diclorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 482 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.64 (s, 3H).

Ejemplo 28

4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)((3',4',5-triclono(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3,4-diclorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 482 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.63 (s, 3H).

Ejemplo 29

4-(((4-cloro-2-(5-formil-2-tienil)bencil)oxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 5-formil-2-tienilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 448 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.67-7.51 (m, 5H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.63 (s, 3H).

Ejemplo 30

4-(((5-cloro-3'-formil(1,1'-bifenil)-2-il)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-formilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Ejemplo 2. MS (APCI) m/z 442 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.03 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (d,

2H), 7.69-7.52 (m, 4H), 7.43 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.61 (s, 3H).

Ejemplo 31

6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3'-metoxi(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

Ejemplo 31A

3'-metoxi-6-metil(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

Una mezcla de 3-cloro-4-metilbenzonitrilo (3.30 g, 20 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (4.56 g, 30 mmol), acetato de paladio (89.8 mg, 0.4 mmol), 2-diciclohexilfosfanil-2'-dimetilaminobifenilo (0.236 g, 0.6 mmol), y CsF (9.11 g, 60 mmol) en dioxano (60 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 12 horas, y se concentró. El concentrado se disolvió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 4:100 acetato de etilo/hexano para dar 4.38 g (98%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55-7.52 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

Ejemplo 31B

6-(bromometil)-3'-metoxi(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

Una mezcla de Ejemplo 31A (4.38 g, 19.6 mmol), N-bromosuccinimida (3.84 g, 21.5 mmol) y AIBN (0.2 g) en tetracloruro de carbono (100 mL) se calentó a reflujo durante 12 horas, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 4:100 acetato de etilo/hexanos para dar 5.20 g (88%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66-7.63 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

Ejemplo 31C

6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3'-metoxi(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 31B en lugar del Ejemplo 1A en el Ejemplo 1C. MS (ESI) m/z 435 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ

7.69-7.54 (m, 6H), 7.39-7.26 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 6.80-6.75 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); Anal. Calc. para $C_{27}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.50C_4H_8O_2$: C, 72.79; H, 5.48; N, 11.71. Hallado: C, 72.71; H, 5.48; N, 11.79.

Ejemplo 32

6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3'-etoxi(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

Ejemplo 32A

3'-etoxi-6-metil(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

Una mezcla de 3-cloro-4-metilbenzonitrilo (3.03 g, 20 mmol), ácido 3-etoxi fenilborónico (4.98 g, 30 mmol), acetato de paladio (74 mg, 0.4 mmol), 2-diciclohexilfosfanil-bifenilo (0.210g, 0.6 mmol), y KF (3.48g, 60 mmol) en THF (25 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 12 horas y se concentró. El concentrado se disolvió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 4:100 acetato de etilo/hexanos para dar 4.68 g (99%) del producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 255 ($M+NH_4$)⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 4.07 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).

Ejemplo 32B

6-(bromometil)-3'-etoxi(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 32A en lugar del Ejemplo 31A en el Ejemplo 31B. MS (DCI/ NH_3) m/z 334 ($M+NH_4$)⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 1.34 (t, 3H).

Ejemplo 32C

6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3'-etoxi(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 32B en lugar del Ejemplo 1A en el Ejemplo 1C. MS (ESI) m/z 449 ($M+H$)⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.69-7.54 (m, 6H), 7.39-7.27 (m, 3H), 6.94 (m, 1H), 6.80-6.75 (m, 3H), 5.47 (s,

1H), 4.53 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.42 (t, 3H). Anal. Calc. para $C_{28}H_{24}N_4O_2 \cdot 0.27C_4H_8O_2$: C, 73.95; H, 5.58; N, 11.86. Hallado: C, 73.78; H, 5.45; N, 11.86.

Ejemplo 33

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)benzonitrilo

Ejemplo 33A

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-metilbenzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 1,3-benzodioxol-5-ilborónico en lugar de ácido 3-etoxi fenilborónico en el Ejemplo 32A. MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.52-7.49 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.74-6.70 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

Ejemplo 33B

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(bromometil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 33A en lugar del Ejemplo 31A en el Ejemplo 31B. MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 6.92-6.82 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.23 (s, 2H).

Ejemplo 33C

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 33B en lugar del Ejemplo 1A en el Ejemplo 1C. MS (DCI/NH₃) m/z 449 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67-7.55 (m, 6H), 7.41 (d, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.70-6.51 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.38 (s, 3H); Anal. Calc. para $C_{27}H_{20}N_4O_3 \cdot 0.51C_4H_8O_2$: C, 70.69; H, 4.92; N, 11.35. Hallado: C, 70.63; H, 4.87; N, 11.35.

Ejemplo 34

3'-cloro-6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

Ejemplo 34A

3'-cloro-5-nitro(1,1'-bifenil)-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (0.432 g, 2.0 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (0.375g, 2.4 mmol), trans-diclorobis(triciclohexilfosfina)-paladio (II) (0.074 g, 0.1 mmol), y carbonato de sodio (0.64 g, 6.0 mmol) en una mezcla de tolueno (10 mL), dioxano (10 mL), y etanol (2 mL) se calentó a reflujo durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 1:10 acetato de etilo/hexanos para dar 0.58 g (99%) del producto deseado. MS (DCI/NH_3) m/z 309 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.27-8.22 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 1H), 3.72 (s, 3H).

Ejemplo 34B**5-amino-3'-cloro(1,1'-bifenil)-2-carboxilato de metilo**

Una solución de Ejemplo 34A (0.57 g, 1.96 mmol) y HCl al 37% (10 mL) en etanol (20 mL) a temperatura ambiente se trató con dihidrato de dicloruro de estaño (1.76 g, 7.82 mmol), se agitó durante 4 horas, se concentró para eliminar el etanol, se enfrió a 0 °C, se ajustó a pH 12 con NaOH al 50%, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 3:7 acetato de etilo/hexanos para dar 0.48 g (94%) del producto deseado. MS (DCI/NH_3) m/z 262 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.83 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.61 (s, 3H).

Ejemplo 34C**3'-cloro-5-yodo(1,1'-bifenil)-2-carboxilato de metilo**

Una solución de Ejemplo 34B (4.30 g, 16.5 mmol) en acetona (50 mL) a temperatura ambiente se trató con HCl concentrado (150 mL), se enfrió a 0 °C, y se trató por goteo con una solución de NaNO_2 (1.41 g, 20.5 mmol) en agua (10 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, se trató por porciones con una solución de KI (8.22 g, 49.5 mmol) en agua (20 mL), se agitó durante 1 hora, y

se extrajo con eter de dietilo. Los extractos combinados se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 1:10 acetato de etilo/hexanos para dar 3.70 g (61%) del producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 390 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81-7.72 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 3.66 (s, 3H).

Ejemplo 34D

3'-cloro-5-ciano(1,1'-bifenil)-2-carboxilato de metilo

Una solución de Ejemplo 34C (3.72 g, 10 mmol) en DMF (20 mL) se desgasificó con burbujeo de argón durante 1 hora, se trató con cianuro de zinc (0.704 g, 6.0 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.58 g, 0.5 mmol), y se calentó a 80 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se particionó entre acetato de etilo /agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 2:8 acetato de etilo/hexanos para dar 2.5 g (92%) del producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 289 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.92 (d, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 1H), 3.70 (s, 3H).

Ejemplo 34E

3'-cloro-6-(hidroximetil)(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

Una solución de CaCl_2 (2.04 g, 18.4 mmol) en etanol (50 mL) a temperatura ambiente se trató con una solución del Ejemplo 34D (2.50 g, 9.2 mmol) en THF (50 mL), se trató con NaBH_4 (1.39 g, 36.8 mmol), se agitó durante 24 horas, y se concentró. El concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl al 5% y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 3:7 acetato de etilo/hexanos para dar 2.1 g (90%) del producto deseado. MS/(DCI/ NH_3) m/z 261 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.77-7.67 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.66 (s, 2H).

Ejemplo 34F

6-(bromometil)-3'-cloro(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

Una solución de Ejemplo 34E (2.43 g, 10 mmol) en DMF (20 mL) se trató con LiBr (1.0 g, 11.5 mmol), se enfrió a 0 °C, se trató con PBr₃ (7.85 g, 10.6 mmol), se agitó durante 1 hora, y se dejó tomar la temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 1:9 acetato de etilo/hexanos para dar 3.00 g (98%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 324 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.68-7.62 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 4.38 (s, 2H).

Ejemplo 34G

3'-cloro-6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)(1,1'-bifenil)-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 34F en lugar del Ejemplo 1A en el Ejemplo 1C. MS (DCI/NH₃) m/z 439 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.96 (br s, 1H), 7.71-7.57 (m, 5H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₆H₁₉ClN₄O-0.30C₄H₈O₂: C, 70.21; H, 4.64; N, 12.04. Hallado: C, 70.30; H, 4.60; N, 11.96.

Ejemplo 35

4-(((6-cloro-2-(3-clorofenil)-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

Ejemplo 35A

(2-cloro-3-piridinil)metanol

Una solución de ácido 2-cloronicotínico (2.0 g, 12.6 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se trató por goteo con 1M LAH en THF (15 mL, 15.0 mmol), se dejó tomar la temperatura ambiente, se agitó durante 5 horas, se trató consecutivamente con agua (0.5 mL), solución de NaOH al 40% (0.5 mL) y agua (1.5 mL), se agitó durante 2 horas, se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea (Celite®), y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 1.56 g (87%) del producto deseado de pureza suficiente para su uso posterior. MS (DCI/NH₃) m/z 144

(M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.34 (dd, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 4.80 (s, 2H).

Ejemplo 35B

(2-(3-clorofenil)-3-piridinil)metanol

Una suspensión de Ejemplo 35A (1.56 g, 10.8 mmol) y ácido 3-clorofenilborónico (2.47 g, 15.8 mmol) en una mezcla de tolueno (10 mL), dioxano (10 mL), y 2N Na₂CO₃ (10 mL) se trató con tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0.61 g, 0.54 mmol), se calentó a 100 °C durante 40 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 1:1 acetato de etilo/hexanos para dar 1.32 g (56%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 220 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.59 (dd, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 4H), 4.66 (s, 2H).

Ejemplo 35C

(2-(3-clorofenil)-1-oxido-3-piridinil)metanol

Una solución de Ejemplo 35B (1.5 g, 6.8 mmol) en ácido acético (4 mL) a temperatura ambiente se trató con hidrógeno peróxido (30 % solution, 1.4 mL), se calentó a 60 °C, se agitó durante 13 horas, se ajustó a pH 7 con hidróxido de sodio sólido, se lavó con bisulfato de sodio saturado, y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto deseado de para su uso posterior. MS (DCI/NH₃) m/z 237.

Ejemplo 35D

(6-cloro-2-(3-clorofenil)-3-piridinil)metanol

Una solución de Ejemplo 35C (1.02 g, 4.3 mmol) en oxiclورو de fósforo(5 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua, se ajustó a pH>7 con K₂CO₃, y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 2:1 hexanos/acetato de etilo para dar 340 mg (20%) del

producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53-7.37 (m, 4H), 4.55 (s, 2H).

Ejemplo 35E

3-(bromometil)-6-cloro-2-(3-clorofenil)piridina

Una solución de Ejemplo 35D (160 mg, 0.63 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente se trató con PBr₃ (72 mL, 0.76 mmol) y bromuro de litio (66 mg, 0.76 mmol), se agitó durante 3 horas, se trató con agua, se ajustó a pH>7 con K₂CO₃, y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 199 mg (cuantitativo) del producto deseado de pureza suficiente para su uso posterior.

Ejemplo 35F

4-(((6-cloro-2-(3-clorofenil)-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 35E en lugar del Ejemplo 1A en el Ejemplo 1C, y purificando el producto resultante por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 10:0.4:0.1 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio. El concentrado purificado se disolvió en etanol y se trató con ácido p-toluensulfónico para dar la sal de sulfonato. MS (DCI/NH₃) m/z 449 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.51-7.37 (m, 6H), 7.22-7.19 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₄H₁₈Cl₂N₄O·1.1(C₇H₈O₃S·H₂O):C, 57.97; H: 4.42; N: 8.53, Hallado: C: 57.95; H: 4.37; N: 8.22.

Ejemplo 36

4-(((2-(3-clorofenil)-6-metil-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

Ejemplo 36A

2-(3-clorofenil)-6-metilnicotinonitrilo

Una suspensión de 2-cloro-6-metilnicotinonitrilo (2.0 g, 13.1 mmol) y ácido 3-clorofenilborónico (3.0 g, 19.7 mmol) en una mezcla de tolueno (20 mL), dioxano (20 mL), y 2N Na₂CO₃ (20 mL) se trató con tetrakis(trifenilfosfina)-

paladio (0) (0.76 g, 0.65 mmol), se calentó a reflujo, se agitó durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 3:1 hexanos/acetato de etilo para dar 3.2 g (100 %) del producto deseado. MS (DCI/NH_3) m/z 229 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.96 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.68-7.49 (m, 3H), 2.70 (s, 3H).

Ejemplo 36B

ácido 2-(3-clorofenil)-6-metilnicotínico

Una solución de Ejemplo 36A (0.5 g, 2.2 mmol) en glicol de etileno (12 mL) se trató con 40% KOH (15 mL), se calentó a 130 °C durante 5 horas, se diluyó con agua, se ajustó a pH 5 con ácido cítrico (7.0 g), se saturó con NaCl, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar el producto deseado de pureza suficiente para su uso posterior. MS (DCI/NH_3) m/z 248 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.13 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 2.65 (s, 3H).

Ejemplo 36C

(2-(3-clorofenil)-6-metil-3-piridinil)metanol

Una solución de Ejemplo 36B (3.0 g, 12.6 mmol) en THF (24 mL) a 0 °C se trató por goteo con 1M BH_3 en THF (24 mL, 24 mmol), se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se fraguó con metanol, se agitó durante 5 minutos, y se concentró. El concentrado se disolvió en etanol (17 mL), se trató con fluoruro de cesio (5.7 g, 36.0 mmol), se calentó a reflujo durante 14 horas, se filtró y se concentró para dar 732 mg (26%), de pureza suficiente para su uso posterior. MS (DCI/NH_3) m/z 234 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H), 7.70-7.34 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 4.64 (d, 2H), 2.61 (s, 3H).

Ejemplo 36D

3-(bromometil)-2-(3-clorofenil)-6-metilpiridina

Una solución de Ejemplo 36C (230 mg, 1.0 mmol) en DMF (1.5 mL) a 0 °C se trató con PBr_3 (114 mL, 1.2 mmol) y bromuro de litio (104 mg, 1.2 mmol), se agitó durante 3 horas, se trató con agua, se ajustó a pH>7 con K_2CO_3 , y se

extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar el producto deseado de pureza suficiente para su uso posterior.

Ejemplo 36E

4-(((2-(3-clorofenil)-6-metil-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 36D en lugar del Ejemplo 1A en el Ejemplo 1C, luego purificando el producto resultante por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 10:0.4:0.1 acetato de etilo/metanol/hidruro de amonio. El concentrado purificado se disolvió en etanol y se trató con ácido p-toluensulfónico para dar la sal de p-toluensulfonato. MS (DCI/NH_3) m/z 429 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.51-7.38 (m, 7H), 7.21 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); Anal. Calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 1.6\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot \text{C}$, 61.72; H: 4.84; N: 7.95. Hallado: C: 61.50; H: 4.95; N: 8.14.

Ejemplo 37

4-(3-(3',5-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)-1-hidroxi-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-propinil)benzonitrilo

Ejemplo 37A

3',5-dicloro(1,1'-bifenil)-2-ilo metiléter

Una suspensión de 4-cloro-2-yodo-1-metoxibenceno (2.5 g, 9.3 mmol) y ácido 3-clorofenilborónico (2.2 g, 13.9 mmol) en una mezcla de tolueno (10 mL), dioxano (10 mL), y 2N Na_2CO_3 (10 mL) se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.54 g, 0.47 mmol), se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 20:1 hexanos/acetato de etilo para dar 2.5 g (100 %) del producto deseado. MS (DCI/NH_3) m/z 254 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75-7.23 (m, 6H), 6.91 (d, 1H), 3.80 (s, 3H).

Ejemplo 37B**3',5-dicloro(1,1'-bifenil)-2-ol**

Una solución de Ejemplo 37A (1.5 g, 5.9 mmol) en diclorometano (925 mL) a temperatura ambiente se trató por goteo con BBr_3 1M (17.8 mL, 17.8 mmol), se agitó durante 18 horas, y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 7:1 hexanos/acetato de etilo para dar 1.03 g (73%) del producto deseado. MS (DCI/ NH_3): m/z : 255 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50-7.33 (m, 4H), 7.33-7.20 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 5.07 (br s, 1H).

Ejemplo 37C**trifluorometansulfonato de 3',5-dicloro(1,1'-bifenil)-2-ilo**

Una solución de Ejemplo 37B (0.2 g, 0.83 mmol) y diisopropiletilamina (0.44 mL, 2.49 mmol) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente se trató con N-fenilo bis(trifluorometansulfonimida) (0.45 g, 1.25 mmol), se agitó durante 18 horas, se lavó con HCl 3N, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea con hexanos para dar 0.3 g (95%) del producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 388 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60-7.19 (m, 7H).

Ejemplo 37D**3,3'-dicloro-6-((trimetilsilil)etnil)-1,1'-bifenilo**

Una solución de Ejemplo 37C (0.3 g, 0.79 mmol), trimetilsililacetileno (0.17 mL, 1.2 mmol), y trietilamina (0.5 mL) en DMF (2.5 mL) se trató con tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (0.54 g, 0.47 mmol), se calentó a 70 °C durante 2 horas, se trató con agua, y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos para dar 115 mg (42%) del producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 336 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.63 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 3H), 0.15 (s, 9H).

Ejemplo 37E**3,3'-dicloro-6-etnil-1,1'-bifenilo**

Una solución de Ejemplo 37D (0.11 g, 0.23 mmol) en metanol (4 mL) a temperatura ambiente se trató con K_2CO_3 1N (0.5 mL, 0.5 mmol), se agitó durante 3 horas, y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos para dar 64 mg (79%) del producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 264 ($M+NH_4$)⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.57-7.52 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H), 3.10 (s, 1H).

Ejemplo 37F

4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)carbonil)benzonitrilo

Una solución de Ejemplo 1B (0.86 g, 4.0 mmol) en dioxano (15 mL) a 45 °C se trató con óxido de manganeso (0.86 g, 9.9 mmol), se calentó a reflujo durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea (Celite®) con acetato de etilo. El filtrado se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 6:1 hexanos/acetato de etilo para dar 0.52 g (61%) del producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 212 ($M+H$)⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.42-7.28 (m, 6H), 4.69 (s, 1.5H), 4.67 (s, 1.5H).

Ejemplo 37G

4-(3-(3',5-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)-1-hidroxi-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-propinil)benzonitrilo

Una solución de Ejemplo 37E (64 mg, 0.26 mmol) en THF (1 mL) a -78 °C se trató con ter-butil-litio en pentano 1.5M (0.18 mL, 0.26 mmol), se agitó durante 1 hora, se trató por goteo con una solución de Ejemplo 37F (58 mg, 0.27 mmol) en THF (1 mL), se dejó tomar la temperatura ambiente a lo largo de 16 horas, se fraguó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 10:0.6:0.1 acetato de etilo/metanol/hidruro de amonio. El concentrado se disolvió en etanol y se trató con ácido p-toluensulfónico para dar la sal de sulfonato. MS (DCI/ NH_3) m/z 458 ($M+H$)⁺; 1H NMR (CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.69 (d, 2H),

7.64 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H), 7.22 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H);

Anal. Calc. para $C_{26}H_{17}N_3Cl_2O \cdot 1.5C_7H_8O_3S$: C, 61.17; H, 4.08; N, 5.86, Hallado: C, 61.30; H, 4.32; N, 5.99.

Ejemplo 38

4-(((4-(3-clorofenil)-6-fluoro-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

Ejemplo 38A

2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina

Una solución de diisopropilamina (7.0 mL, 50.0 mmol) en THF (100 mL) a -78 °C se trató con n-butil-litio en hexanos 2.5M (20 mL, 50.0 mmol), se agitó durante 15 minutos, se trató por goteo con una solución de 2-fluoro-5-metilpiridina (5.55 g, 50.0 mmol) en THF (20.0 mL), se agitó durante 4 horas, se trató lentamente con una solución de yodo (12.7 g, 50.0 mmol) en THF (50 mL), se fraguó con agua, y se extrajo con dietiléter. Los extractos combinados se lavaron consecutivamente con $Na_2S_2O_3$, agua, y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 6:1 hexanos/dietiléter para dar 7.24 g (61%) de 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina.

Una solución de diisopropilamina (4.3 mL, 30.5 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C se trató con n-butil-litio en hexanos 2.5M (12.2 mL, 30.5 mmol), se agitó durante 30 minutos, se trató por goteo con una solución de 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina (7.24 g, 30.5 mmol) en THF (30 mL), se agitó durante 4 horas, se fraguó con agua, y se extrajo con dietiléter. Los extractos combinados se lavaron consecutivamente con $Na_2S_2O_3$, agua, y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 6.3 g (87%) del producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 238 (M+H)⁺; ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 2.38 (m, 3H).

Ejemplo 38B

4-(3-clorofenil)-2-fluoro-5-metilpiridina

Una mezcla de Ejemplo 38A (5.90 g, 24.9 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (5.80 g, 37.3 mmol), carbonato de sodio (6.60 g, 62.3 mmol), y

tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (1.44 g, 1.25 mmol) en una mezcla de etanol (60 mL), tolueno (60 mL), y agua (20 mL) se calentó a reflujo durante 1.5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con dietiléter. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice con 6:1 hexanos/dietiléter para dar 4.41 g (80%) del producto deseado. MS (DCI/NH_3) m/z 222 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.23 (s, 3H).

Ejemplo 38C

5-(bromometil)-4-(3-clorofenil)-2-fluoropiridina

Una mezcla del Ejemplo 38B (2.00 g, 9.00 mmol), N-bromosuccinimida (1.78 g, 9.90 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (200 mg) en tetracloruro de carbono (50 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 2.5:2 hexanos/acetato de etilo para dar 2.02 g (75%) del producto deseado. MS (DCI/NH_3) m/z 300 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.40 (s, 2H).

Ejemplo 38D

4-(((4-(3-clorofenil)-6-fluoro-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 38C en lugar del Ejemplo 1A en el Ejemplo 1C. MS (DCI/NH_3) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.20 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.29 (s, 3H); Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{ClFO}$: C, 66.59; H, 4.19; N, 12.94. Hallado: C, 66.23; H, 4.20; N, 12.68.

Ejemplo 39

4-(((4-(3-clorofenil)-6-metoxi-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

Una solución de Ejemplo 38 (60 mg, 0.139 mmol) y metóxido de sodio en metanol 0.5M (5.0 mL, 2.5 mmol) se calentó a reflujo durante 4 horas, se concentró, se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se

filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 20:1 diclorometano/metanol para dar 27 mg (44%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 445 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.21 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.30 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₅H₂₁N₄ClO₂: C, 67.54; H, 4.67; N, 12.32. Hallado: C, 67.49; H, 4.76; N, 12.59.

Ejemplo 40

4-(3-clorofenil)-5-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-2-piridincarbonitrilo

Ejemplo 40A

4-(3-clorofenil)-5-metil-2-piridincarbonitrilo

Una mezcla Ejemplo 38B (200 mg, 0.90 mmol) y cianuro de sodio (44 mg, 1.0 mmol) en DMSO (4 mL) se calentó a 80 °C, se agitó durante 12 horas, se virtió en agua, y se extrajo con dietiléter. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 1:2 hexanos/dietiléter para dar 48 mg (23%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 229 (M+H)⁺.

Ejemplo 40B

5-(bromometil)-4-(3-clorofenil)-2-piridincarbonitrilo

Una mezcla de Ejemplo 40A (48 mg, 0.211 mmol), N-bromosuccinimida (44 mg, 0.247 mmol), y 2,2'-azobisisobutironitrilo (5 mg) en tetracloruro de carbono (2 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 2.5:2 hexanos/acetato de etilo para dar 53 mg (82%) del producto deseado.

Ejemplo 40C

4-(3-clorofenil)-5-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-2-piridincarbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 40B en lugar del

Ejemplo 1A en el Ejemplo 1C. MS (ESI) m/z 440 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 3.30 (s, 3H).

Ejemplo 41

4-(3-clorofenil)-N-((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 41A

(2E)-3-(3-clorofenil)-2-pentendioato de dietilo

Una mezcla de glutaconato de dietilo (10.0g, 53.7 mmol), 3-cloroyodobenceno (11.5 g, 48.2 mmol), acetato de sodio (4.40g, 53.7 mmol) y acetato de paladio (1.1 g, 4.9 mmol) en DMF (30 mL) se calentó a 100 °C, se agitó durante 21 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se virió en agua, se filtró, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice 8:1 hexanos/acetato de etilo para dar 2.88g (20%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 297 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.43 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 6.26 (s, 2H), 4.19 (m, 4H), 1.21 (t, 3H), 1.31 (t, 3H).

Ejemplo 41B

3-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-2-pentendioato de dietilo

Una suspensión de 60% NaH en aceite (1.16 g, 29.0 mmol) en dietiléter (15 mL) a temperatura ambiente se trató con formato de etilo (4.70 mL, 58.2 mmol), se agitó durante 2 horas, se trató con una solución de Ejemplo 41A (2.88 g, 9.70 mmol) en dietiléter (10 mL) durante 40 minutos, se agitó durante 1 hora, se virió sobre HCl 1N helado, y se extrajo con dietiléter. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 3.0 g (96%) del producto deseado de pureza suficiente para su uso posterior.

Ejemplo 41C

4-(3-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de etilo

Una mezcla de Ejemplo 41B (1.50 g, 4.62 mmol), metilamina 2M en THF

(3.5 mL, 7.0 mmol), y ácido acético (1.5 mL) en etanol (20 mL) se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El concentrado se disolvió en acetonitrilo (15 mL), se trató con K_2CO_3 (3.2 g, 23.0 mmol), se agitó durante 18 horas, y se concentró. El concentrado se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 19:1 diclorometano/acetona para dar 586 mg (41%) del producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 292 ($M+H$)⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.09 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.04 (t, 3H).

Ejemplo 41D

ácido 4-(3-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico

Una mezcla de Ejemplo 41C (150 mg, 0.514 mmol) y $LiOH \cdot H_2O$ (180 mg, 4.29 mmol) en una mezcla de THF (4 mL) y agua (2 mL) se calentó a 60 °C, se agitó durante 8 horas, y se concentró para eliminar el THF. La suspensión acuosa remanente se trató con agua, se filtró, y se secó bajo vacío para dar 105 mg (77%) del producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 264 ($M+H$)⁺; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 7.41 (m., 2H), 7.33 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.53 (s, 3H).

Ejemplo 41E

4-(cloro(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

Una solución de Ejemplo 1B (1.42 g, 6.66 mmol) en diclorometano (40 mL) a 0 °C se trató con $SOCl_2$ (2.8 mL, 38.4 mmol), se dejó tomar la temperatura ambiente, se agitó durante 4 horas, y se concentró. El concentrado se destiló por azeotropía con tolueno para dar 2.0g (cuantitativo) del producto deseado de pureza suficiente para su uso posterior. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.20 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

Ejemplo 41F

4-(amino(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

Una suspensión de Ejemplo 41E (200 mg, 0.746 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente se trató por goteo con NH_4OH concentrado (2.0 mL), se

agitó durante 2 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar 123 mg (77%) del producto deseado. MS (ESI) m/z 213 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.65 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.49 (s, 3H).

Ejemplo 41G

4-(3-clorofenil)-N-((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Una solución de Ejemplo 41D (50 mg, 0.190 mmol) en diclorometano (2.0 mL) a 0 °C se trató con cloruro de oxalilo (50 mL, 0.573 mmol) y DMF (2 drops), se agitó durante 1 hora, se dejó tomar la temperatura ambiente, se concentró, y se destiló por azeotropía con tolueno. El concentrado se disolvió en THF (2.0 mL), se enfrió a 0 °C, se trató con una solución de Ejemplo 41F (61 mg, 0.193 mmol) en THF (1.5 mL), se dejó tomar la temperatura ambiente a lo largo de 18 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con diclorometano de metilo/metanol/ácido acético 100:10:1 para dar 66 mg (67%) del producto deseado. MS (ESI) m/z 458 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.20 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

Ejemplo 42

1-(3-clorofenil)-6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridincarbonitrilo

Ejemplo 42A

3-((dimetilamino)metilen)-6-metil-2H-piran-2,4(3H)-diona

Una suspensión de 2-hidroxi-6-metil-4H-piran-4-ona (23.92 g, 0.189 mmol) y dimetilformamida dimetilacetal (45.2 mL, 0.34 mmol) en tolueno (100 mL) se agitó a temperatura ambiente por 4 horas y se concentró para dar 25.8 g (75%) del producto deseado de pureza suficiente para su uso posterior. MS (DCI/NH_3) m/z 182 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Ejemplo 42B**ácido 1-(3-clorofenil)-6-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridincarboxílico**

Una suspensión de Ejemplo 42A (10.0 g, 55.2 mmol) en etanol (500 mL) a temperatura ambiente se trató con 3-cloroanilina (7.34 mL, 69.4 mmol) y terbutóxido de sodio (16.0 g, 167 mmol), se calentó a 90 °C, se agitó durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El concentrado se trató con agua (600 mL) y HCl 3N (57 mL), se filtró, y se secó bajo vacío para dar 11.38 g (78%) del producto deseado de pureza suficiente para su uso posterior. MS (DCI/NH₃) m/z 264 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 16.19 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 2.12 (s, 3H).

Ejemplo 42C**1-(3-clorofenil)-6-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridincarboxamida**

Una mezcla de Ejemplo 42B (5.00 g, 19.0 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (7.70 g, 43.1 mmol) en DMF (70 mL) se calentó a 110 °C, se agitó durante 18 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con burbujeo de NH₃ durante 15 minutos, se enfrió a 4 °C durante 18 horas, y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano y hexanos, luego se secó bajo vacío para dar 4.5 g (91%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 263 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.9.44 (br d, 1H), (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.55 (br d, 1H), 6.49 (d, 1H), 2.04 (d, 3H).

Ejemplo 42D**1-(3-clorofenil)-6-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridincarbonitrilo**

Una solución de Ejemplo 42C (600 mg, 2.23 mmol) en NMP (10.0 mL) a temperatura ambiente se trató lentamente con POCl₃ (2.0 mL, 21.5 mmol), se agitó durante 3 horas, se fraguó con agua, se ajustó a pH>7 con K₂CO₃ saturado, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 55:45 acetato de etilo/diclorometano para dar 210 mg (38%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 245 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.07 (s, 3H).

Ejemplo 42E**6-(bromometil)-1-(3-clorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridincarbonitrilo**

Una suspensión de Ejemplo 42D (210 mg, 0.858 mmol) y N-bromosuccinimida (150 mg, 0.843 mmol) en tetracloruro de carbono (5 mL) se trató con peróxido de benzoilo (110 mg, 0.454 mmol), se calentó a reflujo, se agitó durante 18 horas, y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice 75:25/diclorometano/acetato de etilo para dar 13 mg (5%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 323 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.00 (s, 2H).

Ejemplo 42F**1-(3-clorofenil)-6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridincarbonitrilo**

Una mezcla de Ejemplo 42E (13 mg, 0.04 mmol), Ejemplo 1B (20 mg, 0.09 mmol), y óxido de plata(I) (43 mg, 0.18 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 18 horas, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 93:1:1 diclorometano/metanol/NH₄OH para dar 8 mg (44%) del producto deseado. MS (ESI) m/z 456 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.43 (br s 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.07 (d1H), 3.25 (s, 3H).

Ejemplo 43**5-(3-clorofenil)-6-(((4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo****Ejemplo 43A****5-bromo-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo**

Una mezcla de 6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (26.23 g, 95.5 mmol) y N-bromosuccinimida (36.54 g, 205 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El sólido se trató con agua (1 L), se agitó durante 2 horas, se filtró, se

lavó con agua, y se secó bajo vacío para dar 36.85 g (88%) del producto deseado de pureza suficiente para su uso posterior. MS (DCI/NH₃) m/z 230 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.96 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 43B

5-bromo-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

Una mezcla de Ejemplo 43A (10.0 g, 46.9 mmol), carbonato de cesio (15.3 g, 79.3 mmol) y yoduro de metilo (3.2 mL, 51.4 mmol) en DMF (100 mL) se calentó a 70 °C durante 1 hora, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 98:2 diclorometano/acetato de etilo para dar 5.10 g (48%) del producto deseado.

MS (DCI/NH₃) m/z: 244 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

Ejemplo 43C

5-(3-clorofenil)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

Una mezcla de Ejemplo 43B (2.90 g, 12.8 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (3.99 g, 25.54 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.738 g, 0.639 mmol), cloruro de litio (1.62 g, 38.2 mmol), y Na₂CO₃ (4.06 g, 38.3 mmol) en una mezcla de agua (20 ml), tolueno (20 ml), y etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 1:1 acetato de etilo/hexanos para dar 3.1 g (94%) del producto deseado.

MS (DCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 43D

6-(bromometil)-5-(3-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

Una mezcla de Ejemplo 43C (3.20 g, 12.4 mmol), N-bromosuccinimida (4.44 g, 24.8 mmol), y peróxido de benzoilo (0.1 g, 0.41 mmol) en tetracloruro de carbono (100 mL) se calentó a reflujo durante 24 horas, se filtró y se concentró.

El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 93:7 acetato de etilo/hexanos para dar 3.80 g (80%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 355 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

Ejemplo 43E

5-(3-clorofenil)-6-(hidroximetil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

Una mezcla de Ejemplo 43D (2.30 g, 6.7 mmol) y CaCO₃ (3.4 g, 33.8 mmol) en una mezcla de agua (50 mL) y dioxano (100 mL) se calentó a reflujo durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El concentrado se particionó entre agua y acetato de etilo, y se ajustó a pH 4 con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 1:1 acetato de etilo/hexanos para dar 1.25 g (67%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 292 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 4.59 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (t, 1H).

Ejemplo 43F

(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol

El producto deseado se preparó utilizando 4-clorobenzaldehído en lugar de 4-cianobenzaldehído en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 43G

5-(3-clorofenil)-6-(((4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

Una mezcla Ejemplo 43F (100 mg, 0.45 mmol), Ejemplo 43E (0.1 mg, 0.37 mmol), y ácido p-toluensulfónico (0.1 g) en benceno (20 mL) se calentó a reflujo durante 10 horas bajo condiciones Dean-Stark, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó con Na₂CO₃ 2M y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC preparativa con 0.1:100 ácido trifluoroacético/acetonitrilo para dar 30 mg (17 %) del producto deseado.

MS (ESI) m/z 479 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 8H), 7.15-7.10 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.64-4.47 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

Ejemplo 44

4-(((4-(3-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

El Ejemplo 38D (156 mg, 0.36 mmol) se trató con ácido acético (20 mL) y agua (5 mL), se calentó a 90 °C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El concentrado se trató con Na₂CO₃ 2M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto deseado como la sal de ácido acético. MS (APCI) m/z 431 (M+H)⁺; ¹H NMR (MeOH-d₄): δ 7.88 (s, 1H), 7.67-7.69 (dd, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (dt, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

Ejemplo 45

4-(((4-(3-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)metoxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

Una solución de Ejemplo 44 (0.041 g, 0.1 mmol) en DMF (1.0 mL) a 0 °C se trató con NaH al 60% en aceite mineral (4 mg, 0.1 mmol), se agitó durante 15 minutos, se trató con una solución a 0 °C de yodometano (15.6 mg, 0.11 mmol) en DMF (0.5 mL), se agitó durante 30 minutos, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 10:1:0.1 EtOAc:MeOH:NH₄OH para dar el producto deseado. MS (APCI) m/z 431 (M+H)⁺; ¹H NMR (MeOH-d₄) δ 8.92 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.50-7.41 (m, 5H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

Ejemplo 46

N-(5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)fenil)-2-tiofensulfonamida

Ejemplo 46A

1-(bromometil)-4-yodo-2-nitrobenceno

El producto deseado se preparó utilizando 4-yodo-1-metil-2-nitrobenceno en lugar del Ejemplo 31A en el Ejemplo 31B.

Ejemplo 46B**4-(((4-yodo-2-nitrobencil)oxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 46A en lugar del Ejemplo 1A en el Ejemplo 1C.

Ejemplo 46C**4-(((2-amino-4-yodobencil)oxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo**

Una solución de Ejemplo 46B (0.8 g, 2.1 mmol) en metanol (50 mL) a temperatura ambiente se trató con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.41 g, 6.3 mmol) y se concentró HCl (20 mL), se agitó durante 12 horas, y se concentró. El concentrado se trató con NaOH acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (100:3:3, v/v) para dar el producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 445 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 46D**N-(2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-5-yodofenil)-2-tiofensulfonamida**

Una solución de Ejemplo 46C (0.1 g, 0.23 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente se trató con cloruro de 2-tiofensulfonilo (0.043 g, 0.24 mmol) y piridina (0.2 mL), se agitó durante 2 días, y se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (100:3:3, v/v) para dar el producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 590 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 46E**N-(5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)fenil)-2-tiofensulfonamida**

Una solución de Ejemplo 46D (0.10 g, 0.17 mmol) en DMF (2 mL) se trató con $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (11 mg, 0.093 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10.8 mg, 0.00935 mmol), se enjuagó con nitrógeno, se calentó a 80 °C durante 5 horas, se enfrió a

temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (100:3:3, v/v) para dar el producto deseado. MS (ESI) m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.72-7.69 (m, 3H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 4H), 7.30 (d, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.45(d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.37 (s, 3H).

Ejemplo 47

N-(5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)fenil)-4-metilbencensulfonamida

El compuesto deseado se preparó utilizando cloruro de 4-toulenesulfonilo en lugar de cloruro de 2-tiofensulfonilo en el Ejemplo 46. MS (ESI) m/z 498 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.72-7.69 (m, 3H), 7.53-7.47 (m, 6H), 7.38 (dd, 1H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 48

5-(3-clorofenil)-6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

Una solución de Ejemplo 43E (1.0 g, 3.64 mmol) y Ejemplo 1B (776 mg, 3.64 mmol) en tolueno (20 mL) se trató con ácido p-toluensulfónico (1.04 g, 5.46 mmol), se calentó a reflujo durante 5 horas bajo condiciones Dean-Stark, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El tolueno remanente se decantó para dejar un aceite espeso que se disolvió en acetato de etilo con una cantidad mínima de metanol. La solución resultante se lavó consecutivamente con NaHCO_3 saturado, agua, y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con diclorometano luego de 99:1 a 49:1 diclorometano/metanol para dar el producto deseado. MS (ESI) m/z 470 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.16-7.13 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.53 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

Ejemplo 49

6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-5-(3,5-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

Ejemplo 49A

5-bromo-6-(bromometil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 43B en lugar del Ejemplo 43C en el Ejemplo 43D. MS (ESI) m/z 305 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

Ejemplo 49B

5-bromo-6-(hidroximetil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 49A en lugar del Ejemplo 43D en el Ejemplo 43E. MS (ESI) m/z 243 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (s, 1H), 5.86 (t, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.63 (s, 3H).

Ejemplo 49C

5-(3,5-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 49B y ácido 3,5-difluorofenilborónico en lugar del Ejemplo 43B y ácido 3-clorofenilborónico, respectivamente, en el Ejemplo 43C.

Ejemplo 49D

6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-5-(3,5-difluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 49C en lugar del Ejemplo 43E en el Ejemplo 48. Una solución del producto purificado en HCl 4M en dioxano (2 mL) se agitó durante 1 hora y se concentró. El concentrado se trató con agua (2 mL) y se liofilizó para dar la sal de clorhidrato. MS (ESI) m/z 472 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.35-7.23 (m, 2H), 7.15-6.95 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.52 (dd, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

Ejemplo 50

6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

Ejemplo 50A

1,6-dimetil-2-oxo-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-trifluorometoxi fenilborónico en lugar de ácido 3-clorofenilborónico en el Ejemplo 43C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.08-7.07 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 50B**6-(bromometil)-1-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 50A en lugar del Ejemplo 43C en el Ejemplo 43D. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.24 (2H), 3.79 (s, 3H).

Ejemplo 50C**6-(hidroximetil)-1-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 50B en lugar del Ejemplo 43D en el Ejemplo 43E. MS (ESI) m/z 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.19- 7.16 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

Ejemplo 50D**6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 50C en lugar del Ejemplo 43E en el Ejemplo 48. MS (ESI) m/z 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.55-7.41 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.69-6.68 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.55 (abq, 2H), 3.78 (3H), 3.35 (s, 3H).

Ejemplo 51**6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-5-(3,5-diclorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo****Ejemplo 51A****5-(3,5-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3,5-di clorofenilborónico y Ejemplo 49B en lugar de ácido 3-clorofenilborónico y Ejemplo 43B, respectivamente, en el Ejemplo 43C.

Ejemplo 51B

6-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-5-(3,5-diclorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 51A en lugar del Ejemplo 43E en el Ejemplo 48. MS (ESI) m/z 504 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.42 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₈H₁₉Cl₂N₅O₂·0.45CH₂Cl₂: C, 58.55; H, 3.70; N, 12.91. Hallado: C, 58.55; H, 3.57; N, 12.72.

Ejemplo 52

5-(3-clorofenil)-6-(((4-ciano-3-fluorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

Ejemplo 52A

4-ciano-3-fluorobenzoato de metilo

Una solución de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (10.0 g, 0.05 mol) en metanol (150 mL) se trató con (1,1'- complejo de bis(difenilfosfino)ferrocen)dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0.408 g, 0.5 mmol) y trietilamina (13.9 mL), se calentó a 115 °C bajo presión de CO a 450 psi durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar el producto deseado de pureza suficiente para su uso posterior sin purificación adicional.

Ejemplo 52B

2-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo

Una solución de Ejemplo 52A (1.0 g, 5.58 mmol) en THF (20 mL) a temperatura ambiente se trató con una solución de CaCl₂ (1.24 g, 11.16 mmol) en etanol (20 mL). La solución resultante se trató con NaBH₄ (845 mg, 22.33 mmol) durante 20 minutos, se agitó durante 1.25 horas, luego lentamente se fraguó con cloruro de amonio saturado (100 mL), y se concentró. La porción

acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo (3×100 mL) y los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto deseado. MS (APCI) m/z 169 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (t, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 4.80 (s, 2H).

Ejemplo 52C

2-fluoro-4-formilbenzonitrilo

Una solución de Ejemplo 52B (1.23 g, 8.17 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se trató con MnO₂, se calentó a 100 °C durante 1 hora, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución enfriada se filtró a través de tierra diatomea (Celite®) en un embudo fritado enjuagando con 1:1 diclorometano/metanol (200 mL). El filtrado se concentró y el concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con un solvente de gradiente de 19:1 a 4:1 hexanos/acetato de etilo para dar el producto deseado. MS (APCI) m/z 149 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (s, 1H), 7.88-7.71 (m, 3H).

Ejemplo 52D

2-fluoro-4-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo

Una solución de 5-yodo-1-metil-1H-imidazol (250 mg, 1.2 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0 °C se trató con bromuro de fenilmagnesio 3M en dietiléter (0.4 mL, 1.2 mmol), se agitó durante 30 minutos, se dejó tomar la temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de Ejemplo 52C (150 mg, 1.0 mmol) en diclorometano (1 mL). La mezcla se dejó tomar la temperatura ambiente, se agitó durante 2 días, y se fraguó con acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2×100 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se disolvió en 1:1 acetato de etilo/dietiléter, se filtró, se enjuagó con 1:1 acetato de etilo/dietiléter y se secó para dar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.28-6.24 (m, 1H), 5.93-5.91 (m, 1H), 3.52 (s, 3H).

Ejemplo 52E

5-(3-clorofenil)-6-(((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-

metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 52D en lugar del Ejemplo 1B en el Ejemplo 48. MS (ESI) m/z 488 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.55 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

Ejemplo 53**5-(3-clorofenil)-6-(((4-ciano-2-fluorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo****Ejemplo 53A****4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo en lugar del Ejemplo 43C en el Ejemplo 43D. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.36 (m, 3H), 4.50-4.49 (m, 2H).

Ejemplo 53B**3-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 53A en lugar del Ejemplo 43D en el Ejemplo 43E. MS (APCI) m/z 169 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.58 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 4.79 (s, 2H).

Ejemplo 53C**3-fluoro-4-formilbenzonitrilo**

Una solución de Ejemplo 53B (340 mg, 2.25 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente se trató con periodinano Dess-Martin (1.9 g, 4.5 mmol), se agitó durante 5 minutos, y se concentró. El concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 10:1 hexanos/acetato de etilo para dar el producto deseado. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.42 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H);

Ejemplo 53D**3-fluoro-4-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 53C en lugar del Ejemplo 52C en el Ejemplo 52D. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.89 (s, 3H).

Ejemplo 53E

5-(3-clorofenil)-6-(((4-ciano-2-fluorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 53D en lugar del Ejemplo 1B en el Ejemplo 48MS (ESI) m/z 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.64-7.51 (m, 4H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.59 (q, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).

Ejemplo 54

6-(((3-cloro-4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-5-(3-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

Ejemplo 54A

2-cloro-4-yodobenzonitrilo

Una solución de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (30.5 g, 0.2 mol) en 1:1 dietiléter/3M HCl (600 mL) a 0 °C se trató por goteo a lo largo de 15 minutos con una solución de nitrito de sodio (18 g, 0.26 mol) en agua (100 mL), se agitó 15 minutos, luego se trató con una solución de yoduro de potasio (50 g, 0.3 mol) en agua (50 mL) por goteo a lo largo de 45 minutos, se dejó tomar la temperatura ambiente, y se agitó durante 1.5 horas. La fase orgánica se lavó con agua (3×100 mL) y las capas acuosas combinadas se extrajeron con dietiléter. Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se lavó consecutivamente con saturado NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 25%, y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 19:1/hexanos:acetato de etilo, se trituró en hexanos, se filtró, y se secó para dar el producto deseado.

Ejemplo 54B

3-cloro-4-cianobenzoato de metilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 54A en lugar de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo en el Ejemplo 52A.

Ejemplo 54C**2-cloro-4-(hidroximetil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 54B en lugar del Ejemplo 52A en el Ejemplo 52B.

Ejemplo 54D**2-cloro-4-formilbenzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 54C en lugar del Ejemplo 52B en el Ejemplo 52C.

Ejemplo 54E**2-cloro-4-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 54D en lugar de 4-cianobenzaldehído en el Ejemplo 1B.

MS (ESI) m/z 248 (M+H)⁺.

Ejemplo 54F**6-(((3-cloro-4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-5-(3-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 54E en lugar del Ejemplo 43E en el Ejemplo 48. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa con 0.1:100 ácido trifluoroacético/acetonitrilo para dar el producto deseado. MS (ESI) m/z 504 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.65 (dd, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

Ejemplo 55**3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)benzonitrilo****Ejemplo 55A****3-bromo-4-(etoximetoxi)benzonitrilo**

Una solución de 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo (25 g, 125 mmol) en THF (375 mL) a temperatura ambiente se trató con 95% NaH (4.3 g, 170 mmol) en unas pocas porciones. La lechada resultante se calentó a 60 °C durante 30 minutos, se trató con clorometiletiléter (25 g, 260 mmol), y la mezcla se agitó a

60 °C durante otras 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró en un lodo, se trató con agua (200 mL), y se filtró. El sólido se secó durante aproximadamente 16 horas bajo vacío en la presencia de P₂O₅ para dar 30 g (95%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 273, 275 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.84 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.76 (q, 2H), 1.23 (t, 3H).

Ejemplo 55B

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(etoximetoxi)benzonitrilo

Una mezcla de Ejemplo 55A (2.6 g, 10 mmol), 3,4-(metilendioxi)fenilborónico ácido, tolueno (40 mL), y Na₂CO₃ acuoso 2M (40 mL) se purgó con nitrógeno, se trató con tetrakis(trifenílfosfina)paladio(0) (0.45 g, 0.39 mmol), se calentó a reflujo durante aproximadamente 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, luego se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2M, y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 85:15 hexanos/acetato de etilo para dar 2.8 g (95%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 315 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.56 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 55C

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxibenzonitrilo

Una solución de Ejemplo 55B (2.8 g, 9.5 mmol) en THF (35 mL), agua (7 mL), MeOH (3 mL), y HCl al 37% (2 mL) se calentó a reflujo durante 75 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 2.2 g (97%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 257 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.53 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.04 (s, 2H).

Ejemplo 55D

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)benzonitrilo

Una mezcla de bromuro de 4-cianofenacilo (2.7 g, 12 mmol), Ejemplo 55C

(2.2 g, 9.2 mmol), y K_2CO_3 (1.8 g, 13 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo un tubo de secado durante 2.5 horas, y se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 70:30 hexanos/acetato de etilo para dar 2.9 g (86%) del producto deseado. MS (DCI/NH_3) m/z 400 ($M+H+NH_3$)⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.98 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.32 (s, 2H).

Ejemplo 55E

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)benzonitrilo

Una solución de 1-metil-2-(triethylsilyl)-1H-imidazol (2.0 g, 10 mmol) en THF (25 mL) a -78 °C se trató por goteo con 1.7M ter-butil-litio en pentano (6.0 mL, 10.2 mmol), se agitó durante 30 minutos, luego se agregó (todo junto) a una solución de Ejemplo 55D (2.9 g, 7.6 mmol) en THF (25 mL), y se agitó durante 1 hora. La mezcla se fraguó con metanol (2 mL), se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1.0M en THF (10 mL), y se dejó tomar la temperatura ambiente. Después de 1 hora la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por trituración con acetato de etilo para dar 1.5 g (42%) de la base libre. El sólido se suspendió en CH_3CN (20 mL), se trató con 2N HCl (3 mL), se concentró, se disolvió en agua (50 mL), se enfrió hasta congelar, y se liofilizó para dar la sal de clorhidrato. MS (ESI) m/z 465 ($M+H$)⁺; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.05 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.10 (d, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-bajo el pico de agua); Anal. Calc. para $C_{27}H_{21}ClN_4O_4 \cdot 1.00H_2O$: C, 62.49; H, 4.47; N, 10.80. Hallado: C, 62.31; H, 4.28; N, 10.75.

Ejemplo 56

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)benzonitrilo

Una solución de trifluoruro de (dietilamino)azufre (1.8 mL, 2.4 g, 14.8 mmol) en diclorometano (160 mL) a -10°C se trató con Ejemplo 55E (1.1 g, 2.4 mmol), se agitó durante 1 hora, se vertió sobre hielo, luego se particionó entre 2M Na_2CO_3 , isopropanol, y diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 98.5:1.5:0.25 acetato de etilo/acetato de etilo/ NH_4OH conc. para dar 0.94 g (85%) de la base libre. El sólido se suspendió en CH_3CN (20 mL), se trató con HCl 2N (3 mL), se concentró, se disolvió en agua (50 mL), se enfrió hasta congelar, y se liofilizó para dar la sal de clorhidrato. MS (ESI) m/z 467 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.12 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (d, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.10 (m, 2H), 5.08, 5.00 (ambos m, total 2H), 3.45 (s, 3H); Anal. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_3 \cdot 0.90\text{H}_2\text{O}$: C, 62.47; H, 4.23; N, 10.79. Hallado: C, 62.50; H, 4.48; N, 10.76.

Ejemplo 57

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Ejemplo 57A

6-(etoximetoxi)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-metoxi fenilborónico en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico en el Ejemplo 55B. MS (DCI/NH_3) m/z 301 ($\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3^+$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.61 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 57B

6-hidroxi-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 57A en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/NH_3) m/z 243 ($\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3^+$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.57 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.92 (m, 1H),

5.81 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

Ejemplo 57C

6-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 57B en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. MS (DCI/NH₃) m/z 386 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.95 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

Ejemplo 57D

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 57C en lugar del Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (APCI) m/z 451 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (s, 3H-bajo el pico de agua); Anal. Calc. para C₂₇H₂₃ClN₄O₃·0.95H₂O: C, 64.34; H, 4.98; N, 11.11. Hallado: C, 64.27; H, 4.83; N, 11.12.

Ejemplo 58

6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 57D en lugar del Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (ESI) m/z 453 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 3H-bajo el pico de agua); Anal. Calc. para C₂₇H₂₂ClFN₄O₂·1.65H₂O: C, 62.52; H, 4.92; N, 10.80. Hallado: C, 62.49; H, 4.72; N, 10.64.

Ejemplo 59

4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-quinolin-8-ilbenzonitrilo

Ejemplo 59A

4-(etoximetoxi)-3-quinolin-8-ilbenzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 8-quinolinborónico en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico y agregando etanol (25 mL) y LiCl (1.0 g, 23 mmol) a la reacción en el Ejemplo 55B. La purificación por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 2:1 hexanos/acetato de etilo dio el producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 305 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.86 (dd, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.52 (q, 2H), 1.12 (t, 3H).

Ejemplo 59B**4-hidroxi-3-quinolin-8-ilbenzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 59A en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 247 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.93 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H).

Ejemplo 59C**4-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-quinolin-8-ilbenzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 59B en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. La purificación por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 1:1 hexanos/acetato de etilo dio el producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 390 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (dd, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.11 (s, 2H).

Ejemplo 59D**4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-quinolin-8-ilbenzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 59C en lugar del Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (APCI) m/z 472 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H), 8.70 (br d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.69 (d, 2H), 4.65 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.18 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₉H₂₃Cl₂N₅O₂·2.30H₂O: C, 59.45; H, 4.75; N, 11.95. Hallado: C, 59.47; H, 4.76;

N, 11.78.

Ejemplo 60

4-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-quinolin-8-ilbenzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 59D en lugar del Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (APCI) m/z 474 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.90 (m, 2H), 3.20 (s, 3H); Anal. Calc. para $C_{29}H_{22}Cl_2FN_5O \cdot 1.85H_2O$: C, 60.08; H, 4.47; N, 12.08. Hallado: C, 60.07; H, 4.42; N, 12.13.

Ejemplo 61

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3',4'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Ejemplo 61A

6-(etoximetoxi)-3',4'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3,4-difluoro fenilborónico en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico en el Ejemplo 55B. MS (DCI/NH₃) m/z 307 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (m 1H), 7.18 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 61B

3',4'-difluoro-6-hidroxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 61A en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 249 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.68 (s, 1H).

Ejemplo 61C

6-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3',4'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 61B en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. MS (DCI/NH₃) m/z 392 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.40 (s, 2H).

Ejemplo 61D**6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3',4'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 61C en lugar del Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (ESI) m/z 457 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-bajo el pico de agua); Anal. Calc. para $C_{26}H_{19}ClF_2N_4O_2 \cdot 0.50H_2O$: C, 62.22; H, 4.02; N, 11.16. Hallado: C, 62.20; H, 3.78; N, 11.10.

Ejemplo 62**6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3',4'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 61D en lugar del Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (ESI) m/z 459 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.41 (ddd, 1H), 7.27 (ddd, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calc. para $C_{26}H_{18}ClF_3N_4O \cdot 0.90H_2O$: C, 61.10; H, 3.90; N, 10.96. Hallado: C, 61.14; H, 4.06; N, 10.86.

Ejemplo 63**6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo****Ejemplo 63A****6-(etoximetoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando ácido 4-(trifluorometoxi) fenilborónico en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico en el Ejemplo 55B. MS (DCI/ NH_3) m/z 355 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.28 (m 2H), 5.26 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 63B**6-hidroxi-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 63A en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 297 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 5.73 (s, 1H).

Ejemplo 63C

6-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 63B en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. MS (DCI/NH₃) m/z 440 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.98 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.36 (s, 2H).

Ejemplo 63D

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 63C en lugar del Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (ESI) m/z 505 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-bajo el pico de agua); Anal. Calc. para C₂₇H₂₀ClF₃N₄O₃·0.50H₂O: C, 58.97; H, 3.85; N, 10.19. Hallado: C, 59.09; H, 3.97; N, 10.26.

Ejemplo 64

6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 63D en lugar del Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (ESI) m/z 507 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.33 (m, 4H), 5.09 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.41 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₇H₁₉ClF₄N₄O₂·1.15H₂O: C, 57.54; H, 3.81; N, 9.94. Hallado: C, 57.52; H, 3.78; N, 9.90.

Ejemplo 65

3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Ejemplo 65A

3'-cloro-6-(etoximetoxi)-4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-cloro-4-fluoro fenilborónico en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico en el Ejemplo 55B. MS (DCI/NH₃) m/z 323, 325 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.67 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 65B**3',4'-difluoro-6-hidroxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 65A en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 265, 267 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.59 (s, 1H).

Ejemplo 65C**3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 65B en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. La purificación por trituración con acetato de etilo dio el producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 408, 410 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.15 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.85 (s, 2H).

Ejemplo 65D**3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 65C en lugar del Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (ESI) m/z 473, 475 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-bajo el pico de agua); Anal. Calc. para C₂₈H₁₉Cl₂FN₄O₂·0.65H₂O: C, 59.93; H, 3.93; N, 10.75. Hallado: C, 59.89; H, 3.97; N, 10.85.

Ejemplo 66**3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-fluoro-**

1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 65D en lugar del Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (ESI) m/z 475, 477 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (ddd, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.42 (s, 3H); Anal. Calc. para $C_{26}H_{18}Cl_2F_2N_4O \cdot 1.30H_2O$: C, 58.40; H, 3.88; N, 10.48. Hallado: C, 58.44; H, 3.94; N, 10.41.

Ejemplo 67**6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3',5'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo****Ejemplo 67A****6-(etoximetoxi)-3',5'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3,5-difluoro fenilborónico en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico en el Ejemplo 55B. MS (DCI/NH₃) m/z 307 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 67B**3',5'-difluoro-6-hidroxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 67A en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 249 ($M+H+NH_3$)⁺.

Ejemplo 67C**6-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3',5'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 67B en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. La purificación por trituración con acetato de etilo dio el producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 392 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 8.16 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 5.87 (s, 2H).

Ejemplo 67D**6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3',5'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 67C en lugar del

Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (ESI) m/z 457 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-bajo el pico de agua); Anal. Calc. para $C_{28}H_{19}ClF_2N_4O_2 \cdot 1.00H_2O$: C, 61.12; H, 4.14; N, 10.97. Hallado: C, 60.92; H, 3.85; N, 11.01.

Ejemplo 68

6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3',5'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 67D en lugar del Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (ESI) m/z 459 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calc. para $C_{28}H_{18}ClF_3N_4O \cdot 0.50H_2O$: C, 61.97; H, 3.80; N, 11.12. Hallado: C, 61.91; H, 3.93; N, 10.79.

Ejemplo 69

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Ejemplo 69A

6-(etoximetoxi)-3'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-(trifluorometoxi) fenilborónico en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico en el Ejemplo 55B. MS (DCI/ NH_3) m/z 355 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.67 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 69B

6-hidroxi-3'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 69A en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/ NH_3) m/z 297 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 7.58 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 5.89 (s, 1H).

Ejemplo 69C

6-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 69B en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. MS (DCI/NH₃) m/z 440 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.98 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.33 (s, 2H).

Ejemplo 69D

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 69C en lugar del Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (ESI) m/z 505 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-bajo el pico de agua); Anal. Calc. para C₂₇H₂₀ClF₃N₄O₃·0.40H₂O: C, 59.16; H, 3.82; N, 10.22. Hallado: C, 59.18; H, 3.73; N, 10.31.

Ejemplo 70

6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 69D en lugar del Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (ESI) m/z 507 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.41 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₇H₁₉ClF₄N₄O₂·0.60H₂O: C, 58.57; H, 3.68; N, 10.12. Hallado: C, 58.59; H, 3.96; N, 9.97.

Ejemplo 71

3',4'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Ejemplo 71A

3',4'-dicloro-6-(etoximetoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3,4-diclorofenilborónico en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico en el Ejemplo 55B. MS (DCI/NH₃) m/z 339, 341 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (dd, 1H), 7.56 (m,

2H), 7.50 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 71B

3',4'-dicloro-6-hidroxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 71A en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 281, 283 (M+H+NH₃)⁺.

Ejemplo 71C

3',4'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 71B en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. MS (DCI/NH₃) m/z 424, 426 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.15 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.83 (s, 2H).

Ejemplo 71D

3',4'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 71C en lugar del Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (ESI) m/z 489, 491 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-bajo el pico de agua); Anal. Calc. para C₂₈H₁₉Cl₃N₄O₂·0.80H₂O: C, 57.81; H, 3.84; N, 10.37. Hallado: C, 57.82; H, 3.64; N, 10.02.

Ejemplo 72

3',4'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 71D en lugar del Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (ESI) m/z 491, 493 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.24 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₈H₁₈Cl₂FN₄O·1.45H₂O: C, 56.38; H, 3.80; N, 10.11. Hallado: C, 56.43; H, 3.78; N, 9.76.

Ejemplo 73

3',5'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Ejemplo 73A

3',5'-dicloro-6-(etoximetoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3,5-diclorofenilborónico en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico en el Ejemplo 55B. MS (DCI/NH₃) m/z 339, 341(M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 73B

3',5'-dicloro-6-hidroxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 73A en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 281, 283 (M+H+NH₃)⁺.

Ejemplo 73C

3',5'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 73B en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. La purificación por trituración con cloroformo dio el producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 424, 426(M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.16 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.85 (s, 2H).

Ejemplo 73D

3',5'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 73C en lugar del Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (ESI) m/z 489, 491 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-bajo el pico de agua);

Anal. Calc. para C₂₈H₁₉Cl₃N₄O₂·0.80H₂O: C, 57.81; H, 3.84; N, 10.37. Hallado: C, 57.81; H, 3.85; N, 10.18.

Ejemplo 74

3',5'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-

bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 73D en lugar del Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (ESI) m/z 491, 493 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.37 (s, 2H), 5.07 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calc. para $C_{28}H_{18}Cl_2FN_4O \cdot 0.85H_2O$: C, 57.50; H, 3.66; N, 10.32. Hallado: C, 57.55; H, 3.84; N, 10.01.

Ejemplo 756-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitriloEjemplo 75A6-(etoximetoxi)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-fluoro fenilborónico en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico en el Ejemplo 55B. MS (DCI/NH₃) m/z 289 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60 (m, 2H), (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 75B3'-fluoro-6-hidroxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 75A en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 231 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 10.92 (br s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.10 (d, 1H).

Ejemplo 75C6-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 75B en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. MS (DCI/NH₃) m/z 374 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 8.15 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.86 (s, 2H).

Ejemplo 75D6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 75C en lugar del Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (ESI) m/z 439 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.17 (m, 4H), 4.77 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-bajo el pico de agua); Anal. Calc. para $C_{26}H_{20}ClFN_4O_2 \cdot 1.00H_2O$: C, 63.35; H, 4.50; N, 11.37. Hallado: C, 63.39; H, 4.36; N, 11.35.

Ejemplo 76

6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 75D en lugar del Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (ESI) m/z 441 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calc. para $C_{26}H_{19}ClF_2N_4O \cdot 0.90H_2O$: C, 63.33; H, 4.25; N, 11.36. Hallado: C, 63.38; H, 4.42; N, 11.19.

Ejemplo 77

3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Ejemplo 77A

3'-cloro-6-(etoximetoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 3-clorofenilborónico en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico en el Ejemplo 55B. MS (DCI/NH₃) m/z 305, 307 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 77B

3'-cloro-6-hidroxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 77A en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 247, 249 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 10.92 (br s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.45 (m 3H), 7.10 (d, 1H).

Ejemplo 77C

3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 77B en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. MS (DCI/NH₃) m/z 390, 392 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.15 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 5.86 (s, 2H).

Ejemplo 77D**3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 77C en lugar del Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (ESI) m/z 455, 457 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.36 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-bajo el pico de agua); Anal. Calc. para C₂₈H₂₀Cl₂N₄O₂·1.20H₂O: C, 60.88; H, 4.40; N, 10.92. Hallado: C, 60.87; H, 4.28; N, 10.71.

Ejemplo 78**3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 77D en lugar del Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (ESI) m/z 457, 459 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₈H₁₉Cl₂FN₄O·0.85H₂O: C, 61.39; H, 4.10; N, 11.01. Hallado: C, 61.44; H, 3.94; N, 10.81.

Ejemplo 79**4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)benzonitrilo****Ejemplo 79A****ácido 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilborónico**

Una solución de 1.5M ter-butil-litio en pentano (130 mL, 195 mmol) en dietiléter (500 mL) a -78 °C se trató con 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (18 g, 76 mmol) en dietiléter (80 mL), se agitó durante 1 hora, se trató con

triisopropilborato (37 mL, 160 mmol), se dejó tomar la temperatura ambiente a lo largo de 1 hora, se vertió en NaOH 4M (700 mL), se agitó durante 15 minutos, se enfrió, se ajustó a pH 1 con HCl concentrado, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 14.7 g (95%) del producto deseado. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.75 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.30 (m, 1H).

Ejemplo 79B

3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-(etoximetoxi)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 79A en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico en el Ejemplo 55B. MS (DCI/NH₃) m/z 351 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 79C

3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxibenzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 79B en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 293 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 5.55 (s, 1H).

Ejemplo 79D

4-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 79C en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. MS (DCI/NH₃) m/z 436 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.40 (s, 2H).

Ejemplo 79E

4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 79D en lugar del Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (ESI) m/z 501 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.80 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-bajo el pico de agua); Anal. Calc. para C₂₇H₁₉F₂ClN₄O₄·1.60H₂O: C, 57.32;

H, 3.96; N, 9.90. Hallado: C, 57.51; H, 4.38; N, 10.04.

Ejemplo 80

4-(2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 79E en lugar del Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (ESI) m/z 503 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.42 (s, 3H); Anal. Calc. para $C_{27}H_{18}F_3ClN_4O_3 \cdot 0.65H_2O$: C, 58.90; H, 3.53; N, 10.35. Hallado: C, 58.93; H, 3.60; N, 9.81.

Ejemplo 81

4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-(1-naftil)benzonitrilo

Ejemplo 81A

4-(etoximetoxi)-3-(1-naftil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando ácido 1-naftalenborónico en lugar de ácido 3,4-(metilendioxi) fenilborónico en el Ejemplo 55B. MS (DCI/ NH_3) m/z 321 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 7.90 (d, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.38 (m, 3H), 5.10 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 1.10 (t, 3H).

Ejemplo 81B

4-hidroxi-3-(1-naftil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 81A en lugar del Ejemplo 55B en el Ejemplo 55C. MS (DCI/ NH_3) m/z 263 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 7.98 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.33 (s, 1H).

Ejemplo 81C

4-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetoxi)-3-(1-naftil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 81B en lugar del Ejemplo 55C en el Ejemplo 55D. MS (DCI/ NH_3) m/z 406 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 7.90 (d, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.11 (s, 2H).

Ejemplo 81D**4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-(1-naftil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 81C en lugar del Ejemplo 55D en el Ejemplo 55E. MS (ESI) m/z 471 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 8.91, 8.89 (ambos s, total 1H), 8.00 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20, 7.14 (ambos d, total 2H), 7.04 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.60 (m, 2H), 4.68, 4.57 (ambos d, total 1H), 4.30, 4.25 (ambos d, total 1H), 3.12, 3.10 (ambos s, total 3H); Anal. Calc. para $C_{30}H_{23}ClN_4O_2 \cdot 0.80H_2O$: C, 69.17; H, 4.95; N, 10.54. Hallado: C, 69.17; H, 4.95; N, 10.54.

Ejemplo 82**6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1,3-thiazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó utilizando 1-(trimetilsilil)thiazol en lugar de 1-metil-2-(triethylsilyl)-1H-imidazol en el Ejemplo 63D. La base libre se purificó por cromatografía de columna instantánea usando 3:7 hexanos/acetato de etilo para dar el producto deseado. MS (ESI) m/z 508 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.74 (d, 1H); Anal. Calc. para $C_{28}H_{17}ClF_3N_3O_3S$: C, 57.41; H, 3.15; N, 7.72. Hallado: C, 57.09; H, 3.24; N, 7.71.

Ejemplo 83**6-(2-amino-2-(4-cianofenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo**

Una mezcla de Ejemplo 64 (0.9 g, 1.64 mmol) en NH_4OH (15 mL) y 1,4-dioxano (6 mL) a $-70^\circ C$ en un tubo se trató con gas amoníaco para formar amoníaco líquido (1 mL). El tubo se selló, se calentó a $90^\circ C$ durante la noche, se enfrió a $-70^\circ C$, se abrió cuidadosamente y se dejó tomar la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (1x150 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El

concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con un solvente de gradiente de 0-3 % de metanol en diclorometano para dar 234 mg (28%) del producto deseado. MS (ESI) m/z 504 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.73 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.38-7.25 (m, 7H), 7.10 (d, 1H), 4.56 (dd, 2H), 3.24 (s, 3H).

Ejemplo 84

6-((2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)(metil)amino)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Ejemplo 84A

4-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)oxiran-2-il)benzonitrilo

Una lechada de NaH al 95% (1.0 g, 39.6 mmol) en DMSO (23 mL) se calentó a 75 °C durante 45 minutos. Se retiró el baño de calor, se agregó THF (28 mL), y la solución se enfrió a -7 °C. La mezcla se trató con una solución a -10 °C de metilsulfato de trimetilsulfonio (7.2 g, 38.3 mmol) en DMSO (15 mL) y THF (10 mL) se agregó, seguido por una lechada de Ejemplo 37F (5.7 g, 27.0 mmol) en DMSO (15 mL) y THF (15 mL). Después de 10 minutos se retiró el baño frío, la reacción se agitó a temperatura ambiente por 70 minutos, y se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 97.5:2.5 diclorometano/etanol para dar 3.9 g (64%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 226 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.77 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.20 (d, 1H).

Ejemplo 84B

3-cloro-4-(metilamino)benzonitrilo

Una mezcla de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo (5.2 g, 33 mmol), THF (55 mL), y metilamina al 40% en agua (25 mL, 290 mmol) en un tubo sellado se calentó a 65 °C durante 1.5 horas, se enfrió a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El sólido resultante se secó durante aproximadamente 16 horas alto vacío en la presencia de P₂O₅ para dar 6.3 g (95%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 184,

186 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.72 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.52 (br q, 1H), 2.80 (d, 3H).

Ejemplo 84C

3'-metoxi-6-(metilamino)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 84B en lugar de 3-cloro-4-metilbenzonitrilo en el Ejemplo 31A y calentando la reacción a 55 °C durante 16 horas. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice con 4:1 hexanos/acetato de etilo dio el producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 256 (M+H+NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.57 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.74 (br q, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.73 (d, 3H).

Ejemplo 84D

6-((2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)(metil)amino)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Una solución de Ejemplo 84C (3.5 g, 14.9 mmol) en DMF (35 mL) se trató con NaH al 95% (0.42 g, 16.7 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas, se trató con una solución de Ejemplo 84A (2.8 g, 12.6 mmol) en DMF (10 mL), y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se vertió en agua y se filtró. El sólido se secó por 16 horas en alto vacío en la presencia de P₂O₅, luego se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 97:3:0.5 then 93:7:1 acetato de etilo/etanol/ NH₄OH conc. para dar 2.1 g (36%) de la base libre. La sal de clorhidrato se preparó como se describe en el Ejemplo 55E. MS (APCI) m/z 464 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.58 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₈H₂₈ClN₅O₂·1.85H₂O: C, 63.06; H, 5.61; N, 13.13. Hallado: C, 62.99; H, 5.47; N, 13.45.

Ejemplo 85

6-((2-(4-cianofenil)-2-fluoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)(metil)amino)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 84D en lugar del

Ejemplo 55E en el Ejemplo 56. MS (ESI) m/z 466 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.60 (d, 3H); Anal. Calc. para $C_{28}H_{25}ClFN_5O \cdot 1.00H_2O$: C, 64.67; H, 5.23; N, 13.47. Hallado: C, 64.64; H, 5.00; N, 13.30.

Ejemplo 86

6-((2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)(metil)amino)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Ejemplo 86A

6-(metilamino)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 84B en lugar de 3-cloro-4-metilbenzonitrilo y ácido 4-(trifluorometoxi) fenilborónico en lugar de ácido 3-metoxi fenilborónico en el Ejemplo 31A y se calentó la reacción a 55 °C durante 16 horas. La purificación por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con 4:1 hexanos/acetato de etilo dio el producto deseado. MS (DCI/ NH_3) m/z 310 ($M+H+NH_3$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 7.54 (dd, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.39 (br s, 1H), 2.86 (s, 3H).

Ejemplo 86B

6-((2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)(metil)amino)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 86A en lugar del Ejemplo 84C en el Ejemplo 84D. MS (ESI) m/z 518 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); Anal. Calc. para $C_{28}H_{23}ClF_3N_5O_2 \cdot 0.90H_2O$: C, 58.98; H, 4.38; N, 12.28. Hallado: C, 58.99; H, 4.36; N, 12.40.

Ejemplo 87

5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida

Ejemplo 87A

5-ciano-2-metilbenzoato de metilo

Una solución de 3-cloro-4-metilbenzonitrilo (25.0 g, 0.165 mol) en metanol (250 mL) en un recipiente de reacción de acero se trató con carbonato de litio (13.4 g, 0.182 mol) y PdCl₂-dppf (6.75 g). El recipiente se purgó con nitrógeno, se selló, y se calentó a 140 °C a 400 psi durante 17 horas, se filtró y se concentró. El concentrado se trató con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo de 95:5 a 85:15 para dar 14.4 g (50%) del producto deseado.

MS (DCI/NH₃) m/z 193.0 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.22 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

Ejemplo 87B**2-(bromometil)-5-cianobenzoato de metilo**

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 87A en lugar del Ejemplo 31A en el Ejemplo 31B. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.99 (s, 3H).

Ejemplo 87C**5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)benzoato de metilo**

Una mezcla de Ejemplo 87B (0.100g, 0.394 mmol) y Ejemplo 1B (0.101 g, 0.472 mmol) en diclorometano (3 mL) se calentó con una pistola de calor hasta dar una solución transparente se trató con óxido de plata (I) (0.365 g, 1.58 mmol), se envolvió en papel de aluminio, y se agitó a temperatura ambiente por dos días. El sólido se filtró a través de tierra diatomea (Celite®), se concentró, y se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con acetato de etilo/metanol/NH₄OH de 10:0.2:0.02 a 10:1:0.1 para dar 78.5 mg (52%) del producto deseado como una forma color rosa. MS (DCI/NH₃) m/z 387.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.01 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

Ejemplo 87D

5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida

Una solución de 2-amino-4-picolina (112 mg, 1.04 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL) a 0 °C se trató con $(\text{CH}_3)_2\text{AlCl}$ 1M en hexanos (1.0 mL, 1.04 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se trató con una solución de Ejemplo 87C (40.0 mg, 0.104 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL), se calentó a 75 °C durante aproximadamente 18 horas, se enfrió, se diluyó con diclorometano y agua, y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se filtró a través de tierra diatomea (Celite®), se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó usando cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con acetato de etilo/metanol/ NH_4OH de 10:0.2:0.02 a 10:1:0.1 para dar 38 mg (79%) del producto deseado. MS (HR-FAB): calculado: 463.1882 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; observed: 463.1883 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ¹H NMR (CDCl_3) δ 8.53 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.54-7.45 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.84 (q, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 88

N-(3-clorofenil)-5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)benzamida

Ejemplo 88A

ácido 5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)benzoico

Una solución de Ejemplo 87C (0.426 g, 1.10 mmol) en THF/metanol (12 mL/4 mL) a 0 °C se trató con una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.139 g, 3.30 mmol) en agua (1 mL), se dejó tomar la temperatura ambiente, se agitó durante aproximadamente 18 horas, y se concentró. El concentrado se disolvió en agua y acetato de etilo y la capa acuosa se ajustó a pH 5 con HCl 1N y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar la sal de clorhidrato. El concentrado (0.349 g, 78%) se usó directamente sin purificación adicional. ¹H NMR (CDCl_3) δ 9.11 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.07 (q, 2H), 3.37 (s, 3H).

Ejemplo 88B**N-(3-clorofenil)-5-ciano-2-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)benzamida**

Una solución de Ejemplo 88A (25.0 mg, 0.0611 mmol) en DMF (1.5 mL) se trató con 3-cloroanilina (9.7 μ L, 0.0917 mmol), EDC (17.6 mg, 0.0917 mmol), HOBT (12.4 mg, 0.0917), y diisopropiletilamina (31.9 μ L, 0.183 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas, y se diluyó con acetato de etilo y NH_4Cl saturado. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea eluida con acetato de etilo/metanol/ NH_4OH (10:0.2:0.02 a 10:1:0.1) para dar 14.0 mg (48%) del producto deseado como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z 482.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.09-7.08 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.76 (q, 2H), 3.28 (s, 3H).

Ejemplo 89**5-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-6-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piridina-2-carbonitrilo****Ejemplo 89A****1-óxido de 2-bromo-3-metilpiridina**

Una solución de 2-bromo-3-metilpiridina (10.0 mL, 0.0898 mol) en diclorometano (150 mL) a 0 °C se trató con mCPBA (~77%, 22.1 g, 0.0987 mol) en tres porciones equivalentes. La mezcla se dejó tomar la temperatura ambiente, se agitó durante 18 horas, se enfrió a 0 °C, y se trató con NaOH 1N (50 mL). La fase orgánica se lavó con 1N NaOH y saturado NaHCO_3 , se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con acetato de etilo y 9:1 acetato de etilo/metanol para dar 7.83 g (47%) del producto deseado. MS (DCI/NH_3) m/z 187.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.28-8.26 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

Ejemplo 89B

6-bromo-5-metilpiridina-2-carbonitrilo

Una solución de Ejemplo 89A (36.4 g, 0.194 mol) en 1,2-dicloroetano (480 mL) se trató con cianuro de trimetilsililo (31.4 mL, 0.252 mol) y cloruro de dimetilcarbamil (23.4 mL, 0.252 mol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante aproximadamente 18 horas. La mezcla se trató con solución al 10% de NaHCO₃, se agitó durante 10 minutos, y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se recrystalizó a partir de acetato de etilo tres veces para dar 17.7 g del producto deseado mezclado con el subproducto bisciano en una relación de 2.7:1 . La mezcla se usó directamente sin purificación.

Ejemplo 89C**6-bromo-5-(bromometil)piridina-2-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó como una mezcla con el subproducto bisciano descrito en el Ejemplo 89B utilizando Ejemplo 89B en lugar del Ejemplo 31A en el Ejemplo 31B. La mezcla se usó directamente sin purificación.

Ejemplo 89D**6-bromo-5-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)piridina-2-carbonitrilo**

El producto deseado se preparó como una mezcla con es subproducto bisciano descrito en el Ejemplo 89B utilizando Ejemplo 89C en lugar del Ejemplo 87B en el Ejemplo 87C. La mezcla se usó directamente sin purificación.

Ejemplo 89E**ácido 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilborónico**

Una solución de 5-bromo-2,2-difluorobenzodioxol (1.18 g, 4.97 mmol) en dietiléter anhidro (8 mL) a -78 °C se trató con 2.5M n-BuLi en hexano (2.4 mL, 5.97 mmol), se agitó durante 1 hora, y se trató con borato de triisopropilo (1.5 mL, 6.46 mmol). La mezcla lentamente se dejó tomar la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 horas. La reacción se fraguó con NH₄C saturado/HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se usó

directamente sin purificación adicional. ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.26-7.11 (m, 3H).

Ejemplo 89F

5-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-6-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piridina-2-carbonitrilo

Una solución de Ejemplo 89D (45.0 mg) en tolueno (1.8 mL) y etanol (1.8 mL) se trató con Ejemplo 89E (44.4 mg, 2 equivalentes), Na_2CO_3 (25.6 mg, 2.2 eq.), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6.4 mg, 0.05 eq.). La mezcla se calentó a 50 °C en un vial tapado durante aproximadamente 18 horas y se concentró. El concentrado se particionó entre acetato de etilo y saturado NaHCO_3 . La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC preparativa para dar 23 mg del producto deseado como la sal de bis-trifluoroacetato. Se usó una columna Dynamx C18 (5 μm , 21.4x250 mm) con un sistema de alimentación de solvente Rainin Dynamax con un detector Dynamax UV-D II. El sistema de solventes usado fue acetonitrilo/agua de 20% a 100% con un gradiente lineal de TFA al 0.1%. La velocidad de elución fue de 10 mL/min y la longitud de onda de detección de UV se fijó en 254 nm). MS (HR-FAB) m/z calculado: 486.1378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado: 486.1395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.71 (q, 2H), 3.74 (s, 3H).

Ejemplo 90

5-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-6-(3,5-difluorofenil)piridina-2-carbonitrilo

El producto deseado se preparó como la sal de bis-trifluoroacetato utilizando ácido 3,5-difluorofenilborónico en lugar del Ejemplo 89E en el Ejemplo 89F. MS (HR-FAB) m/z calculado: 442.1479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; observado: 442.1471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.90 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.71 (q, 2H), 3.74 (s, 3H); Anal. cald. C, 52.03, H, 2.86, N, 10.46; observado: C, 52.82, H, 2.98, N, 10.60.

Ejemplo 91

4-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3-(6-oxo-1-propil-1,6-

dihidropiridin-3-il)benzonitriloEjemplo 91A3-yodo-4-metilbenzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando 4-amino-2-clorobenzonitrilo con 2-amino-3-metilbenzonitrilo siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 54A. MS (DCI/NH₃) m/z 261 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo 91B4-(bromometil)-3-yodobenzonitrilo

El producto deseado se preparó utilizando Ejemplo 91A en lugar del Ejemplo 31A en el Ejemplo 31B. MS (DCI/NH₃) m/z 338.8 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.143 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.57 (s, 2H).

Ejemplo 91C4-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3-yodobenzonitrilo

El producto deseado se preparó por utilizando el Ejemplo 91B en lugar del Ejemplo 87B en el Ejemplo 87C. MS (DCI/NH₃) m/z 455.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.11 (d, 1H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.56 (t, 3H), 7.48 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.55 (q, 2H), 3.41 (s, 3H).

Ejemplo 91Dácido 6-fluoropiridin-3-ilborónico

El producto deseado se preparó utilizando 5-bromo-2-fluoropiridina en lugar de 5-bromo-2,2-difluorobenzodioxol en el Ejemplo 89E. El producto crudo se usó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 91E4-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzonitrilo

Una solución de Ejemplo 91C (0.385 g, 0.848 mmol) en tolueno (7.5 mL) y etanol (7.5 mL) se trató con Ejemplo 91D (0.239 g, 1.70 mmol), Na₂CO₃ (0.198 g, 1.87 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (49.0 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un recipiente de presión durante aproximadamente 18 horas. La mezcla se concentró y el concentrado se particionó entre acetato de etilo y saturado

NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea con acetato de etilo/metanol/NH₄OH de 10:0.2:0.02 a 10:1:0.1 para dar 0.246 g (69%) del producto deseado. MS (DCI/NH₃) m/z 424.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.65 (d, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.42-7.39 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.45 (q, 2H), 3.30 (s, 3H).

Ejemplo 91F

4-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo

Una mezcla de Ejemplo 91E (0.230 g, 0.543 mmol) en ácido acético (28 mL) y agua (7 mL) se calentó a 90 °C durante 3 días y se concentró. El concentrado se liofilizó para dar 0.251 g (96%) de la sal de ácido acético deseada. El concentrado se disolvió en diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 0.109 g del producto deseado. El producto crudo se usó directamente sin purificación adicional. MS (DCI/NH₃) m/z 422.1 (M+H)⁺ (datos de la sal de ácido acético); ¹H NMR (CD₃OD) δ (datos de la base libre) 7.78-7.71 (m, 4H), 7.67 (d, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.57 (q, 2H), 3.45 (s, 3H).

Ejemplo 91G

4-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo

Una solución de Ejemplo 91F (27.3 mg, 0.0648 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C se trató con NaH (60%, 3.1 mg, 0.0777 mmol), se agitó durante 15 minutos, y se trató con bromuro de n-propilo (11.8 µL, 0.130 mmol). La mezcla lentamente se dejó tomar la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 horas. La mezcla se fraguó con NH₄Cl saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea con acetato de etilo/metanol/NH₄OH de 10:0.2:0.02 a 10:1:0.1 para dar 10.5 mg (35%) del producto deseado. MS (HR-FAB) m/z calculado: 464.2087 (M+H)⁺; observado:

464.2078 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47-7.44 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.50 (q, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.80-1.74 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

Ejemplo 92

4-(((4-cianofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-3-(6-propoxipiridin-3-il)benzonitrilo

El producto deseado (6.5 mg, 22%) se aisló a partir de la mezcla formada en el Ejemplo 91G.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (d, 1H), 7.70-7.63 (m, 4H), 7.55(d, 1H), 7.46-7.38 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.49 (q, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

Ejemplo 93

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Ejemplo 93A

(4-cianofenil)(oxo)acetato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo

Una mezcla de (4-cianofenil)(oxo)acetato de etilo (35.2 g, 173 mmol), (1R,2S,5R)-(-)-mentol (41.0 g, 262 mmol), y etóxido de titanio (3.6 mL, 17 mmol) se calentó a 80 °C bajo vacío durante 60 horas. La mezcla se diluyó con MTBE (1.5 L), se lavó consecutivamente con HCl a 10% (2 x 300 mL), saturado acuoso NaHCO₃, y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con acetato de etilo al 2%/hexanos para dar el producto deseado (50.0 g, 92% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 5.01 (ddd, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.97(d, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.83 (d, 3H).

Ejemplo 93B

(4-cianofenil)(hidroxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)acetato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo

Una mezcla de polvo de zinc (9.4 g, 143.7 mmol) en THF (5 mL) se trató con 1,2-dibromoetano (0.62 mL, 7.2 mmol), se calentó a 50 °C, se agitó durante

L60
157

15 minutos, y se enfrió a 30 °C. La mezcla se trató con clorotrimetilsilano (0.91 mL, 7.2 mmol), se agitó durante 5 minutos, se calentó a reflujo, se trató lentamente con 5-yodo-1-metil-1H-imidazol (20.0 g, 96.2 mmol), y se continuó con el reflujo durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la agitación se detuvo para dejar decantar el exceso de zinc en el fondo del recipiente.

Una solución de dietileterato de bromuro de magnesio (10.3 g, 39.9 mmol) y Ejemplo 93A (50.0 g, 79.8 mmol) en THF (100 mL) se enfrió a -10 °C y se trató con una solución del 1-metil-5-zincyodo-1H-imidazol anterior en THF (120 mL) más de 15 minutos. La mezcla se dejó tomar la temperatura ambiente, se agitó durante 18 horas, se fraguó con NH₄Cl saturado (100 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomea (Celite®), se trató con tolueno (~250 mL), se concentró a una temperatura de baño de 60 °C. La mezcla se dejó reposar por 18 horas y luego se filtró. La torta de filtrado se lavó con tolueno y se secó bajo vacío a 50 °C para dar 30.0 g (81% de potencia, 77% de rendimiento, 97.4%). MS (ACPI) m/e 396 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.02 (br s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.13 (br s, 1H), 4.76 (ddd, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.06 (br d, 1H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.14 (q, 1H), 1.07-0.98 (m, 2H), 0.95 (d, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H), 0.66 (d, 3H), 0.50 (d, 3H).

Ejemplo 93C

4-(1,2-dihidroxi-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)benzonitrilo

Una mezcla de Ejemplo 93B (2.15 g, 78% potencia, 4.24 mmol) en THF (6.5 mL) se trató con una solución de 2M LiBH₄ en THF (3.3 mL, 6.1 mmol), se calentó a 55 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con 20% ácido cítrico (12 mL), se calentó 50 °C durante 30 minutos, y se extrajo con MTBE (2 x 20 mL). La fase acuosa se ajustó a pH >10 con 50% NaOH y se extrajo con 5:1 THF/acetato de etilo (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron, se trató con ácido cítrico (1.0 g), y se concentró a un volumen de aproximadamente 6 mL. La solución se ajustó a pH >10 con

NaOH al 50%, se agitó durante 2 horas, y se filtró. La torta de filtrado se lavó con agua (2 mL) y se secó bajo vacío con una purga de aire para dar 670 mg (61% de potencia, rendimiento de 40% ajustado a potencia) del producto deseado como un entantiómero en gran exceso. MS (ACPI) m/e 244 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.70 (d, 2H) 7.55 (s, 1H) 7.54 (d, 2H) 7.18 (s, 1H) 4.00 (d, 1H) 3.89 (d, 1H) 3.30 (s, 3H).

Ejemplo 93D

6-fluoro-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Un recipiente de 3 picos de 100 mL equipado con varilla de agitación, un condensador y una entrada de nitrógeno se enjuagó con nitrógeno y luego se cargó con 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo (2.507 g, 1.23 x 10⁻² mol), ácido 4-trifluorometoxifenilo borónico (2.825 g, 1.23 x 10⁻² mol, 1.01 equiv), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (2.0 mg, 2.85 x 10⁻⁶ mol, 0.02 mol%), y bicarbonato de sodio (1.577 g, 1.82 x 10⁻² mol, 1.5 equiv). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógenos tres veces y se cargó con tolueno desoxigenado (6 mL) y agua desoxigenada (6 mL). La mezcla se calentó a 80 °C hasta que el análisis por HPLC indicó la desaparición del bromuro de arilo (menos de 16 horas; Condiciones de HPLC : Eclipse XDB-C8 (4.6mm x 150mm), caudal: 1.5 mL/min.; fase móvil: 80:20 agua(0.1%H₃PO₄)/CH₃CN a 20:80 en 8 minutos, manteniendo 15 minutos con la columna a 35 °C y detección de UV: 210nm. El tiempo de retención del producto es 8.88 min, el tiempo de retención del bromuro de arilo es 6.47 min, el tiempo de retención para el exceso de ácido borónico es 5.64 min, y el tiempo de retención para el producto homoacoplado es 10.58 minutos). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se separaron las fases. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de sílice (2.5 g) y el tapón de sílice se lavó con tolueno (25 mL). El filtrado se concentró para dar el producto deseado (3.472 g, 92% de potencia, 93% de rendimiento ajustado a la potencia). HRMS (FAB) Calc. para C₁₄H₇F₄NO (M+H)⁺: 282.0542, hallado 282.0536; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.76 (dd, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H); ¹³C (CDCl₃) δ 161.9, 149.5, 134.9, 133.5, 131.9, 130.4, 129.5, 121.2 (2), 120.4, 117.8, 117.7, 109.1; IR (KBr) 2230, 1514, 1490, 1265, 1256, 1223, 1210,

1157; Analítico: Pd 6 ppm, B <30ppm, Na <1ppm; mp ~ 63.5–64.2 °C.

Ejemplo 93E

6-((2S)-2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

Una mezcla de Ejemplo 93C (399 mg, 1.6 mmol) y Ejemplo 93D (640 mg, 2.3 mmol) en DMF (4 mL) se enfrió to 0 °C, se trató con LiHMDS 1M en THF (1.5 mL), se dejó tomar la temperatura ambiente, y se agitó durante 24 horas. La mezcla se trató con 30% metanol (15 mL) y la mezcla se filtró. La torta de filtro se mezcló con acetato de etilo (5 mL) a 50 °C durante 20 minutos, se enfrió lentamente a 0 °C, y se agitó a 0 °C durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con 1 mL de acetato de etilo frío, y se secó a 45 °C bajo vacío para dar 250 mg (33% de rendimiento, >98% ee por HPLC) del producto deseado. MS (ESI) m/e 505 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.82 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41-7.25 (m, 6H), 7.13 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.17 (s, 3H). (α)_D²⁵ (base libre) = -59.616 ° (c=10.156 mg/mL, CH₃OH).

Proceso Alternativo para preparar el Ejemplo 93E

Ejemplo 93F

3-bromo-4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)benzonitrilo

Una suspensión de Ejemplo 93C (1.19 g, 4.9 mmol), 4-fluoro-3-bromobenzonitrilo (1.50 g, 7.5 mmol), DMAP (0.12 g, 1 mmol), y carbonato de potasio (5.00 g, 36 mmol) en DMSO (13 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 16 horas, se fraguó con agua (20mL), se trató con acetato de etilo (70 mL), y se filtró. La torta de filtrado se lavó con agua y se secó a 40 °C bajo vacío para dar 1.50 g (72% de rendimiento, pureza por HPLC 95.6%) del producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, 1H), 7.84-7.80 (m, 3H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.56 (br s, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.19 (s, 3H).

Ejemplo 93E

6-((2S)-2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo

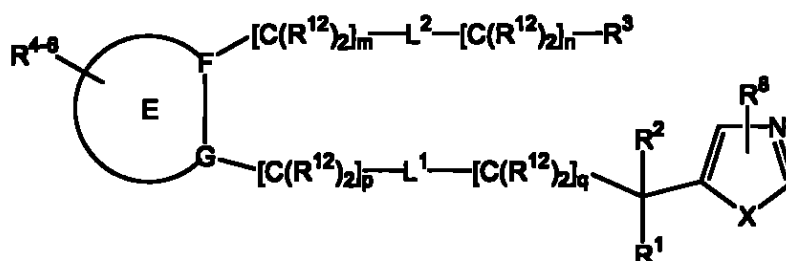
163
160

Un recipiente de 50 mL de tres picos equipado con una varilla de agitación, un condensador y una entrada de nitrógeno, se enjuagó con nitrógeno y se cargó con Ejemplo 93D (506.6 mg, 1.2 mmol), ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (396.4 mg, 1.73 mmol, 1.4 equiv), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (40.0 mg, 5.77×10^{-5} mol, 4.8 mol%), y fluoruro de potasio (216.2 mg, 3.72 mmol, 3.1 equiv). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno tres veces, se cargó con THF desoxigenado (5 mL) y etanol desoxigenado (5 mL). Se continuó agitando vigorosamente mientras la mezcla se mantenía bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 80 °C hasta que el análisis por HPLC indicó la desaparición del bromuro de arilo (menos de 4 horas). El rendimiento del ensayo fue de 89% del producto deseado.

Será evidente para los especialistas de la materia que la presente invención no se limita a los ejemplos ilustrativos precedentes y que la misma puede presentarse en otras formas de realización específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto se desea que los ejemplos se consideren en todos sus aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones que se adjuntan con prevalencia sobre los ejemplos precedentes y teniendo presente que todas las modificaciones dentro del alcance de los valores y rangos de equivalencia de las reivindicaciones se consideran abarcadas por la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I)



(I),

o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, donde

E es un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cinco, seis o siete miembros donde entre cero y tres átomos de carbono están reemplazados por nitrógeno;

F y G son independientemente seleccionados del grupo formado por C y N;

con la salvedad de que cuando uno de F y G es N, el otro es C;

L^1 y L^2 son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por un enlace, C_2 alquenileno, C_2 alquinileno, O, NR^9 , $C(O)$, S, $S(O)$, SO_2 , SO_2NR^9 , NR^9SO_2 , $C(O)NR^9$, $NR^9C(O)$, y CO_2 ;

X se selecciona entre el grupo formado por S y NR^7 ;

R^1 se selecciona entre el grupo formado por arilo, arilalquilo, heterociclo, y (heterociclo)alquilo;

R^2 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquilo, amino, aminoalquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, haloalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, hidroxilo, e hidroxialquilo;

R^3 se selecciona entre el grupo formado por arilo, heterociclo, y cicloalquilo;

R^{4-6} son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, $NR^9C(O)$, $C(O)NR^9$, alcanoilo, alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo,

alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, amino, aminoalquilo, aminosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, arilsulfonilo, azido, carboxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, nitroalquilo, oxo, y tio(oxo);

R^7 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, y trialquilsililo;

R^8 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, amidoalquilo, aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxialquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, hidroxialquilo, y un grupo protector de nitrógeno;

cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquilo, amino, halo, e hidroxilo;

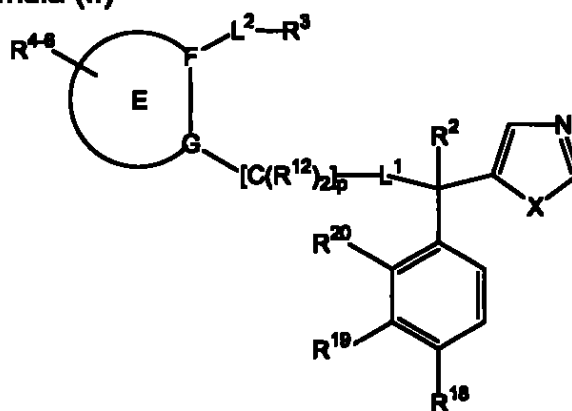
m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

q es 0, 1, 2, 3 ó 4.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (II)



(II),

o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, donde

E, F, G, L^1 , L^2 , X, R^2 , R^3 , R^{4-8} , R^{12} , y p tienen los valores definidos en la reivindicación 1 y

R^{18} , R^{19} , y R^{20} son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, ciano, y halo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE

E es fenilo;

L^1 se selecciona entre el grupo formado por O y C_2 alquilileno;

L^2 se selecciona entre el grupo formado por un enlace, NR^9SO_2 , y $C(O)NR^9$;

donde cada grupo se dibuja con su extremo izquierdo unido a F y su extremo derecho unido a R^3 ;

X es NR^7 ;

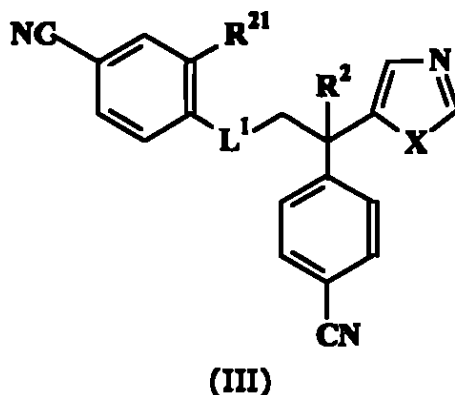
R^2 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno e hidroxilo;

R^3 se selecciona entre el grupo formado por arilo y heterociclo;

R^{12} es hidrógeno; y

p es 0 ó 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (III)



O una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, donde

L^1 , X, y R^2 son como se define en la reivindicación 1; y

R^{21} se selecciona entre el grupo formado por arilo y heterociclo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde

L^1 se selecciona entre el grupo formado por NR^9 y O;

X se selecciona entre el grupo formado por NR⁷ y S; y

R² se selecciona entre el grupo formado por amino, halo, e hidroxilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde

L¹ es O;

X es NR⁷;

R² es hidroxilo; y

R²¹ es arilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, seleccionado del grupo formado por

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3',4'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3',5'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

3',4'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

3',5'-dicloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;

3'-cloro-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo;
4-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-3-(1-naftil)benzonitrilo; y
(S)-6-(2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo.

8. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo, en combinación con un vehículo aceptable para uso terapéutico.

9. Un método para inhibir farnesiltransferasa en un paciente con necesidad reconocida de tal tratamiento CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al paciente una cantidad aceptable para uso terapéutico de un compuesto de la reivindicaciones 1, 2, ó 3 o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo.

10. Un método para tratar cáncer en un paciente con necesidad reconocida de tal tratamiento CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al paciente una cantidad aceptable para uso terapéutico de un compuesto de la reivindicaciones 1, 2 ó 3 o una sal aceptable para uso terapéutico del mismo.

				MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS							
Numero : 11700											
Fecha : 19/10/1987											
Conferido: ABBOTTLABORATORIES											
Pais : US ESTADOS UNIDOS DE AMERICA											
Ciudad : 248 ABBOTT PARK, ILLINOIS											
Represent: S				Sustituir: S				Desistir: S			
No. Radicacion :				Clase:				Seev: Scac:			
scncia				Codigo				Ctr			
				Nombre							
1				231				A			
				LLORED				CAMACHO JOSE			
2				231				B			
				LLORED				JOSE ANTONIO			
3				231				C			
				LLORED				LUIS FERNANDO			
				Encontrados (1/1)				registro(s)			

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 51
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2 y 3

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

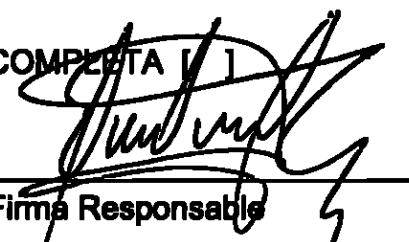
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fec' . **SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**
Radicación : 03046039 00000000 Folios: 164
Fecha (AMB): 2003-05-30 15:26:00
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Jose Antonio Lloreda
Apoderado
ABBOTT LABORATORIES.

Oficio N° 08417

ASUNTO:	Radicación N°	03-48058
	Solicitud Internacional	PCT/US2001/43168
	Fecha Inicio fase nacional	30/06/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA GONZALEZ DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 OCT. 2003.