



No. 13-275568- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 16:40:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: MÉTODOS NUEVO DERIVADO DE 5-FENIL IMIDAZOL ÚTIL
PARA EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 de noviembre de 2013



No. 13-275568- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 16:40:25
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 3

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000187

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: ELI LILLY AND COMPANYDirección: Lilly Corporate Center, Indianápolis,
Indiana 46285Nacionalidad o Domicilio: Estados UnidosLugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
ColombiaTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: (1) Norman Earle HUGHES, (2) Timothy Andrew WOODS,
(3) Bryan Hurst NORMANDirección: P.O. Box 6288 Indianapolis, Indiana 46206-6288Nacionalidad o Domicilio: (1) Canadiense (2) y (3) Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/037200

Fecha

Mayo 10, 2012Publicación Internacional No. WO2012/161965 A1

Fecha

Noviembre 29, 2012

6

Título(54) NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOL ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO
DE ARTRITISClasificación Internacional (51) C07D 403/04, C07D 403/12, A61K 31/4439,
A61P 19/02.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 26, 2011

(31) Número de Solicitud

61/490.222

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha

noviembre de 2013



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud:



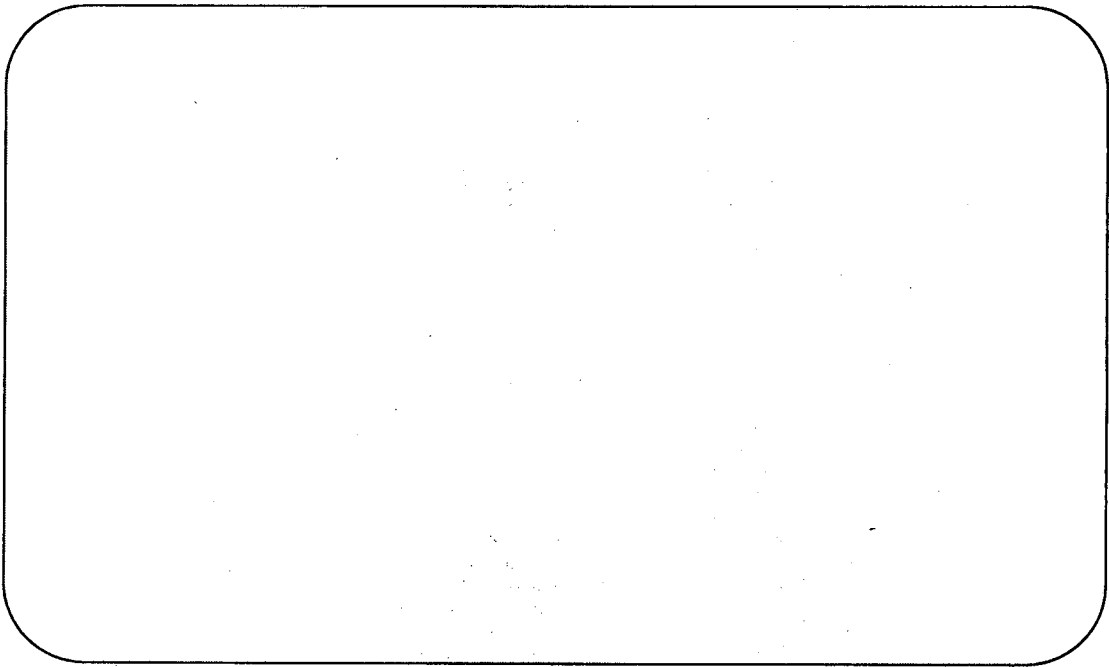
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 113201

Bogotá D.C., Noviembre 07 de 2013 - 13:00:01

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	201243022	06/11/2013	4.770.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-275568-00000-0000

Fecha: 2013-11-22 16:40:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 7 de 2013 - 13:00:02

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: <u>13</u> / <u>11</u> / <u>22</u> AAAA MM DD		Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	B - 275568-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 8 ARCHIVOS: 8 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.

CQ

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☐
☒

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-275568- 00000-0000

Fecha: 2013-11-22 16:40:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

PI02-F03 (2009-11-10)



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000187

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center, Indianápolis,
Indiana 46285

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) Norman Earle HUGHES, (2) Timothy Andrew WOODS,
(3) Bryan Hurst NORMAN

Dirección: P.O. Box 6288 Indianapolis, Indiana 46206-6288

Nacionalidad o Domicilio: (1) Canadiense (2) y (3) Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/037200

Fecha

Mayo 10, 2012

Publicación Internacional No. WO2012/161965 A1

Fecha

Noviembre 29, 2012

6

Título(54) NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOL ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO
DE ARTRITIS

Clasificación Internacional (51) C07D 403/04, C07D 403/12, A61K 31/4439,
A61P 19/02.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 26, 2011

(31) Número de Solicitud

61/490.222

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha

noviembre de 2013

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



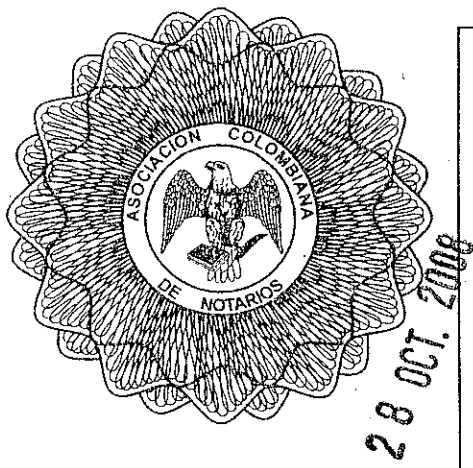
12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

WK 9397304



ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Veintiocho -- (28) días del mes de Octubre -- -- del año dos mil ocho (2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron:-----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:-----

PODER-----

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003 -----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United Status of America.- -----

Traduccion oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY
AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

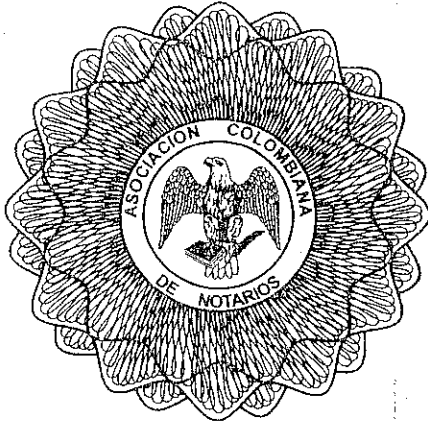
Todd Rokita Secretario de Estado -----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana -----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



1. País: Estados Unidos de América-
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario
de la Corte del Circuito en y para el
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte
del Circuito en y para el estado de Indiana -----

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente. -----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax
(317) 233-3283- -----

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256
Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos.--

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación, Bogotá 28 de julio-2003.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.------

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado
Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 1127
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma

Date/Fecha: / 7 July 2003

City, Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María

Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

NOTARIA VERIFICADA
BOGOTÁ - República de Colombia



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

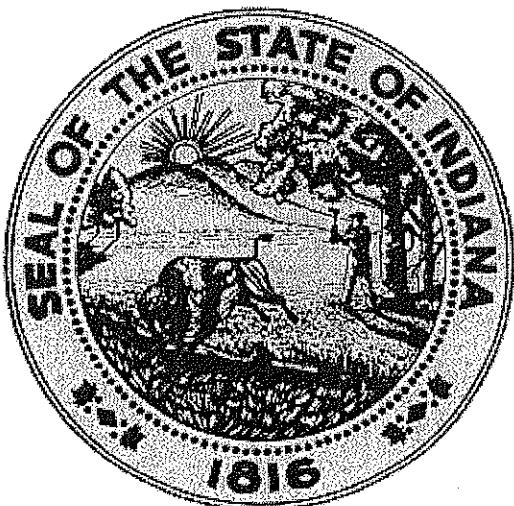
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:




Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
/ 7 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in
7620 Castleton Farms, West Drive,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

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

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado
Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

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

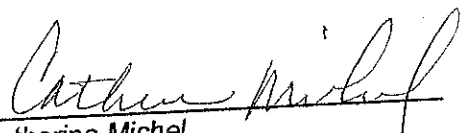
de

4. Que
con sede principal ubicada en

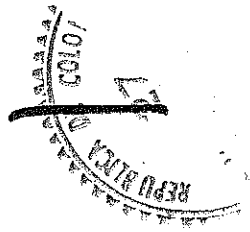
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

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

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


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

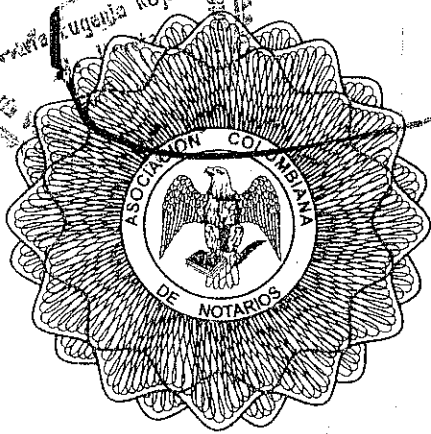
NOTARIO PUBLICO
Catherine Michel
Notario Eugenio Rojas de Huerta



ESPACIO EN BLANCO

ESPACIO EN BLANC

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las
formalidades legales, lo aprueban y
firman conmigo y ante mí la(el)
Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y
WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTA

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte Garcia

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

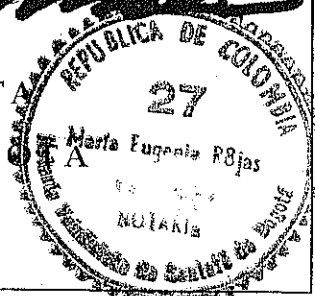
C.C.No. 79.782.747 BOGOTA.

TEL: 601-7700

Maria Eugenia Rojas de Urqueta

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ

redb.



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

Es fiel y Segunda ^(2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 1227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Seis (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 28 OCT 2008
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá



ESPACIO EN BLANCO

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 61/490,222 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from HUGHES, Norman Earle to ELI LILLY AND COMPANY, dated 05 August 2011 (05.08.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from WOODS, Timothy Andrew to ELI LILLY AND COMPANY, dated 05 August 2011 (05.08.2011)



(51) International Patent Classification:

C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/037200

(22) International Filing Date:

10 May 2012 (10.05.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/490,222 26 May 2011 (26.05.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HUGHES, Norman Earle** [CA/US]; c/o Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US). **WOODS, Timothy Andrew** [US/US]; c/o Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US). **NORMAN, Bryan Hurst** [US/US]; c/o Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).(74) Agents: **MYERS, James B.** et al.; Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

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

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

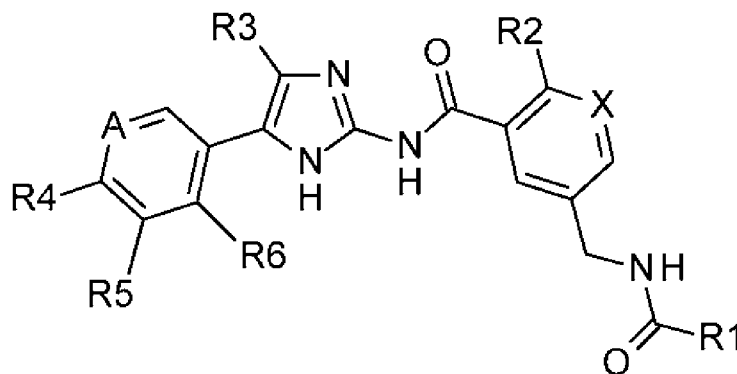
Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF ARTHRITIS



(57) Abstract: The present invention provides compounds of the formula below: where A, X and R1-R6 are as described herein, a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutical composition containing this compound; methods of treating pain associated with osteoarthritis using one of the compounds or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and processes for preparing the compounds.

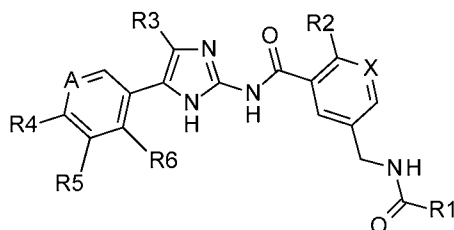
NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF ARTHRITIS

Osteoarthritis is a complex degenerative disease of joints characterized by progressive destruction of articular cartilage; peri-articular structures including bones, synovium, and associated fibrous joint tissues; and varying degrees of inflammation. Existing drug therapies can reduce pain associated with osteoarthritis, but may be only moderately effective over time and each has variable risk/benefit considerations. Current treatments using non-steroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and Cyclooxygenase-2 inhibitors (COX-2 inhibitors) are efficacious, but can cause significant cardiovascular and gastrointestinal untoward effects. Consequently these classes of drugs may be contraindicated for many patients due to pre-existing or emergent cardiovascular and/or gastric intestinal conditions. Additionally, individuals can become refractory over time to specific drug treatments.

Prostaglandin E₂ is produced through the metabolism of arachidonic acid by the cyclooxygenases to generate the unstable intermediate prostaglandin H₂ (PGH₂). Prostaglandin H₂ is then further metabolized by microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 (mPGES-1) to PGE₂. Prostaglandin E₂ is an important mediator of conditions associated with osteoarthritis, for example, fever, pain, and inflammation.

There remains a need for additional options to treat and alleviate pain and/or inflammation associated with osteoarthritis. The present invention provides novel inhibitors of mPGES-1 and may be beneficial for treating patients suffering from the pain and/or inflammation of osteoarthritis.

The present invention provides compounds of formula I:



I

wherein R₁ is selected from: -C₁₋₄alkyl; R₂ is Cl or -CHF₂; R₃ is H or -CH₃; R₄ is selected from: H, F, Cl, -CH₃, -CHF₂, and -CF₃; R₅ is selected from: H, F, Cl, and -CH₃; and R₆ is selected from: H, F, Cl, and -CH₃; and one of X and A is N and the

other one of X and A is CH; provided that when A is N, R4 is not F or Cl and when X is N, R2 is not Cl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1 is selected from $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ or $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; more preferably R1 is $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R3 is $-\text{CH}_3$.

The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R5 is selected from: H, F, Cl.

10 Preferably R5 is H.

The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R6 is H.

The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R4 is selected from: H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, and $-\text{CF}_3$. In one embodiment, A is N and X is CH.

The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R4 is selected from: F, Cl, $-\text{CHF}_2$, and $-\text{CF}_3$. More preferably R4 is selected from: Cl, $-\text{CHF}_2$, and $-\text{CF}_3$. Still more preferably R4 is CF_3 . In one embodiment, A is CH and X is N.

20 The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R2 is Cl.

In one embodiment, A is N and X is CH. In another embodiment, A is CH and X is N.

The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1 is $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ or $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; R2 is Cl or $-\text{CHF}_2$; R3 is $-\text{CH}_3$; R4 is selected from: F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, and $-\text{CF}_3$; R5 is selected from: H, F, Cl, and $-\text{CH}_3$; R6 is selected from: H, F, Cl, and $-\text{CH}_3$; one of X and A is N and the other one of X and A is CH, provided that when A is N, R4 is not F or Cl and when X is N, R2 is not Cl.

30 The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1 is $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; R2 is Cl or $-\text{CHF}_2$; R3 is H or $-\text{CH}_3$; R4 is selected from: F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, and $-\text{CF}_3$; R5 is

selected from: H, F, Cl, and $-\text{CH}_3$; R6 is H; one of X and A is N and the other one of X and A is CH, provided that when A is N, R4 is not F or Cl and when X is N, R2 is not Cl.

The present invention provides compounds according to formula I or
5 pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1 is $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; R2 is $-\text{CHF}_2$; R3 is H or $-\text{CH}_3$; R4 is selected from: F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, and $-\text{CF}_3$; R5 is selected from: H, F, Cl, and $-\text{CH}_3$; R6 is H; one of X and A is N and the other one of X and A is CH, provided that when A is N, R4 is not F or Cl and when X is N, R2 is not Cl.

The present invention provides compounds according to formula I or
10 pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1 is $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; R2 is Cl or $-\text{CHF}_2$; R3 is $-\text{CH}_3$; R4 is selected from: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, and $-\text{CF}_3$; R5 is selected from: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$; R6 is selected from: H, F, Cl, and $-\text{CH}_3$; one of X and A is N and the other one of X and A is CH; provided that when A is N, R4 is not F or Cl and when X is N, R2 is not Cl.

15 The present invention provides compounds according to formula I, and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1 is $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ or $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; R2 is $-\text{CHF}_2$; R3 is H or $-\text{CH}_3$; R4 is selected from: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$; R5 is selected from: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, and $-\text{CF}_3$; R6 is selected from: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$; and one of X and A is N and the other one of X and A is CH; provided that when A is N, R4 is not F
20 or Cl.

The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1 is selected from $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ or $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; R2 is Cl or $-\text{CHF}_2$; R3 is H or $-\text{CH}_3$; R4 is selected from: H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, and $-\text{CF}_3$; R5 is H; R6 is selected from: H, F, $-\text{CH}_3$; and one of X and A is N
25 and the other one of X and A is CH; provided that when X is N, R2 is not Cl. In one embodiment, X is CH and A is N.

The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1 is selected from $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ or $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; R2 is Cl or $-\text{CHF}_2$; R3 is $-\text{CH}_3$; R4 is selected from: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$,
30 $-\text{CHF}_2$, and $-\text{CF}_3$; R5 is selected from: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$; R6 is selected from: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, and one of X and A is N and the other one of X and A is CH; provided that when

X is N, R2 is not Cl, and when A is N, R4 is not F or Cl. In one embodiment, X is N and A is CH.

The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1 is selected from $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ or $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; R2 is Cl or $-\text{CHF}_2$; R3 is H or $-\text{CH}_3$; R4 is selected from: Cl, $-\text{CHF}_2$, and $-\text{CF}_3$, R5 is H, or Cl; R6 is H, F, $-\text{CH}_3$; and one of X and A is N and the other one of X and A is CH; provided that when A is N, R4 is not F or Cl and when X is N, R2 is not Cl.

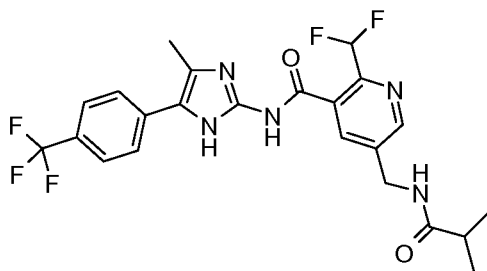
The present invention provides compounds according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, R1 is selected from $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ or $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; R2 is Cl or $-\text{CHF}_2$; R3 is H; or $-\text{CH}_3$; R4 is CF_3 , R5 is H; R6 is selected from: H, F, and $-\text{CH}_3$; and one of X and A is N and the other one of X and A is $-\text{CH}$; provided that when A is N, R4 is not F or Cl and when X is N, R2 is not Cl.

The present invention provides compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A is N provided R4 is not F or Cl.

The present invention provides according to formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein X is N provided that R2 is not Cl.

The present invention provides compounds of formula I, and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1 is selected from $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ or $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; R2 is Cl; R3 is $-\text{CH}_3$; R4 is H; R5 is H; R6 is H; X is CH and A is N.

The present invention provides a compound which is of formula II:



II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A preferred acid addition salt of the compounds of the invention is the hydrogen phosphate addition salt.

The present invention also provides 2-(difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide·hydrogen-phosphate salt in crystalline form

characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056$ Å), which comprises peaks at a) 4.85°, 20.37°, and 22.27° $\pm$ 0.2° in 2 θ ; or b) 4.85°, 11.00°, 17.93°, 20.37°, 22.27°, and 24.85° $\pm$ 0.2° in 2 θ ; or c) 4.85°, 11.00°, 12.22°, 12.67°, 17.93°, 20.37°, 22.27°, 23.51°, and 24.85° $\pm$ 0.2° in 2 θ ; or d) 4.85°,
5 9.77°, 16.68°, 17.93°, 19.15°, 22.27° and 24.84° $\pm$ 0.2°.

The present invention also provides a composition comprising substantially pure 2-(difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide·hydrogen phosphate salt in crystalline form. As used herein “substantially pure” refers to a composition with
10 greater than 80% w/w of the crystalline material, more preferably greater than 95% w/w of the crystalline material, and still yet more preferably greater than 98% w/w of the crystalline 2-(Difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide·hydrogen phosphate salt.

15 The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound according to formula I or II and pharmaceutically acceptable salts thereof and at least one of a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

The present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound according to formula I or and pharmaceutically acceptable salts thereof, and at
20 least one of a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient and further comprising one or more additional therapeutic agents.

The present invention provides a method of treating a mammal for pain and/or inflammation associated osteoarthritis; still more preferably a method of treating pain and/or inflammation associated with osteoarthritis. The method comprises administering
25 to a mammal in need thereof a compound according to formula I or II, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or pharmaceutically acceptable composition including the compound.

The present invention provides use of a compound according to formula I or II, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for
30 treating pain and/or inflammation associated with osteoarthritis.

The present invention provides a compound according to formula I or II, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or pharmaceutical composition including the compound for use as a medicament.

The present invention provides a compound according to formula I or II, a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition including the compound for use in therapy.

The present invention also provides a compound according to formula I or II, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or pharmaceutical composition including the compound for use in the treatment of pain and/or inflammation associated with
10 osteoarthritis in a mammal in need of treatment thereof; still yet more preferable the present invention provides a method of treating pain associated with osteoarthritis in a mammal in need thereof.

Figure 1 is a spectrogram of a representative XRD pattern for -(difluoromethyl)-5-
{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-
15 imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide-hydrogen-phosphate salt. The XRD spectrogram is obtained as described in the Example 26 below.

The phrase "pharmaceutically-acceptable salt" refers to salts of the compounds of the invention considered to be acceptable for clinical and/or veterinary use. Pharmaceutically acceptable salts and common methodology for preparing the salts are
20 well known in the art. *See, e.g.*, P. Stahl, *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977. In one embodiment, a hydrogen phosphate addition salt is a preferred salt form.

A compound of the present invention can be combined with other treatment
25 methods and/or additional therapeutic agents, preferably agents for the treatment of arthritis, including the pain and inflammation associated with osteoarthritis. Examples include NSAIDs or COX-2 inhibitors such as ibuprofen, aspirin, acetaminophen, celecoxib, naproxen, and ketoprofen; opioids such as oxycodone, and fentanyl; and corticosteroids such as hydrocortisone, prednisolone, and prednisone.

30 The compounds of the present invention, or salts thereof, may be prepared by a variety of procedures known in the art, some of which are illustrated in the Schemes, Preparations, and Examples below. The specific synthetic steps for each of the routes

described may be combined in different ways, or in conjunction with steps from different schemes, to prepare compounds of formula I and II, or salts thereof. The products of each step in the schemes below can be recovered by conventional methods, including extraction, evaporation, precipitation, chromatography, filtration, trituration, and
5 crystallization.

Additionally, the intermediates described in the following Schemes contain a number of protecting groups. The variable protecting group may be the same or different in each occurrence depending on the particular reaction conditions and the particular transformations to be performed. The protection and deprotection conditions are well
10 known to the skilled artisan and are described in the literature. See, e.g., Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*.

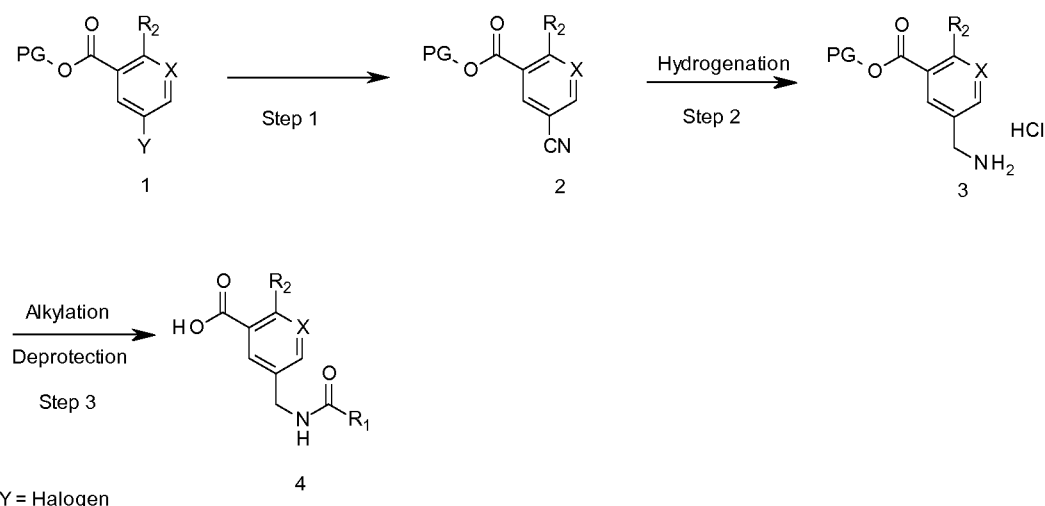
The abbreviations used herein are defined according to *Aldrichimica Acta*, Vol. 17, No. 1, 1984. Other abbreviations are defined as follows: "ACN" refers to acetonitrile; "Boc₂O" refers to di-*tert*-butyl dicarbonate; "BOP" refers to benzotriazol-1-
15 yloxy-tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate; "DCM" refers to dichloromethane; "DIPEA" refers to diisopropylethylamine; "DMF" refers to *N,N*-dimethylformamide; "DMSO" refers to dimethylsulfoxide; "EDCI" refers to *N*-ethyl, *N'*-(dimethylamino)propyl carbodiimide hydrochloride; "EDTA" refers to ethylenediaminetetraacetic acid; "Et₂O" refers to diethyl ether; "EtOAc" refers to ethyl
20 acetate; "EtOH" refers to ethyl alcohol or ethanol; h refers to hour(s); "HATU" refers to 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate methanaminium; "HOBT" refers to 1-hydroxybenzotriazole hydrate; "iPr" refers to isopropyl alcohol or isopropanol; "IC₅₀" refers to the concentration of an agent that produces 50% of the maximal inhibitory response possible for that agent; "MeOH" refers
25 to methyl alcohol or methanol; "MTBE" refers to methyl *tert*-butyl ether; "RT" refers to room temperature; "T3P®" refers to propylphosphonic anhydride; and "TBTU" refers to *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate; "THF" refers to tetrahydrofuran.

In the Schemes below, all substituents unless otherwise indicated, are as
30 previously defined. The reagents and starting materials are generally readily available to one of ordinary skill in the art. Others may be made by standard techniques of organic and heterocyclic chemistry, which are analogous to the syntheses of known structurally-

similar compounds and the procedures described in the Preparations and the Examples, which follow including any novel procedures. The compounds of the present invention can be prepared as generally illustrated below in Schemes below.

5

Scheme 1



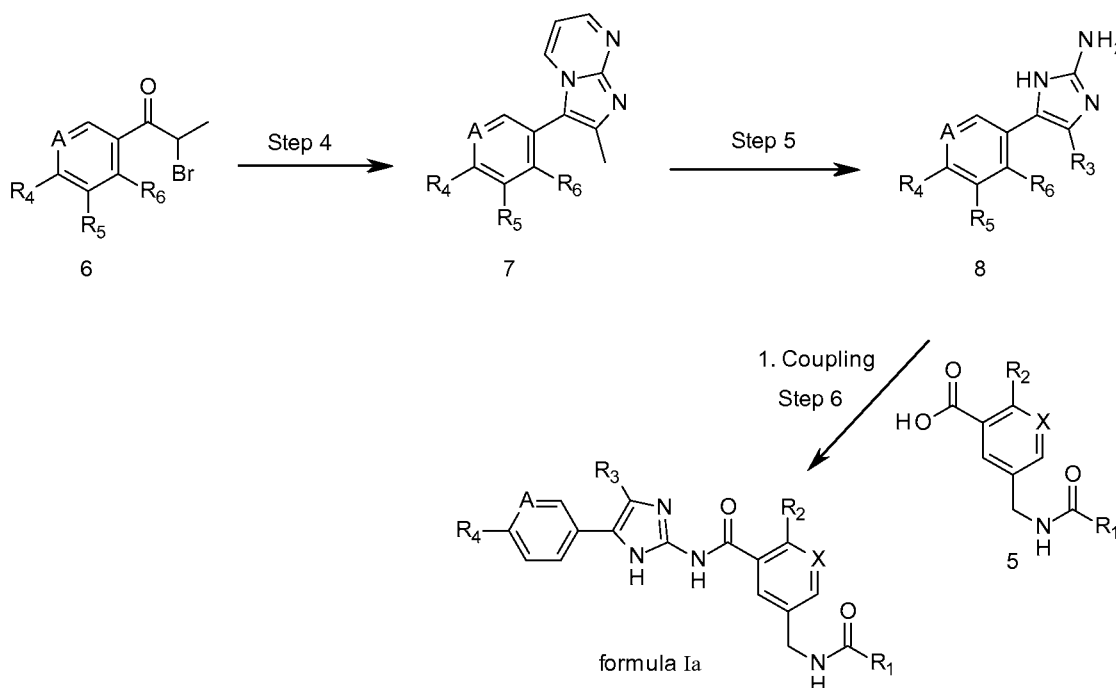
Scheme 1 illustrates the preparation of compound 4, the aryl or heteroaryl substituted 3-carboxylic acid to couple with compound 8 in Scheme 2 to prepare compounds of formula I, II or Ia.

Scheme 1 depicts the conversion of the substituted-4-aryl halogen or substituted -4-heteroaryl halogen to a cyano group, (2, Step 1) followed by the reduction of the cyano group with hydrogen to give the amine (3, Step 2) which is alkylated and deprotected to give the amide compound 4, Step 3. The “PG” group is an ester protecting group developed for acyl groups such as a methyl, ethyl or t-butyl groups. Such protecting groups are well known and appreciated in the art.

For example, the skilled artisan will recognize that there are a variety of conditions useful for selectively introducing a cyano group such as a palladium catalyzed cyanation of haloarenes. A cyanide source such as $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$, NaCN , or KCN and a palladium catalyst such as tetrakis(triphenylphosphino)palladium or tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) in a polar aprotic solvent such as DMF, ACN, or THF give compound 2, Step 1. Reduction of the benzonitrile to the benzylamine can be accomplished by hydrogenation with a palladium source such as 5% palladium on

carbon, under acidic conditions using an acid such as hydrochloric acid under about 60 psi of hydrogen to give compound 3 in Step 2. An intermediate product of (Step 3) can be prepared using an acid chloride and an organic base such as diisopropylethylamine or triethylamine to give the amide. Deprotection of the ester under basic conditions using an aqueous base such as lithium hydroxide gives the amide (4).

Scheme 2



Scheme 2 illustrates the preparation of a substituted aryl or substituted heteroaryl imidazole pyrimidine that is used to prepare a substituted aryl or substituted heteroaryl imidazole amine that is coupled with the the aryl or heteroaryl substituted 3-carboxylic acid from Scheme 1 to give compounds of formula Ia.

For example, an imidazopyrimidine (7, Step 4) can be prepared from an appropriate α -bromo or α -chloro ketone with 2-aminopyrimidine in a polar protic solvent such as isopropanol or ethanol or a non-polar solvent such as toluene with or without a base such as sodium bicarbonate to give an imidazo[1,2-a]pyrimidine (7). The imidazo[1,2-a]pyrimidine (7) can be converted to the desired imidazol-2-amine (8, Step 5) with hydrazine, hydrazine hydrate, or hydrazine hydrochloride or hydroxylamine. The primary amino group of compound 8 can then be coupled with the carboxylic acid of

compound 5 in Scheme 1 using coupling agents to give compounds of Formula Ia, I and II. Common coupling conditions involve using a coupling agent such as benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate, propylphosphonic anhydride, dicyclohexylcarbodiimide, o-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate, and 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate methanaminium and an organic base such as N-methylmorpholine or diisopropylamine to give compounds of formula Ia.

Unless noted to the contrary, the compounds illustrated herein are named and numbered using Symyx® Draw version 3.2 (Symyx Solutions, Inc.) or IUPACNAME ACDLABS.

Preparation 1

Ethyl 4,4-difluoro-3-oxo-butanoate

Add sodium metal (7 kg, 300 mol) in portions to EtOH (53.6 kg) while maintaining the temperature below 60 °C. Stir the reaction mixture until the sodium dissolves, then cool the mixture to 20-30 °C. Add a solution of ethyl difluoroacetate (34 kg, 274 mol) in EtOAc (63 kg) to the sodium ethoxide at a temperature of 25-40 °C. Heat the reaction mixture to 65 °C while stirring. After 2 h cool the mixture to room temperature. Add 10% HCl (30 kg HCl and 204 kg water) to the mixture until the pH of the mixture is 6-7. Extract the mixture with EtOAc (64 kg); separate; and extract the aqueous layer again with EtOAc (60 kg). Combine organic phases, and wash with brine (NaCl (48 kg) in water (136 kg)). Dry the organic phase with 4A molecular sieve powder (15 kg), and concentrate to give the title compound as a brown-yellow oil (33 kg, 73% yield, 96% GC purity). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.27 (m, 3H).

Preparation 2

Ethyl (2Z)-2-(ethoxymethylene)-4,4-difluoro-3-oxo-butanoate

Add acetic anhydride (166 kg, 1625 mol) to a mixture of ethyl 4,4-difluoroacetoacetate (33 kg, 199 mol) and triethyl orthoformate (60 kg, 407 mol) maintained at 90-100 °C. Stir the mixture at 90-100 °C for 8.5 hours and remove ethyl acetate using a Dean-Stark apparatus. Concentrate the reaction mixture to give the title compound (37.8 kg, 86% yield, 97% GC purity). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.3 (m, 1H), 4.3 (m, 4H), 1.4 (m, 3H), 1.32 (m, 3H).

Preparation 3

3-Dimethylaminoprop-2-enenitrile

Add dimethyl acetal (49 kg, 412 mol) in 1,4-dioxane (30 kg) to a solution of cyanoacetic acid (30 kg, 353 mol) in 1,4-dioxane (120 kg) maintained at 80 °C. Stir the resulting mixture for 4 hours. Thereafter concentrate the mixture. Dilute the residue with MTBE (44 kg); filter through a pad of silica gel; and wash the silica gel pad with MTBE (112 kg). Collect the filtrate, and concentrate under vacuum to give 48 kg crude product in solution (19.6 kg, 57% yield). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃,) δ 6.91 (d, J =13.5 Hz, 1H), 3.7 (d, J =13.5 Hz, 1H), 2.86 (s, 6H).

Preparation 4

Ethyl 5-bromo-2-formylpyridine-3-carboxylate

To each of 106 separate 20-mL microwave vials, add: ethyl 5-bromo-2-methylpyridine-3-carboxylate (5 g, 20.48 mmol, 1.0 equiv), selenium dioxide (2.98 g, 26.63 mmol, 1.3 equiv), and 1,4-dioxane (13 mL). Heat the vessels to 180 °C for 20 min with microwave irradiation. Combine the contents of the reaction vessels; filter through a pad of silica gel (2 kg); and rinse the pad with DCM (3 L). Concentrate the combined filtrates under reduced pressure. Split the material into two equally-sized batches, and pass each through a pad of silica gel (2 kg) eluting with DCM. Concentrate the filtrate under reduced pressure to furnish the title compound as a yellow or pale orange solid (473 g, 93.2% yield). MS (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br) 258/260 (M+1).

Preparation 5

Ethyl 5-bromo-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate

Under a nitrogen atmosphere, cool a mixture of ethyl 5-bromo-2-formylpyridine-3-carboxylate (473 g, 1.83 mol, 1.0 equiv) and DCM (4.73 L) to 0–5 °C. Over a 2 h period, add a solution of diethylaminosulfur trifluoride (364 mL, 2.75 mol, 1.5 equiv) in anhydrous DCM (473 mL). Allow the mixture to warm to room temperature, and stir for 16 h. Over a 3 h period, transfer the reaction mixture in aliquots to a stirring mixture of ice (2.5 L), water (2.5 L), and NaOH (50 wt% aqueous, 400 mL), taking care to control the fuming. Dilute the resulting mixture with DCM (1 L) and water (1 L). Separate the layers, and extract the aqueous layer with DCM (2.5 L). Wash the organic layer with water (2.5 L), and allow the mixture to settle for 10 minutes. Separate the layers; dry the combined organic layers over MgSO₄; remove the solids by filtration; and concentrate

the filtrate under reduced pressure. Dissolve the resulting material in DCM (600 mL), and pass through a pad of silica gel (2 kg) eluting with DCM (20 L). Concentrate the eluent under reduced pressure, and recrystallize the resulting material from hot iso-hexanes (1 L). Allow the mixture to cool to room temperature; collect the solids by
5 filtration; wash the solids with cold iso-hexanes; and dry under reduced pressure at 40 °C to give the title compound as an off-white crystalline powder (367 g). Combine all iso-hexanes filtrates, and cool to -20 °C. Collect the resulting orange solids as a second crop of the title compound (37.5 g, combined yield 79%). MS (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br) 280/282 (M+1).

10

Preparation 6

Ethyl 5-cyano-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate

In a flask, dissolve ethyl 5-bromo-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate (150 g, 536 mmol, 1.0 equiv) in DMF (1.5 L). Degas the resulting mixture by evacuating then backfilling the flask with nitrogen three times. Add zinc(II) cyanide (51 g, 434 mmol,
15 0.81 equiv), followed by tetrakis(triphenylphosphino)palladium (25.2 g, 21.8 mmol, 0.04 equiv). Heat the resulting suspension to an internal temperature of 100 °C for 3 h. Cool the mixture to room temperature; dilute with water (2 L); and extract with diethyl ether (3 × 2.5 L). Wash the combined organic phases with brine (3 × 2.5 L). Extract the combined aqueous phases with Et₂O (2.5 L). Combine all organic phases, and dry over
20 MgSO₄. Remove the solids by filtration, and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the resulting material by flash chromatography on silica gel (2 kg), eluting with a gradient of 1:1 DCM/isohexane to 100% DCM. Obtain the title compound as colorless oil, which solidifies on standing (114 g, 94.1%). MS (m/z) 227 (M+1).

Alternate Preparation 6

25

Heat anhydrous DMF (57 kg) to 60-65 °C and add ethyl (2Z)-2-(ethoxymethylene)-4,4-difluoro-3-oxo-butanoate (30 kg, 135 mol) followed by the drop wise addition of a solution of 3-dimethylaminoprop-2-enenitrile (31.6 kg, 135.1 mol). Stir the resulting mixture at 60-65 °C for about 5 h. Add ammonium acetate (16 kg, 202 mol), and stir the mixture at 60-65 °C for 12 hours. Cool the reaction mixture to RT;
30 quench with water (270 kg); extract with MTBE (114 kg); and separate the layers. Re-extract the aqueous phase with MTBE (228 kg). Combine the organic phases; wash with water (300 kg); filter through silica gel (15 kg); wash the silica gel with MTBE (114 kg);

collect the filtrates; and concentrate to give the crude product (26 kg), which is purified by re-crystallization with EtOH (47.7 kg) to give the title compound (26 kg, 85% yield 98.6% purity by GC). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.44 (t, J =54 Hz, 1H), 4.49 (q, J =7 Hz, 2H), 1.46 (t, J =7 Hz, 3H).

5

Preparation 7

Ethyl 5-(aminomethyl)-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate hydrochloride

Purge a mixture of methyl 5-cyano-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate (160 g, 707.4 mmol) and EtOH (2 L) with nitrogen and stir 15 min. Add hydrochloric acid (37 wt% aqueous, 273 mL, 3183.2 mmol, 4.5 equiv) and palladium (5% on carbon, 48 g, 22.5 mmol, 0.031 equiv) in EtOH (100 mL), and stir the resulting suspension under 60 psi of hydrogen at room temperature for 70 min. Remove the solids by filtration over diatomaceous earth; wash the solid cake with EtOH (1 L); and concentrate the filtrate under reduced pressure. Repeat this procedure twice; combine the solids; and slurry in Et₂O:DCM [10:1, 5.5 L]. Filter the solids and dry the resulting material at 45 °C for 3 hours to give the title compound as a light brown solid (714 g, 96% yield). MS (m/z) 216 (M+1).

10

15

Preparation 8

Ethyl 5-(aminomethyl)-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate dihydrochloride

Add a mixture of ethyl 5-cyano-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate (24 kg, 122 mol), EtOH (234 kg), Et₃N (16 kg, 157 mol), Boc₂O (57 kg, 251 mol) and wet 5% Pd/C (14.2 kg, KF= 50%, 0.6 g/g) to an autoclave. Stir the reaction mixture at 20-30 °C under 0.3-0.4 MPa hydrogen pressure. Empty the autoclave, and refill with fresh hydrogen every hour for 14.5 hours. Thereafter filter the reaction mixture, and wash with EtOH (28.4 kg). Concentrate the combined filtrates to give the *tert*-butoxycarbonyl (BOC) protected intermediate. Dilute the material with water (70 kg), and extract with DCM (124 kg). Separate the organic layer with active carbon (1.9 kg, 0.1 g/g) and 4Å molecular sieve powder (9.5 kg). Stir the mixture for 3 hours and then filter. Dilute the filtrate with MTBE (140 kg), and treat with HCl (19.2 kg) and 1,4-dioxane (80 kg) at 20-30 °C to give a suspension. Add a solution of water (5.0 kg) and 1,4 dioxane (15 kg) dropwise then filter the resulting mixture. Wash the resulting filter cake with MTBE (48 kg) and DCM (138 kg) to give the title product as an off-white solid (18.5 kg, 66.3%,

20

25

30

98% HPLC). ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.00 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.42 (t, J =54 Hz, 1H), 4.37 (q, J =7 Hz, 2H), 4.20 (q, J =7 Hz, 2H), 1.34 (t, J =7 Hz, 3H).

Preparation 9

Ethyl 2-(difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}pyridine-3-carboxylate

- 5 In a thermally controlled reactor stir a mixture of ethyl 5-(aminomethyl)-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate hydrochloride (198 g, 742.4 mmol, 1.0 equiv), DCM (3040 mL), and DIPEA (520 mL, 2.98 mol, 4 equiv), then add a solution of isobutyryl chloride (95 mL, 903 mmol, 1.2 equiv) at such a rate so that the internal temperature is held between 18 °C and 22 °C. Stir for 90 min. Extract the reaction
- 10 mixture with NaHCO_3 (sat., 1 L). Add water (1 L) and DCM (1 L), and filter the resulting suspension through diatomaceous earth. Combine all organic phases, and dry over MgSO_4 . Remove the solids by filtration, and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the resulting material by slurrying with iso-hexane: Et_2O [1:1, 1 L]. Collect the solids by filtration, wash with cold iso-hexanes (500 ml), and dry under
- 15 vacuum at 50 °C to give the title compound as an off-white crystalline powder (164 g). MS (m/z) 301 ($M+1$).

Preparation 10

2-(Difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}pyridine-3-carboxylic acid

- Dissolve ethyl 2-(difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}
- 20 pyridine-3-carboxylate (414 g, 1.38 mol, 1.0 equiv) in 1,4-dioxane (4.97 L). Add water (2.48 L) and lithium hydroxide (125.6 g, 2.96 mol, 2.5 equiv); then stir the resulting mixture for 60 min at room temperature. Concentrate the 1,4-dioxane solution to $\frac{1}{2}$ volume under reduced pressure, and add hydrochloric acid (5 N, 1.16 L, 5.79 mol, 4.2 equiv) slowly to maintain temperature at less than 20 °C until the pH is 2. Collect the
- 25 solids by filtration; air dry for 18 hours; and then in a vacuum oven at 40 °C for 18 hours to give a white solid, (355.4 g, 94.7% yield). MS (m/z) 303 ($M+1$).

Alternate Preparation 10

- Add ethyl 5-(aminomethyl)-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate dihydrochloride (0.5003 kg, 1.649 mol), anhydrous toluene, (3.0277 kg), and
- 30 triethylamine (0.8347 kg, 8.24 mol) to a 15-L reactor under nitrogen. Cool the reaction to 5 °C. Add a solution of isobutyryl chloride (0.2110 kg, 1.98 mol) in anhydrous toluene, (0.4352 kg) drop wise over 6 min while maintaining the temperature at 0-15 °C. Warm

the resulting slurry to 20 °C, and continue stirring for 1.25 h. Add lithium hydroxide solution (prepared by using LiOH, monohydrate (0.3561 kg) and water (2.5377 kg) to the reaction slurry over 20 minutes. Stir the mixture at 15-25 °C overnight (18.8 hours). Separate the layers, and wash the aqueous layer with anhydrous toluene (1.0796 kg).

- 5 Separate the layers, and acidify the aqueous phase to pH = 3.5-4.5 with 6 N HCl (0.5521 kg made from 12 N HCl and water). Stir the slurry at 15-25 °C for 1.6 hours. Isolate the solids by filtration. Rinse the reactor with the filtrate twice, and then wash the solids with water (1.0 kg) and anhydrous toluene (0.867 kg). Dry the wet solids under reduced pressure at 70 °C, for 65.2 hours to give the title compound (0.3146 kg, 70% yield). ¹H-
- 10 NMR (400 MHz, d₆DMSO) δ 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.51 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

Preparation 11

2-Bromo-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one

- 15 Add 4-Trifluoromethyl propiophenone (100 g, 0.494 mol) to glacial acetic acid (200 mL) at 20 to 25 °C. Add bromine (79 g, 0.494 mol) in glacial acetic acid (200 mL) over 60 minutes. Stir the reaction mixture for 1 to 1.5 hours. Quench the reaction in 1.2 L of chilled water (0 to 5°) and stir the mixture for 3 hours at the same temperature. Filter the slurry; washed solids with water (1 L) at 10 to 15 °C; and dry the solids under vacuum
- 20 at 25 to 30 °C for 15 hours to give the title compound (128.1 g, 92.1% yield). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.20-8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80-7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.82-5.89 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.79-1.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Preparation 12

2-Methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidine

- 25 In a thermally controlled reactor, stir a mixture of 2-bromo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-one (500 g, 1.78 mol, 1 equiv), IPA (5 L), 2-aminopyrimidine (205 g, 2.13 mol, 1.2 equiv), and sodium bicarbonate (298.8 g, 3.55 mol, 2 equiv) at 80 °C for 18 hours. Cool the suspension, and concentrate in vacuo. Dilute the resulting mixture in DCM (5 L), and wash with brine (2 L). Re-extract the
- 30 brine wash with DCM (2.5 L); combine all the organic phases; and dry over MgSO₄; filter; and collect the filtrate. Concentrate the filtrate to dryness under reduced pressure, and slurry the resulting red gum in Et₂O (1.5 L). Collect the resulting solid by filtrate,

and air dry for 45 min to give the title compound as a fine, off white solid (108 g, 22% yield). MS (m/z) 278 (M+1).

Alternate Procedure A: Preparation 12

2-Methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidine

5 Dissolve 2-bromo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-one (7.120 g, 25.332 mmol) and 2-aminopyrimidine (5.464 g, 55.729 mmol) in EtOH (40.0 mL). Heat the mixture to reflux, and stir for 24 hours. Concentrate in vacuo. Dissolve the residue in EtOAc (750 mL); and wash sequentially with saturated aqueous Na₂S₂O₃ (250 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (250 mL), and saturated NaCl (350 mL). Crystallize the
10 orange residue from heptanes/EtOAc to give the title product as a white solid (3.29 g, 46.85% yield). ¹H NMR (399.83 MHz, d₆-DMSO) δ 8.84 (dd, J= 1.9, 7.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J= 2.0, 4.2 Hz, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.10 (dd, J= 4.1, 6.9 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).

Alternate Procedure B Preparation 12

2-Methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidine

15 Add 2-bromo-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (100 g, 0.356 mol), 2-aminopyrimidine (33.85 g, 0.356 mol), and sodium bicarbonate (59.8 g, 0.811 mol) to toluene (500 mL) at 25 to 30 °C. Heat the mixture to 90 to 100 °C and stir for 24 hours. Thereafter cool the mixture to 40 to 45 °C, and distill the title compound under reduced
20 pressure. Cool the distillate to 25 to 30 °C; add water (1 L); and stir the mixture 4 hours. Filter the mixture collecting the solid, and then wash the solid with a 10% solution of MTBE (200 mL) in hexane. Dry the solid under vacuum at 45 to 50 °C for 12 hours to give the title compound (35.4 g, 35%yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (q, 1H), 8.24-8.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.00-8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72-7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
25 6.92-6.96 dd, J = 3.9 Hz and 4.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H).

Preparation 13

4-Methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-amine

Stir a mixture of 2-methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidine (180 g, 649.2 mmol, 1 equiv) in EtOH (1.4 L) and hydroxylamine (159 ml, 2.596 mol, 4
30 equiv) at an internal temperature of 82 °C for 48 hours. Cool the mixture, and concentrate to dryness. Dilute the residue with DCM (1.5 L), and wash sequentially with water (2 × 500 ml) and brine (500 ml). Dry the organic phase over MgSO₄; filter; collect

the filtrate and; and remove the solvent in vacuo to give a yellow gum. Purify the resulting material by flash chromatography on silica gel (2 kg), eluting with a gradient of 4:1:0.02 DCM/MeOH/NH₃ to obtain the title compound as a yellow foam (95% yield). MS (m/z) 242 (M+1).

- 5 Prepare the following compounds in Table 1 essentially by the method of Preparation 13 with the appropriate imidazo-pyrimidine.

Table 1

Prep.	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
14	5-[6-(Trifluoromethyl)-3-pyridyl]-1H-imidazol-2-amine	¹ H NMR (399.83 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.68-10.66 (m, 1H), 8.96-8.96 (m, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.73 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 5.48-5.46 (m, 2H).
15	4-Methyl-5-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]-1H-imidazol-2-amine	¹ H NMR (399.83 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.85 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (dd, J= 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 5.65-5.63 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).
16	5-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-amine	¹ H NMR (399.83 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.52-10.49 (m, 1H), 7.76-7.75 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 5.33-5.30 (m, 2H).
17	5-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.60-7.54 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.09-6.81 (m, 1H), 5.50-5.47 (m, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS: 224 (M+1)
18	5-(4-Fluorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	¹ H NMR (399.83 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.51-10.50 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.18 (s, 3H).
19	4-Methyl-5-(<i>p</i> -tolyl)-1H-imidazol-2-amine	¹ H NMR (399.83 MHz, CDCl ₃) δ 7.59 (d, J= 2.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 6.33 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H).

Preparation 20

- 10 3-Bromo-4-(dibromomethyl)benzonitrile

Heat a mixture of 3-bromo-4-methylbenzonitrile (25.0 g, 127.5 mmol, 1.0 equiv) and *n*-bromosuccinimide (NBS) (5.53 g, 306.1 mmol, 2.4 equiv) in carbon tetrachloride

(200 mL) to 95 °C for two days. Cool the resulting suspension, and remove the solids by filtration. Concentrate the filtrate under reduced pressure, and purify the resulting crude material by chromatography on silica gel eluting with a gradient of 2–5% THF/hexanes to furnish the title compound (37.09 g, 82% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, 5 1H, J = 8.2 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 8.2, 1.3 Hz), 6.99 (s, 1H).

Preparation 21

3-Bromo-4-(difluoromethyl)benzonitrile

Add silver tetrafluoroborate (26.69 g, 135.7 mmol, 2.5 equiv) to a solution of 3-bromo-4-(difluoromethyl)benzonitrile (19.2 g, 54.3 mmol, 1.0 equiv) in DCM (200 mL) 10 under a nitrogen atmosphere, and stir overnight at room temperature. Remove the solids by filtration; concentrate the filtrate under reduced pressure; and subject the resulting crude material to silica gel chromatography eluting with a gradient of 2–5% THF/hexanes to furnish the title compound (9.0 g, 71% yield). ES/MS (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br) 231/233 (M).

Preparation 22

Methyl 5-cyano-2-(difluoromethyl)benzoate

Purge a mixture of 3-bromo-4-(difluoromethyl)benzonitrile (8.87 g, 38.2 mmol, 1.0 equiv), triethylamine (16.0 mL, 114.7 mmol, 3.0 equiv), MeOH (70 mL), and DMF (120 mL) with nitrogen; then treat the mixture with palladium(II) acetate (867 mg, 3.82 mmol, 0.1 equiv) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (1.61 g, 3.82 mmol, 0.1 equiv). 20 Stir the mixture under 138 kPag of carbon monoxide at room temperature for two days and then 80 °C for one day. Cool the mixture to room temperature, and dilute with Et₂O (300 mL). Wash the mixture with water and saturated sodium chloride, and separate the organic layer. Dry the organic layer over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate under reduced pressure. Subject the resulting crude material to silica gel 25 chromatography eluting with a gradient of 10–15% THF/hexanes gradient to give the title compound (6.19 g, 77% yield). ES/MS (m/z) 211 (M).

Preparation 23

Methyl 5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzoate

Dissolve 5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzoic acid (10 g, 0.044 mol) in MeOH 30 (150 mL). Add thionyl chloride (50 g, 0.421 mol) slowly. Heat the resulting mixture to 70 °C, and stir for 12 hours. Concentrate the mixture under reduced pressure. Pour the residue into water (100 mL), and extract the aqueous with EtOAc (2 × 200 mL). Dry the

combined organics over sodium sulfate, and concentrate under reduced pressure to give the title compound (11.5 g, 96.5%) as an oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

5

Preparation 24

Methyl 5-cyano-2-(trifluoromethyl)benzoate

Dissolve methyl 5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzoate (500 mg, 2.1 mmol), zinc (II) cyanide (197 mg, 1.68 mmol), zinc (55 mg, 0.84 mmol), di-palladium (II) tris(dibenzylideneacetone) (192 mg, 0.21 mmol), and diphenylphosphino ferrocene (233 mg, 0.42 mmol) in dimethylacetamide (20 mL). Heat the reaction mixture to 85 °C, and stir for 12 hours. Pour the resulting mixture into water, and extract with EtOAc (2 × 100 mL). Dry the combined organics over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the residue by silica gel chromatography eluting with 50:1 petroleum ether:EtOAc to give the title compound (320 mg, 66.5% yield) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

10

15

Preparation 25

Methyl 5-(aminomethyl)-2-(difluoromethyl)benzoate hydrochloride

Purge a mixture of methyl 5-cyano-2-(difluoromethyl)benzoate (9.37 g, 44.4 mmol, 1.0 equiv), palladium (10% on carbon, 3.00 g, 2.82 mmol, 0.064 equiv), and MeOH (50 mL) with nitrogen; then add hydrochloric acid (37 wt% aqueous, 8.0 mL, 105.6 mmol, 2.38 equiv); and stir the resulting suspension under 275 kPag of hydrogen at room temperature overnight. Remove the solids by filtration; concentrate the filtrate under reduced pressure; and dry the resulting material in a 40 °C vacuum oven overnight to give the title compound as a light brown solid (7.01 g, 83% yield). ES/MS (m/z) 216 (M+1).

20

25

Preparation 26

Methyl 5-(aminomethyl)-2-(trifluoromethyl)benzoate hydrochloride

Prepare essentially by the method of Preparation 25 with the appropriate nitrile. ES/MS m/z 234 (M+1-Cl).

30

Preparation 27

2-(Difluoromethyl)-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]benzoic acid

Add isobutyryl chloride (0.571 mL, 5.42 mmol, 1.05 equiv) to a mixture of methyl 5-(aminomethyl)-2-(difluoromethyl)benzoate hydrochloride (1.30 g, 5.17 mmol, 1.0 equiv) and triethylamine (1.51 mL, 10.85 mmol, 2.1 equiv) in DCM (50 mL) at room temperature and stir the mixture for one hour. Dilute the mixture with DCM; wash with
5 water; then with a saturated sodium chloride aqueous solution. Separate the organic layer; dry over sodium sulfate; filter; and concentrate the filtrate under reduced pressure. Dissolve the resulting crude material in 1,4-dioxane (10 mL), and add sodium hydroxide (5 N, 2 mL, 10 mmol, 1.93 equiv). Stir the resulting suspension at 40 °C overnight. Concentrate the mixture under reduced pressure, and treat the resulting residue with 1 N
10 aqueous hydrochloric acid until the pH reaches 3. Extract the resulting suspension with EtOAc (2 × 30 mL). Wash the combined organic layers with a saturated sodium chloride aqueous solution (50 mL); dry over sodium sulfate; filter; and concentrate the filtrate under reduced pressure to give the title compound as a white solid (1.32 g, 94% yield). ES/MS (m/z) 272 (M+1).

15 Preparation 28

Ethyl 2-(difluoromethyl)-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxylate
Treat a mixture of ethyl 5-(aminomethyl)-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate dihydrochloride (18.9 g, 62.3 mmol, 1.0 equiv), DCM (300 mL), and *N,N*-diisopropylethylamine (49.4 mL, 283.5 mmol, 4.54 equiv) with isobutyryl chloride (8.95
20 mL, 85.05 mmol, 1.36 equiv). Stir the resulting suspension at room temperature for 90 minutes; pour the mixture into a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (50 mL); and extract with DCM (3 × 20 mL). Combine the organic extracts; dry over MgSO₄; remove the solids by filtration; and concentrate the filtrate under reduced pressure to give a yellow semi-solid. Triturate the material with 1:1 Et₂O:isohexane (100 mL), and filter
25 to isolate the title compound as a white solid (17.5 g, 93.6% yield). ES/MS (m/z) 301 (M+1).

Alternate Preparation 28

Ethyl 2-(difluoromethyl)-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxylate
Cool a mixture of ethyl 5-(aminomethyl)-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate dihydrochloride (29.8 g, 111.8 mmol, 1.0 equiv), DCM (510 mL), and
30 triethylamine (59.2 mL, 424.6 mmol, 3.8 equiv) to 0 °C, then add a solution of isobutyryl chloride (15.3 mL, 145.3 mmol, 1.3 equiv) in DCM (23 mL) drop wise over 20 min. Stir

- overnight while allowing the mixture to warm to room temperature. Remove the solid precipitate by filtration, and rinse the filter with EtOAc (500 mL). Concentrate the filtrate under reduced pressure; filter the concentrate to remove the solids; and rinse the solids with EtOAc. Concentrate the filtrate under reduced pressure to give a yellow oil. Subject
- 5 this crude material to silica gel chromatography eluting with a gradient of 40–90% EtOAc/hexanes gradient, to give the title compound as a light yellow crystalline solid (25.8 g, 77% yield). ES/MS (m/z) 301 (M+1).

- Prepare the following compounds in Table 2 essentially by the method of
- 10 Preparation 28 with the appropriate ammonium salt or primary amine.

Table 2

Prep.	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
29	Methyl 5-(acetamidomethyl)-2-(difluoromethyl)benzoate	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.46-8.43 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.61-7.32 (m, 2H), 4.30 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).
30	Methyl 2-(difluoromethyl)-5-[(propanoylamino)methyl]benzoate	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.37 (dt, J= 6.0, 5.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.60-7.32 (m, 2H), 4.31 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.13 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 1.00 (t, J= 7.6 Hz, 3H).
31	Methyl 2-(difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]benzoate	¹ H NMR (400.13 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.63-7.36 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.50 (d, J= 5.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.25 (s, 10H).

32	Methyl 2-chloro-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]benzoate	270/272 (M+1 $\text{Cl}^{35}/\text{Cl}^{37}$)
33	Methyl 5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]-2-(trifluoromethyl)benzoate	^1H NMR (399.80 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.20-8.17 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 0.7, 8.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
34	Ethyl 2-(difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxylate	^1H NMR (300.11 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.60-7.24 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 4H), 1.35-1.26 (m, 3H), 1.13 (s, 9H).

Preparation 35

Ethyl 5-[(*tert*-butoxycarbonylamino)methyl]-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate

- Combine ethyl 5-(aminomethyl)-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylate hydrochloride (17.849 mmol, 4.760 g), THF (180 mL) and *tert*-butoxycarbonyl *tert*-butyl carbonate (21.419 mmol, 4.675 mL). Stir the mixture at room temperature for about 10 minutes. Add triethylamine (5.225 mL, 37.484 mmol), and stir at room temperature 16 hours. Remove the solids by vacuum filtration, and rinse with EtOAc. Concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the resulting yellow oil by silica gel chromatography (220 g RediSep® silica gel column) eluting with a gradient of 5-45% EtOAc gradient in hexane to give the title compound (3.62 g, 68% yield) as a light yellow crystalline solid. ^1H NMR (399.80 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.56-7.24 (m, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.24-4.21 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (m/z) 331 (M+1).

15

Preparation 36

2-(Difluoromethyl)-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxylic acid

- Stir a mixture of ethyl 2-(difluoromethyl)-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxylate (19.0 g, 63.3 mmol, 1.0 equiv), 1,4-dioxane (244 mL), water (125 mL), and lithium hydroxide (5.71 g, 136 mmol, 2.15 equiv) at room temperature for 1 h. Acidify the mixture to pH = 2 with aqueous hydrochloric acid (5 N, 53.1 mL, 266 mmol, 4.2 equiv). Remove the organic solvent under reduced pressure; dilute the resulting suspension with water (500 mL); and filter. Collect the resulting white solid; wash the white solid with water (2 × 150 mL); and air-dry for 18 h to give the title compound as a fine white solid (18.0 g, 92% yield). ES/MS (m/z) 273 (M+1).

- 10 Prepare the following compounds in Table 3 essentially by the method of Preparation 36 with the appropriate ester.

Table 3

Prep.	Base	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
37	LiOH	2-(Difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxylic acid	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.68 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.21 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 8.13-8.13 (m, 1H), 7.60-7.33 (m, 1H), 4.34 (d, J= 5.8 Hz, 2H), 1.10 (s, 9H).
38	LiOH	5-[(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)methyl]-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.40 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 8.12-7.84 (m, 2H), 7.50 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 4.14-4.11 (d, J= 6.1 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H).
39	LiOH	2-chloro-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]benzoic acid	256 (M+1)
40	LiOH	5-(Acetamidomethyl)-2-(difluoromethyl)benzoic acid	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 13.51-13.47 (m, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7.39 (m, 3H), 4.30 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H).

Prep.	Base	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
41	LiOH	2-(Difluoromethyl)-5-[(propanoylamino)methyl]benzoic acid	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 13.63-13.60 (m, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7.39 (m, 3H), 4.30 (d, J= 6.1 Hz, 2H), 2.13 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 0.99 (t, J= 7.6 Hz, 3H).
42	LiOH	2-(Difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]benzoic acid	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 13.46 (s, 1H), 8.16 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71-7.40 (m, 3H), 4.30 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 1.11 (s, 9H).
43	sodium hydroxide	5-[(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)methyl]-2-(difluoromethyl)benzoic acid	300 (M-1)
44	sodium hydroxide	5-[(2-Methylpropanoylamino)methyl]-2-(trifluoromethyl)benzoic acid	¹ H NMR (400.43 MHz, d ₆ -DMSO) δ 13.66-13.63 (s, 1H), 8.38-8.35 (m, 1H), 7.74 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (dd, J= 0.8, 8.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J= 5.9 Hz, 2H), 2.42-2.36 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 0.99 (d, J= 6.8 Hz, 6H).

Preparation 45

5-Bromo-2-(difluoromethyl)pyridine

Dissolve 5-bromopyridine-2-carboxaldehyde (10.0g, 53.76 mmol) in DCM (200 mL). Add bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride (39 g, 134.4 mmol) slowly. Heat the resulting solution to 45 °C and stir for 16 hours. Pour the reaction slowly into ice water (50 mL). Adjust the pH of the solution to 7 with a saturated NaHCO₃ aqueous solution. Extract the aqueous solution with DCM (3 × 20 mL). Dry the combined organic extracts over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography eluting with a 4:1 ratio of petroleum ether to EtOAc to give the title compound (8.5 g, 74% yield) as a

yellow liquid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.44-6.80 (t, J=54.9 Hz, 1H).

Preparation 46

6-(Difluoromethyl)-N-methoxy-N-methyl-pyridine-3-carboxamide

- 5 Combine 5-bromo-2-(difluoromethyl)pyridine (5.00 g, 24.03 mmol), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (3.52 g, 36.09 mmol), palladium(II) acetate (0.162 g, 0.722 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (0.695 g, 1.201 mmol), and potassium phosphate (tribasic) (15.3 g, 72.07 mmol) in *m*-xylene (50 mL). Purge the reaction vessel with carbon monoxide gas. Heat the solution to 100 °C, and stir
- 10 under an atmosphere of carbon monoxide for 16 hours. Safely purge the vessel in a well-ventilated area with nitrogen until it is free of carbon monoxide. Add water (200 mL) to quench the reaction. Adjust the pH of the mixture to 7 with a saturated sodium bicarbonate aqueous solution. Extract the mixture with EtOAc. Dry the combined organic extracts over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate
- 15 under reduced pressure. Purify the resulting residue by silica gel chromatography eluting with a 2:1 ratio of petroleum ether to EtOAc to give the title compound (2.5 g, 48% yield) as a clear oil. LCMS (m/z) 216 (M+1).

Preparation 47

Methyl 4-(difluoromethyl)benzoate

- 20 Dissolve *p*-carbomethoxybenzaldehyde (3.103 g, 18.713 mmol) in DCM (50 mL). Add bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride (9.079 mL, 46.783 mmol), and stir 16 hours. Slowly pour the reaction mixture into a saturated aqueous NaHCO₃ aqueous solution (300 mL). Stir until gas evolution is complete (about 2 hours). Extract with DCM (2 × 100 mL). Dry the organic extracts over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and
- 25 concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify by silica gel chromatography (Analogix® 80 g @ 55 mL/min) eluting with a gradient of hexanes to 20% ethyl acetate/hexanes over 30 minutes to give the title compound as a white solid (2.863 g, 82% yield). ¹H NMR (400.15 MHz, d₆-DMSO) δ 8.08-8.06 (m, 2H), 7.70 (ddd, J= 8.7, 1.1, 0.6 Hz, 2H), 7.26-6.98 (t, J=55.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

30

Preparation 48

4-(Difluoromethyl)benzoic acid

Dissolve methyl 4-(difluoromethyl)benzoate (2.855 g, 15.336 mmol) in MeOH (30 mL). Add potassium hydroxide (8.41 mL 2 equivalents, 30.7 mmol), and stir the mixture for 16 hours. Concentrate the reaction mixture under reduced pressure, and add EtOAc (100 mL) and 1 N HCl (50 mL). Stir for 30 minutes. Separate the layers. Dry the organics over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure to give the titled compound as a white solid (2.541 g, 96% yield). ¹H NMR (399.83 MHz, d₆-DMSO) δ 13.29-13.28 (m, 1H), 8.04 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.24-6.97 (t, J=55.6, 1H).

Preparation 49

10 N-Methoxy-N-methyl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide

Dissolve 6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid (0.949 g, 4.767 mmol) in DMF (10 mL) and add N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (0.590 g, 5.959 mmol), and DIPEA (1.67 mL, 9.534 mmol), followed by BOP (2.259 g, 5.005 mmol). Stir the resulting mixture for about 60 hours. Pour reaction mixture into water (200 mL). Extract with EtOAc (4 × 75 mL). Wash the combined organic extracts with a saturated sodium chloride aqueous solution (5 × 75 mL). Dry the organic extracts over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure. Dissolve the residue in EtOAc (100 mL). Sequentially wash the residue in EtOAc with a saturated NaHCO₃ aqueous solution (50 mL) to remove any residual acid starting material, followed by water (2 × 50 mL), and then a saturated sodium chloride aqueous solution (2 × 50 mL). Dry the organic layer over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure to give the title compound as a clear liquid (1.04 g, 93% yield). ¹H NMR (400.43 MHz, d₆-DMSO) δ 8.90 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 7.96 (dd, J= 0.7, 8.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).

25 Prepare the following compounds in Table 4 essentially by the method of Preparation 49 with the appropriate acid.

Table 4

Prep.	Coupling Agent	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
50	EDCI/HOBT	2,3-Dichloro-N-methoxy-N-methyl-benzamide	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.72-7.66 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).
51	EDCI/HOBT	2-Chloro-N-methoxy-N,3-dimethyl-	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.41-7.36 (m, 1H), 7.27 (td, J=

Prep.	Coupling Agent	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
		benzamide	7.4, 2.8 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J= 7.6, 1.8, 0.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 3H), 2.33 (s, 3H).
52	BOP	4-(Difluoromethyl)-N-methoxy-N-methylbenzamide	¹ H NMR (400.15 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.69 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.22-6.94 (t, J=55.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.25 (s, 3H).

Preparation 53

1-[6-(Trifluoromethyl)-3-pyridyl]ethanone

Dissolve N-methoxy-N-methyl-6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxamide (0.685 g, 2.92 mmol) in THF (20 mL). Add methylmagnesium bromide (3.0 M in EtO₂, 1.950 mL, 5.850 mmol). Stir the mixture for 16 hours. Pour the reaction mixture into a saturated NaHCO₃ aqueous solution (20 mL). Extract with EtOAc (3 × 20 mL). Wash the combined organic extracts with water (30 mL) and saturated sodium chloride (2 × 30 mL). Dry the organic extracts over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure to give the title compound (0.545 g, 98%) as a light yellow solid. ¹H NMR (400.43 MHz, d₆-DMSO) δ 9.21-9.21 (m, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.03 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

Prepare the following compounds in Table 5 essentially by the method of Preparation 53 with the appropriate Weinreb Amide using ethyl magnesium bromide instead of methylmagnesium bromide.

Table 5

Prep.	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
54	1-(2,3-Dichlorophenyl)propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.72 (dd, J= 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J= 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 2.88 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 1.04 (t, J= 7.2 Hz, 3H).
55	1-(2-Chloro-3-methylphenyl)propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.44-7.42 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 2.85 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.04 (t, J= 7.2 Hz, 3H).
56	1-[6-(Difluoromethyl)-3-pyridyl]propan-1-one	186 (M+1)

Preparation 57

1-[6-(Trifluoromethyl)-3-pyridyl]propan-1-ol

Dissolve 6-trifluoromethyl-pyridine-3-carboxaldehyde (3.526 g, 20.136 mmol) in THF (50 mL). Add ethylmagnesium bromide (3.0 M in Et₂O, 7.38 mL, 22.1 mmol) quickly. Stir 30 minutes. Pour the reaction mixture into a saturated NaHCO₃ aqueous solution (100 mL). Extract with EtOAc (3 × 50 mL). Wash the combined organic extracts with a saturated NaCl aqueous solution (75 mL). Dry the organic extracts over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography (Analogix® 40g @ 40 mL/min) eluting with a gradient of EtOAc/hexanes (5 % to 50%) over 30 minutes to give the title compound (2.01 g, 49% yield) as a yellow oil. ¹H NMR (400.43 MHz, d₆-DMSO) δ 8.66 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J= 1.9, 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 4.60 (q, J= 5.8 Hz, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H), 0.79 (t, J= 7.4 Hz, 3H).

Preparation 58

1-[6-(Trifluoromethyl)-3-pyridyl]propan-1-one

Dissolve 1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]propan-1-ol (2.010 g, 9.796 mmol) in DCM (40 mL). Add 3,3,3-Triacetoxy-3-iodophthalide (4.712 g, 10.776 mmol), and stir for 16 hours. Dilute with DCM (100 mL). Wash with 0.5 N NaOH (100 mL). Dry the organic extracts over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure to give the title compound (1.910 g, 96% yield) as a white solid. ¹H NMR (400.43 MHz, d₆-DMSO) δ 9.21 (dd, J= 0.5, 1.4 Hz, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.03 (dd, J= 0.7, 8.1 Hz, 1H), 3.12 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 1.05 (t, J= 7.1 Hz, 3H).

Preparation 59

1-[4-(Difluoromethyl)phenyl]ethanone

Dissolve 4-acetylbenzaldehyde (1.270 mL, 8.956 mmol) in DCM (20 mL). Add (3.963 g, 17.913 mmol), and stir for 5 days. Pour the reaction mixture slowly into a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (250 mL). Stir the mixture until the gas evolution is complete (~2 hours). Extract with DCM (2 × 100 mL). Dry the organic extracts over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography (Analogix® 40 g @ 40 mL/min) eluting with a gradient of hexanes to 20% EtOAc/hexanes over 30 minutes to give the

title compound as a clear oil (0.714 g, 47% yield). ^1H NMR (399.83 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25-6.97 (t, J =55.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

Preparation 60

5 1-[2-Methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-one

Cool a solution of 1-bromo-2-methyl-4-(trifluoromethyl)benzene (2.00 g, 8.367 mmol) and THF (17 mL) to -71°C , and then add *n*-butyl lithium (2.5 M in hexanes, 9.204 mmol, 3.681 mL) over 5 minutes. Stir the mixture for 15 minutes at -71°C . Add *N*-methoxy-*N*-methylpropanamide (0.980 g, 8.367 mmol) to the mixture drop-wise over 3-4 minutes keeping temperature below -65°C . Continue to stir the solution at -71°C for 15-20 minutes; then warm the solution to room temperature. Stir at room temperature for 40 minutes. Quench the reaction with a saturated ammonium chloride aqueous solution. Extract the aqueous layer with Et_2O . Wash the combined organic extracts with water and brine. Dry the mixture over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography (40 g RediSep® column) eluting with a gradient of 0-40% DCM/pentane to give the title compound as a colorless oil (1.490 g, 82% yield). ^1H NMR (399.80 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 2.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20 Prepare the following compounds in Table 6 essentially by the method of Preparation 60 with the appropriate aryl bromide.

Table 6

Prep.	Name	ES/MS (m/z) or ^1H NMR
61	1-(3-Fluoro-4-methylphenyl)propan-1-one	^1H NMR (399.80 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.68 (dd, J = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.5, 10.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
62	1-(4-Fluoro-3-methylphenyl)propan-1-one	^1H NMR (399.80 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.89 (ddd, J = 7.6, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 2.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
63	1-(2-Fluoro-3-methylphenyl)propan-1-one	^1H NMR (399.80 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.60-7.57 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.17 (t, J =

Prep.	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
		7.6 Hz, 1H), 2.94 (qd, J= 7.2, 2.8 Hz, 2H), 2.25 (d, J= 2.4 Hz, 3H), 1.04 (td, J= 7.1, 0.6 Hz, 3H).

Preparation 64

2-Bromo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-one

- Dissolve *p*-trifluoromethylpropiophenone (5.130 g, 25.120 mmol) in hydrogen
 5 bromide (30.00 mL) and acetic acid (20 mL). Add bromine (1.23 mL, 23.864 mmol) in
 acetic acid (25 mL) drop-wise over 30 minutes. Stir the reaction mixture for 48 hours,
 and dilute the reaction mixture with water (1 L) and EtOAc (250 mL). Add solid sodium
 carbonate portion-wise to adjust the pH to ~7 allowing the gas evolution to cease between
 additions. Extract the resulting mixture with EtOAc (2 × 250 mL). Dry the organic
 10 extracts over Na₂SO₄. Filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under
 reduced pressure to give the title compound as a clear oil (7.140 g, 100% crude yield). ¹H
 NMR (399.83 MHz, d₆-DMSO) δ 8.20 (dd, J= 0.7, 8.8 Hz, 2H), 7.92-7.90 (m, 2H), 5.85
 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 1.78 (d, J= 6.5 Hz, 3H).

Prepare the following compounds in Table 7 essentially by the method of

- 15 Preparation 64 with the appropriate ketone.

Table 7

Prep.	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
65	2-Bromo-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]ethanone	¹ H NMR (400.43 MHz, d ₆ -DMSO) 9.25 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J= 2.1, 8.1 Hz, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 5.03 (s, 2H).
66	2-Bromo-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]propan-1-one	¹ H NMR (399.83 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9.31 (dd, J= 0.8, 1.4 Hz, 1H), 8.64-8.62 (m, 1H), 8.10 (dd, J= 0.7, 8.2 Hz, 1H), 5.88 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 1.80 (d, J= 6.5 Hz, 3H).
67	2-Bromo-1-[4-(difluoromethyl)phenyl]ethanone	¹ H NMR (399.83 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.12 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.27-6.99 (m, 1H), 4.98 (s, 2H).
68	2-Bromo-1-[4-(difluoromethyl)phenyl]propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.14 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.25-6.97 (m, 1H), 5.82 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 1.77 (d, J= 6.5 Hz, 3H).

Prep.	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
69	2-Bromo-1-[6-(difluoromethyl)-3-pyridyl]propan-1-one	264/266 (M+1 Br ⁷⁹ /Br ⁸¹)

Alternate Preparation 70

2-Bromo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-one

Add *p*-trifluoromethylpropiophenone (75 g, 360 mmol, 1.0 equiv) to acetic acid (375 mL). Add bromine (18.1 mL, 352 mmol, 0.98 equiv) in acetic acid (375 mL) in a drop-wise fashion over 45 minutes. After completion of the addition, warm the mixture to an internal temperature of 40 °C, and stir for 90 minutes. Remove the volatile components under reduced pressure, and dissolve the residue in Et₂O (300 mL). Treat with a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (4 × 200 mL) being cautious of vigorous gas evolution. Separate the organic phase, and dry over MgSO₄. Remove the solids by filtration; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure to give the title compound as a colorless oil which solidifies on standing (93 g, 92.0% yield). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.27 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Preparation 71

2-Bromo-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-one

Add 1-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-one (0.805g, 3.723 mmol), N-bromosuccinimide (0.662 g, 3.723 mmol), SCX-2® (1 mmol/g; 0.298 g, 0.298 mmol), and Et₂O (11 mL) to a screw cap vial equipped with a stir bar. Stir the reaction at room temperature for 2 hours. Add N-bromosuccinimide (0.663 g, 3.723 mmol) and continue stirring at room temperature for 2 hours. Add more N-bromosuccinimide (0.663 g, 3.723 mmol), and continue stirring at room temperature for an additional 2 hours. Filter the reaction, and wash the solids with ample Et₂O. Collect the filtrate, and concentrate the filtrate under reduced pressure. Place the resulting mixture in a freezer overnight. Purify the resulting material by flash chromatography (120 RediSep® silica gel column) eluting with a gradient of 0-30% DCM/pentane to give the title compound as a colorless oil (0.820 g, 75% yield). ¹H NMR (399.80 MHz, d₆-DMSO) δ 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 5.64 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Prepare the following compounds in Table 8 essentially by the method of Preparation 71 with the appropriate ketone.

Table 8

Prep.	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
72	2-Bromo-1-(4-fluoro-3-methylphenyl)propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.99-7.97 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 5.78 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 2.27 (d, J= 1.9 Hz, 3H), 1.73 (d, J= 6.5 Hz, 3H).
73	2-Bromo-1-(2-fluoro-3-methylphenyl)propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.71-7.66 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.21 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 5.50 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 2.26 (d, J= 2.3 Hz, 3H), 1.74 (d, J= 6.5 Hz, 3H).
74	2-Bromo-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.78-7.72 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 5.79 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 2.29 (d, J= 1.8 Hz, 3H), 1.73 (d, J= 6.5 Hz, 3H).
75	2-Bromo-1-(2-fluorophenyl)propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.90-7.86 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 5.51-5.46 (m, 1H), 1.74 (d, J= 6.5 Hz, 3H).
76	2-Bromo-1-(3-fluorophenyl)propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.85 (dt, J= 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J= 9.9, 2.6, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (td, J= 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 5.80 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J= 6.4 Hz, 3H).
77	2-Bromo-1-(2,3-difluorophenyl)propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.73-7.70 (m, 2H), 7.34 (td, J= 8.1, 3.2 Hz, 1H), 5.49 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J= 6.5 Hz, 3H).
78	2-Bromo-1-(3,4-difluorophenyl)propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.07 (ddd, J= 11.4, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 5.81 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 1.75 (d, J= 6.4 Hz, 3H).
79	2-Bromo-1-(2,3-dichlorophenyl)propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.76 (dd, J= 1.3, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J= 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 5.51 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 1.72 (d, J= 6.6 Hz, 3H).
80	2-Bromo-1-(3,4-dichlorophenyl)propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.21 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J= 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 8.5 Hz,

Prep.	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
		1H), 5.82 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 1.73 (d, J= 6.5 Hz, 3H).
81	2-Bromo-1-(2-chloro-3-methyl-phenyl)propan-1-one	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.54-7.50 (m, 2H), 7.33 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 5.50 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.75 (d, J= 6.6 Hz, 3H).

Preparation 82

N-[5-[6-(Difluoromethyl)-3-pyridyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]acetamide

Dissolve 2-bromo-1-[6-(difluoromethyl)-3-pyridyl]propan-1-one (0.500 g, 1.89
5 mmol) and acetyl guanidine (0.514 g, 5.68 mmol) in DMF (12 mL). Heat the mixture to 50 °C, and stir for 16 hours. Pour the mixture into water, and extract with EtOAc (3× 20 mL). Dry the combined organic extracts over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash chromatography (silica gel) eluting with a 40:1 ratio of DCM/MeOH to give the title
10 compound as a white solid (0.229 g, 46% yield). LCMS (m/z) 267 (M+1).

Preparation 83

2-Methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidine

Stir a mixture of 2-bromo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-one (500 g, 1.78
mol, 1 equiv), IPA (5 L), 2-aminopyrimidine (205 g, 2.13 mol, 1.2 equiv), and sodium
15 bicarbonate (298.8 g, 3.55 mol, 2 equiv) in a thermally controlled reactor at 80 °C for 18 hours. Cool the suspension, and concentrate in vacuo. Dilute the resulting mixture with DCM (5 L), and the wash with brine (2 L). Re-extract the brine wash with DCM (2.5 L); combine all the organic extracts; dry over MgSO₄; filter; collect the filtrate; and
concentrate the filtrate under reduced pressure to a red gum. Slurry the resulting red gum
20 in Et₂O (1.5 L); filter; and collect the solid. Air dry the solid for 45 min to give the product as a fine off-white solid (108 g, 22% yield). ES/MS (m/z) 278 (M+1).

Alternate Preparation 83

2-Methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidine

Dissolve 2-bromo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-one (7.120 g, 25.332
25 mmol), and 2-aminopyrimidine (5.464 g, 55.729 mmol) in EtOH (40 mL). Heat the mixture to reflux, and stir for 24 hours. Cool to room temperature, and concentrate under

reduced pressure. Dissolve the residue in EtOAc (750 mL). Sequentially wash the organic extracts with a saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aqueous solution (250 mL), a saturated NaHCO_3 aqueous solution (250 mL), and a saturated NaCl aqueous solution (350 mL). Crystallize the orange residue from heptanes/EtOAc. Collect the title compound as a white

- 5 solid (3.290 g, 46.85% yield). ^1H NMR (399.83 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.84 (dd, J = 1.9, 7.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 2.0, 4.2 Hz, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 4.1, 6.9 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H). ES/MS (m/z) 277.99.

Prepare the following compounds in Table 9 essentially by the method of Preparation 83 with the appropriate α -bromo ketone or α -chloro ketone.

10

Table 9

Prep.	Name	ES/MS (m/z) or ^1H NMR
84	3-[6-(Trifluoromethyl)-3-pyridyl]imidazo[1,2-a]pyrimidine	^1H NMR (400.43 MHz, DMSO- d_6): δ 9.34-9.34 (m, 1H), 9.01-8.98 (m, 1H), 8.61-8.56 (m, 3H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H).
85	2-Methyl-3-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]imidazo[1,2-a]pyrimidine	279 (M+1)
86	3-[4-(Difluoromethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidine	^1H NMR (399.83 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.98 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 2.0, 4.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21-6.93 (m, 2H).
87	3-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine	260 (M+1)
88*	3-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine	^1H NMR (399.83 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.80 (dd, J = 2.0, 6.9 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 2.0, 4.1 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 4.1, 6.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).
89*	3-(4-Bromophenyl)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine	^1H NMR (399.83 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.82 (dd, J = 2.0, 6.9 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 1.9, 4.1 Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 4.1, 6.9 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H).

* α -chloro ketone used.

Preparation 90

2-Methyl-3-(*p*-tolyl)imidazo[1,2-a]pyrimidine

Add 3-(4-bromophenyl)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyrimidine (1.00 g, 3.470 mmol) and DMF (17 mL) to a 50 mL screw-cap vial (fitted with stir bar). Degas the solution with nitrogen for 3 min. Add tetramethylstannane (1.91 mL, 13.88 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.36 g, 520.57 μ mol) to the vial, and close the vial. Heat the mixture in an oil bath to 130 °C for 2 hours. Cool the reaction to room temperature, and quench with an excess of water. Extract the mixture with EtOAc. Wash the combined organic extracts with brine. Dry the organic extracts over potassium carbonate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the crude mixture by silica gel chromatography with a gradient of 50-100% hexane/EtOAc to give the title compound as a white solid (0.50 g, 64% yield). LCMS (m/z) 224.2 (M+1). ¹H NMR (399.83 MHz, d₆-DMSO) δ 8.81-8.79 (m, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 7.73 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Preparation 91

5-[6-(Difluoromethyl)-3-pyridyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-amine
Dissolve N-[5-[6-(difluoromethyl)-3-pyridyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]acetamide (0.172 g, 0.65 mmol) in MeOH (5 mL) and water (5 mL). Heat the mixture to 60 °C. Add hydrochloric acid (12 N, 5 mL, 60 mmol). Stir mixture for 2 hours at 60 °C. Concentrate the mixture to a volume of about 10 mL. Adjust the pH of the aqueous solution to 8. Extract the resulting solution with EtOAc (2 $\times$ 20 mL). Dry the combined organic extracts over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil (0.153 g, 100% crude yield). LCMS (m/z) 225 (M+1).

Preparation 92

[4-Methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl]ammonium formate
Suspend 2-methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidine (2.176 g, 7.849 mmol) in EtOH (15.00 mL, 257.646 mmol). Add hydrazine hydrate (4.00 mL, 81.821 mmol). Heat to 125 °C with microwave irradiation. Stir for 30 minutes, and concentrate under reduced pressure. Dissolve the residue in EtOAc (75 mL); wash the organic extracts with water (3 $\times$ 50 mL); and then wash with a saturated NaCl aqueous solution (50 mL). Dry the organic extracts over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate in vacuo. Purify by reverse phase flash chromatography

(Analogix® 150 g @ 40 mL/min) eluting with a gradient of 5-30 % ACN/water over 35 minutes. Material precipitates upon loading sample. Collect the resulting white material from the sample and reflux it MeOH for 15 minutes. Filter the MeOH mixture through diatomaceous earth collect the filtrate, and wash the diatomaceous earth with MeOH. Concentrate the combined filtrates under reduced pressure to give the title compound (1.643 g, 72.9% yield) as a white crystalline solid. ¹H NMR (400.43 MHz, d₆-DMSO) δ 13.14-13.11 (m, 2H), 7.77 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). ES/MS (m/z) 241.99 (parent +1, formate not detected).

Preparation 93

4-Methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-amine; oxalic acid
Add 2-Methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]imidazo[1,2-A]pyrimidine (50 g, 0.180 mol), ACN (500 mL), and hydrazine monohydrate (20.1 g 0.628 mol) together at 25 to 30 °C. Heat the reaction mixture to 78 to 82 °C, and stir for 40 to 48 hours. Monitor the reaction progress by HPLC. When the reaction is complete, cool the mixture to 40 to 45 °C; concentrate to 100 mL of residual volume; and remove residual moisture by azeotrope distillation with toluene (3×250 mL). Cool the reaction mixture to 25 to 30 °C; add DCM (250 mL); then stir the mixture for 15 minutes. Add water (500 mL) to the mixture, and stir for 30 minutes. Separate the layers, and wash the organic layer with water (4×500 mL). Concentrate the organic layer under reduced pressure at 30 to 40 °C to 50 mL of residual volume to give the crude base. Cool this mixture to 25 to 30 °C, and add MeOH (100 mL). Add a solution of oxalic acid dihydrate (45.5 g, 0.500 mol) in MeOH (300 mL) over 60 minutes, and stir the mixture for 2 hours at 25 to 30°C. Cool the slurry to 0 to 5 °C, and stir for one hour. Filter the mixture; wash the solid with MeOH (100 mL); collect solid; and dry the solid under vacuum at 45 to 50 °C for 12 hours to give the title compound (41.0 g, 78% yield). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

Preparation 94

4-Methyl-5-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-amine
Add 2-bromo-1-(2,3-dichlorophenyl)propan-1-one (0.214 g, 0.759 mmol), 2-aminopyrimidine (0.123 g, 1.290 mmol) and ACN (1.5 mL) to a microwave vessel (equipped with a stir bar),. Heat the mixture to 140 °C with microwave irradiation, and stir for 45 minutes. Cool the mixture to room temperature, and add hydrazine (0.23 mL,

- 4.554 mmol). Heat the mixture to 100 °C with microwave irradiation while stirring for 30 minutes. Dilute the reaction with water, and extract the aqueous mixture with EtOAc. Wash the organic extracts with water; collect extracts; and dry the extracts over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the material on an SCX-2® column (10 g) with DCM. Rinse the column with DCM, 40% MeOH in DCM, 80% MeOH in DCM then elute the product with 50% DCM / 7 M ammonia in MeOH. Concentrate the ammonia fraction under reduced pressure. Purify the residue by radial chromatography on a 2 mm silica gel plate eluting with a gradient of 75%-100% EtOAc/hexane, then gradient of 1-4% 7 M NH₃ in MeOH in EtOAc to give the title compound as a light beige foam (0.042 g, 23% yield). ¹H NMR (399.80 MHz, d₆-DMSO) δ 10.50-10.48 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 1.89 (s, 3H).

Prepare the following compounds in Table 10 essentially by the method of Preparation 94 using the appropriate α-bromo ketone.

Table 10

Prep.	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
95	5-(4-Chlorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	
96	5-(3-Chlorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	208/210 (M+1 Cl ³⁵ /Cl ³⁷)
97	5-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	206 (M+1)
98	4-Methyl-5-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-amine	256 (M+1)
100	5-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	260 (M+1)
101	5-(3-Fluorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	192 (M+1)
102	5-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	222/224 (M+1 Cl ³⁵ /Cl ³⁷)
103	5-(2,3-Difluorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	210 (M+1)
104	5-(3,4-Difluorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	210 (M+1)
105	5-(3,4-Dichlorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	241/242/243/244 [(M+1 (2Cl ³⁵ /Cl ³⁷))]

Prep.	Name	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
106	5-(2-Fluoro-3-methyl-phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	205 (M+1)
107	5-(2-Chloro-3-methyl-phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	222/224 (M+1 Cl ³⁵ /Cl ³⁷)
108	5-(2-Fluorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-amine	192 (M+1)

Preparation 109

tert-Butyl N-[[6-(difluoromethyl)-5-[[4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl]carbamoyl]-3-pyridyl]methyl]carbamate

- 5 Dissolve [4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl]ammonium formate (0.205 g, 0.714 mmol) and 5-[(*tert*-butoxycarbonylamino)methyl]-2-(difluoromethyl)pyridine-3-carboxylic acid (0.283 g, 0.749 mmol) in DCM (5 mL). Add DIPEA (0.50 mL, 2.855 mmol) followed by BOP (0.350 g, 0.792 mmol). Heat the mixture to 60 °C, and stir 16 hours. Add benzotriazol-1-yloxy-
- 10 tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (0.150 g, 0.339 mmol). Stir the mixture for 2 hours. Pour the reaction mixture into water (15 mL). Extract with EtOAc (3 × 15 mL, and sequentially wash the combined organics with a saturated sodium chloride aqueous solution (4 × 15 mL) and a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (15 mL). Dry the organic extracts over sodium sulfate; filter; collect the filtrate;
- 15 and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the residue by reverse phase flash chromatography (Analogix® 55g @ 40 mL/min) eluting with a gradient of 5-75% ACN/water over 30 minutes. Concentrate the appropriate fractions under reduced pressure until only water remains and the product is a suspended solid. Add a saturated NaHCO₃ aqueous solution (50 mL), and extract with EtOAc (2 × 30 mL) to give the title
- 20 compound (0.212 g, 56%) as a white solid. LCMS (m/z) 526 (M+1) 524 (M-1).

Preparation 110

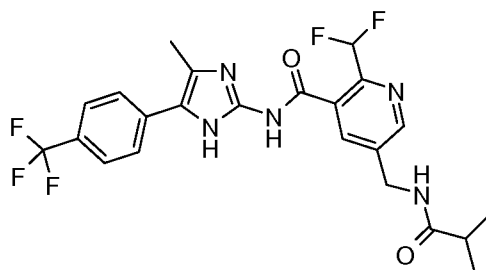
5-(Aminomethyl)-2-(difluoromethyl)-N-[4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl]pyridine-3-carboxamide

- Add hydrochloric acid (10 mL, 40.0 mmol, 4 M in 1,4 dioxane) to *tert*-butyl N-[[6-(difluoromethyl)-5-[[4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl]carbamoyl]-3-pyridyl]methyl]carbamate (0.212 g, 0.403 mmol) and stir overnight.
- 25

Dilute with water, and extract with Et₂O. Adjust the pH to ~8 with a saturated sodium bicarbonate aqueous solution. Extract with EtOAc (3 × 30 mL). Dry the organic extracts over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify by reverse phase flash chromatography (Analogix® 40g @ 40 mL/min) eluting with a gradient of 2-55% ACN/water over 30 minutes. Concentrate the appropriate fractions under reduced pressure until all the ACN is removed and only water remains. Add a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (30 mL), and extract with EtOAc (3 × 20 mL). Dry the organic extracts over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure to give the title compound as a light yellow solid (0.098 g, 57% yield). ¹H NMR (400.43 MHz, d₆-DMSO) δ 8.71-8.69 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

Example 1

2-(Difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide



In a thermally controlled reactor stir a mixture of 4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-amine (395 g, 1.63 mol, 1 equiv), 2-(difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}pyridine-3-carboxylic acid (445.8 g, 1.63 mol, 1 equiv), DMF (3.16 L), DIPEA (856 ml, 4.91 mol, 3 equiv) and TBTU (630 g, 1.965 mol, 1.2 equiv) at an internal temperature of 75 °C for 18 hours. Cool the mixture; dilute with EtOAc (2.5 L); and wash with water (3 × 5 L) and brine (2 × 2.5 L). Extract the combined aqueous phases with EtOAc (2.5 L). Combine the organic extracts, and dry over MgSO₄. Concentrate the to dryness to give a yellow semi-solid. Slurry this solid with Et₂O (2.5 L) for 3 hours; collect the solids by filtration; and air dry for 16 hours then in vacuo at 50 °C for a further 48 hours to give the title product as a fine free flowing white solid (568 g, 66% yield). ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 500 MHz): δ

8.63 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J = 54.2$ Hz), 4.47 (s, 2H), 2.52-2.45 (m, 4H), 1.13 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz); MS (m/z) 496 (M+1).

Alternate Procedure A, Example 1

5 Add 2-(Difluoromethyl)-5-[(2-methylpropanoyl)amino]methylpyridine-3-carboxylic acid (230 g, 0.845 mol, 1 eq), 4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-amine (280.6 g, 0.845 mol, 1 eq), and 4-methylmorpholine (427.8 g, 4.22 mol, 5 eq) to EtOAc, (2.5 L). Stir the reaction mixture at 15-25 °C for 1 h. Add propylphosphonic anhydride (T3P®) (50% w/w in EtOAc, 1.884 kg, 2.95 mol, 3.5 eq)
10 over 17 min while maintaining the temperature ≤ 40 °C. Rinse the addition vessel with EtOAc (415 mL), and add the rinses to the reaction mixture. Stir the reaction mixture at 15-25 °C for 1 h, and then heat to 65-75 °C overnight. Cool the reaction mixture to 15-25 °C, and dilute with EtOAc (3 L). Wash the reaction mixture with water, (2 $\times$ 2 L). Sequentially wash the organic phase with 1 N HCl (2 $\times$ 2 L), brine (2 L), 10% Na₂CO₃
15 aqueous solution (2 $\times$ 2 L), and deionized water (2 $\times$ 2 L). Concentrate the organic layer under vacuum at 65 °C until solids are observed (about 4 L, 62% volume removed). Add absolute EtOH (3 L), and re-concentrate the solution to about 3 L. Add absolute EtOH (1 L), and stir the slurry at 65-75 °C for 30 min then at 15-25 °C for approximately 63 hours. Cool the slurry to -15 to -5 °C while stirring for ≥ 2 h. Isolate the solid by filtration, and
20 rinse the solid with cold absolute EtOH (-10 °C, 420 mL). Dry the resulting solid under vacuum at 50 °C for 2 nights to give the title compound (268 g, 64% yield). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.09 (s, broad, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 38.6$ and 8.2 Hz, 4H), 7.37 (t, $J = 54.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.46 (m, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

25 Alternate Procedure B, Example 1

 Dissolve [4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl]ammonium formate (1.011 g, 1.00 equiv, 3.520 mmol), and 2-(difluoromethyl)-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxylic acid (1.497 g, 1.25 equiv, 4.400 mmol) in DMF (25.00 mL, 323.313 mmol). Add DIPEA (2.46 mL, 14.079 mmol),
30 followed by BOP (2.065 g, 4.576 mmol). Heat to 60 °C, and stir overnight. Pour the reaction mixture into water (200 mL). Extract the mixture with EtOAc (3 $\times$ 75

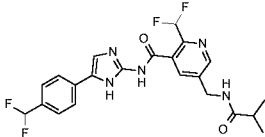
mL). Wash the combined organic extracts with a saturated NaCl aqueous solution (4 × 100 mL), then a saturated NaHCO₃ aqueous solution (100 mL). Dry the organics over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate in vacuo. Purify by flash chromatography (Analogix® 80g @ 55 mL/min) eluting with a gradient of DCM to 8% 7 N NH₃ in MeOH/DCM over 40 minutes. Collect 1.592 g of material. Crystallize from EtOAc/MeOH/heptanes. Filter the solid product washing with hexanes and dry under vacuum overnight to give the title compound (1.298 g, 74.43% yield) as a white solid. ¹H NMR (400.43 MHz, d₆-DMSO) δ 12.34-12.26 (m, 2H), 8.61 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.41-8.37 (m, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.77 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 4.34 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 1.00 (d, J= 6.9 Hz, 6H). ES/MS (m/z) 496.17.

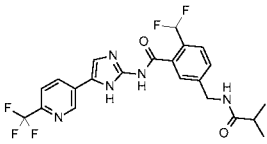
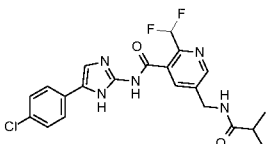
Prepare the following compounds in Table 11 essentially by the alternate procedure B of Example 1 with the appropriate 2-aminoimidazole (or salt thereof) and acid.

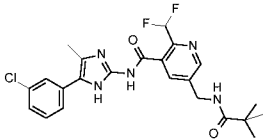
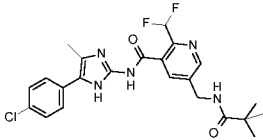
15

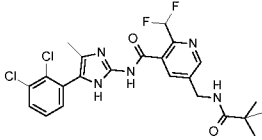
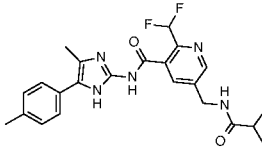
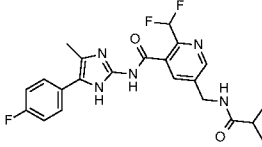
Table 11

Ex	Coupling Agent	Name	Structure	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
2	BOP	2-Chloro-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]-N-[4-methyl-5-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]-1H-imidazol-2-yl]benzamide		480/482 (M+1 Cl ³⁵ /Cl ³⁷)
3	BOP	2-Chloro-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]-N-[4-methyl-5-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]-1H-imidazol-2-yl]benzamide		494/496 (M+1 Cl ³⁵ /Cl ³⁷)
4	BOP	2-(Difluoromethyl)-N-[5-[6-(difluoromethyl)-3-pyridyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]benzamide		478 (M+1)
5	BOP	2-(Difluoromethyl)-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]-N-[4-methyl-5-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]-1H-imidazol-2-yl]benzamide		¹ H NMR (399.83 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12.16-12.14 (m, 1H),

Ex	Coupl -ing Agent	Name	Structure	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
				11.87-11.85 (m, 1H), 9.02-8.99 (m, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 4.34 (d, J= 5.9 Hz, 2H), 2.45-2.42 (m, 0H), 1.03 (d, J= 6.8 Hz, 6H).
6	BOP	2-(Difluoromethyl)-N-[5-[4-(difluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl]-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxamide		¹ H NMR (400.43 MHz, d ₆ - DMSO) δ 12.42-12.41 (m, 2H), 8.63-8.60 (m, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.39-7.10 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H), 2.42-2.41 (m, 1H), 1.00 (d, J= 6.8 Hz, 6H).

Ex	Coupl -ing Agent	Name	Structure	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
7	BOP	2-(Difluoromethyl)-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]-N-[5-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]-1H-imidazol-2-yl]benzamide		¹ H NMR (400.43 MHz, d ₆ - DMSO) δ 12.28-12.27 (m, 2H), 8.63-8.60 (m, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.39-7.10 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.36-4.32 (m, 2H), 2.43-2.41 (m, 1H), 1.00 (d, J= 6.8 Hz, 6H).
8	TBTU	N-[5-(4-Chlorophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-(difluoromethyl)-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxamide		¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ - DMSO) δ 12.25-12.22 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.74 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 4.36 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 2.45-2.40

Ex	Coupl -ing Agent	Name	Structure	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
				(m, 1H), 1.02 (d, J= 6.8 Hz, 6H).
9	TBTU	N-[5-(3-Chlorophenyl)-4-methyl- 1H-imidazol-2-yl]-2- (difluoromethyl)-5-[(2,2- dimethylpropanoylamino)methyl]p yridine-3-carboxamide		¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ - DMSO) δ 12.12-12.09 (m, 2H), 8.57-8.54 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.06 (s, 9H).
10	TBTU	N-[5-(4-Chlorophenyl)-4-methyl- 1H-imidazol-2-yl]-2- (difluoromethyl)-5-[(2,2- dimethylpropanoylamino)methyl]p yridine-3-carboxamide		¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ - DMSO) δ 12.12-12.10 (m, 2H), 8.61 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.38-7.36

Ex	Coupling Agent	Name	Structure	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
				(m, 1H), 4.35 (d, J=5.7 Hz, 2H), 2.43-2.37 (m, 3H), 1.01 (d, J=6.8 Hz, 6H).
11	TBTU	N-[5-(2,3-Dichlorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-2-(difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxamide		¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12.13-12.12 (m, 2H), 8.55 (d, J=0.4 Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 4.31 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).
12	HATU	2-(Difluoromethyl)-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]-N-[4-methyl-5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine-3-carboxamide		442 (M+1)
13	HATU	2-(Difluoromethyl)-N-[5-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-5-[(2-methylpropanoylamino)methyl]benzamide		446 (M+1)

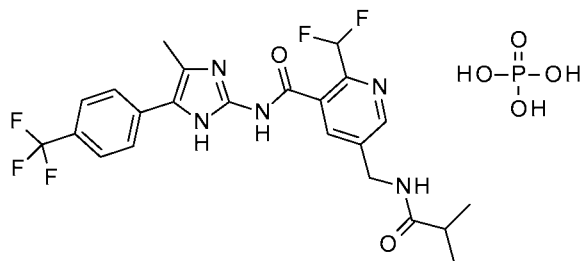
Ex	Coupling Agent	Name	Structure	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
14	TBTU	2-(Difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]-N-[5-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine-3-carboxamide		474 (M+1)
15	TBTU	2-(Difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]-N-[4-methyl-5-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl]pyridine-3-carboxamide		524 (M+1)
16	TBTU	2-(Difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]-N-[5-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine-3-carboxamide		528 (M+1)
17	TBTU	2-(Difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]-N-[5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine-3-carboxamide		460 (M+1)
18	TBTU	N-[5-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-2-(difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxamide		490/492 (M+1 Cl ³⁵ /Cl ³⁷)
19	TBTU	2-(Difluoromethyl)-N-[5-(2,3-difluorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxamide		478 (M+1)
20	TBTU	2-(Difluoromethyl)-N-[5-(3,4-difluorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxamide		478 (M+1)
21	TBTU	N-[5-(3,4-Dichlorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-2-(difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxamide		510/511/512 /513 [M+1 (2 Cl ³⁵ /Cl ³⁷)]

Ex	Coupling Agent	Name	Structure	ES/MS (m/z) or ¹ H NMR
		pyridine-3-carboxamide		
22	TBTU	2-(Difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]-N-[5-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine-3-carboxamide		474 (M+1)
23	TBTU	2-(Difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]-N-[5-(2-fluoro-3-methyl-phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine-3-carboxamide		474 (M+1)
24	TBTU	N-[5-(2-Chloro-3-methyl-phenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-2-(difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxamide		490/492 (M+1) ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl
25	TBTU	2-(Difluoromethyl)-5-[(2,2-dimethylpropanoylamino)methyl]-N-[5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine-3-carboxamide		460 (M+1)

Example 26

2-(Difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide·hydrogen phosphate salt

5



Charge a 250 mL round bottom flask with 5.58 g of 2-(difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide and 85% phosphoric acid (800 μ L). To this

mixture, add acetonitrile (40 mL) over the course of 20 minutes to produce a loose slurry. Stir the slurry at ambient temperature for 30 minutes. Collect the solids by vacuum filtration, and dry the solids under reduced pressure at 100 °C for several hours to provide the phosphate salt (5.6359 g, 92%).

5 XRD Spectrograph Analysis

The XRD patterns of crystalline solids are obtained on a Bruker D4 Endeavor X-ray powder diffractometer, equipped with a CuK α source ($\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$) and a Vantec detector, operating at 35 kV and 50 mA. The sample is scanned between 4 and 40 ° in 2 θ , with a step size of 0.0087 ° in 2 θ and a scan rate of 0.5 seconds/step, and with 0.6 mm
10 divergence, 5.28 mm fixed anti-scatter, and 9.5 mm detector slits. The dry powder is packed on a quartz sample holder and a smooth surface is obtained using a glass slide. Peak position variability of ± 0.2 in 2 θ will take into account potential variations without hindering the unequivocal identification of the indicated crystal form. The crystal form
15 diffraction patterns, collected at ambient temperature and relative humidity, are adjusted based on NIST 675 standard peaks at 8.85 and 26.77 degrees 2-theta.

A sample of 2-(difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino] methyl}-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide-hydrogen phosphate salt prepared according to Example 26 is characterized by an XRD pattern using CuK α radiation and having diffraction peaks (2-theta values).
20 Specifically the pattern contains a peak at 4.85 in combination with one or more of the peaks selected from the group consisting of 9.77, 16.68, 17.93, 19.15, 22.27 and 24.84 with a tolerance for the diffraction angles of 0.2 degrees. A listing of the major peaks in 2-theta is provided below in Table 12.

Table 12

Peak	Angle (2-Theta °)	Intensity (%)
1	4.85	96
2	9.77	28
3	10.63	36
4	11.00	57
5	12.22	47
6	12.67	44

Peak	Angle (2-Theta °)	Intensity (%)
7	16.68	25
8	17.93	56
9	18.24	29
10	19.15	41
11	20.37	68
12	22.27	100
13	23.51	46
14	24.84	54

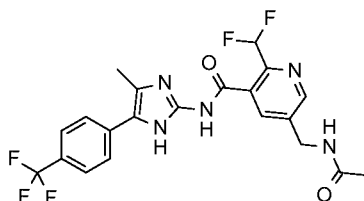
Example 26

Alternate procedure

Add 2-(Difluoromethyl)-5-{{(2-methylpropanoyl)amino}methyl}-N-{4-methyl-5-
5 [4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide (250 g, 0.505 mol, 1 eq) to ACN, (5 L). Add a solution of 85% H₃PO₄, (110.7 g, 0.960 mol H₃PO₄, 1.90 eq) in deionized water, (1 L) to the mixture. Heat the reaction mixture to 60-70 °C, and then filter through a 1.2 µm filter capsule into a 15 L reactor. Heat the resulting slurry to 55-65 °C and stir at ambient temperature overnight. Thereafter cool the slurry to 5 °C and stir
10 for about 2 hours while maintaining the reaction temperature at 5 °C. Collect the solids, and rinse the solids with cold ACN (0-10 °C, 2 × 475 mL) and cold deionized water (0-10 °C, 2 × 475 mL). Return the wet solids (354 g) to the reactor, and slurry the solids with deionized water (2.5 L) at ambient temperature for 2 h. Collect the solids by filtration, and rinse the solids with the filtrate (3 times) followed by deionized water (1.25 L). Dry
15 the off-white solids under reduced pressure at 110 °C with a stream of nitrogen to give the title compound as a pale yellow solid (237 g, 79% yield). Analysis for C₂₃H₂₂F₅N₅O₂·H₂PO₄: calcd: C, 46.55; H 4.25; F 16.01; N 11.80; found: C, 46.63; H, 4.22; F, 16.30; N, 11.91. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.76 (dd, J = 33.3 Hz, 4H), 7.36 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 4.40
20 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.45 (m, J = 6.9 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

Example 27

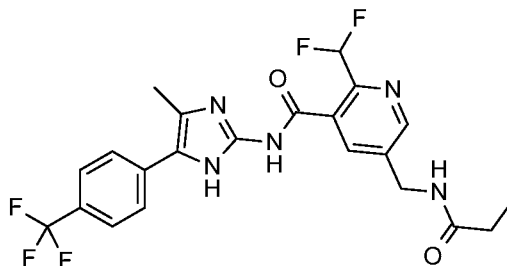
5-(Acetamidomethyl)-2-(difluoromethyl)-N-[4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl]pyridine-3-carboxamide



Dissolve 5-(aminomethyl)-2-(difluoromethyl)-N-[4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl]pyridine-3-carboxamide (0.047 g, 0.110 mmol) in DCM (3 mL). Add triethylamine (0.038 mL, 0.276 mmol) followed by acetyl chloride (9.830 μ L, 0.138 mmol), and stir overnight. Pour the reaction into saturated aqueous NH_4Cl (15 mL) solution, and extract with EtOAc (2×10 mL). Combine the organic extracts; dry the organic extracts over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure to dryness to give the title compound (0.039 g, 75% yield) as a light yellow solid. LCMS (m/z) 468 ($M+1$).

Example 28

2-(Difluoromethyl)-N-[4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl]-5-[(propanoylamino)methyl]pyridine-3-carboxamide



Prepare essentially by the method of Example 27 with the appropriate amine and acid chloride. ES/MS (m/z) 482 ($M+1$)

Biological Assays

Human mPGES-1 enzyme inhibition assay

Human mPGES-1 (Invitrogen™ (Cat# 97002RG, clone ID 6374722)) is subcloned into pcDNA3.1 and transiently expressed in 293E cells. Microsomes are prepared from cell pellets based on published methods (Oullet *et al.*, Purification and characterization of recombinant microsomal prostaglandin E synthase-1, Protein

Expression and Purification, 26 pp 489-495 (2002); and Thoren *et al.*, Human Microsomal Prostanglandin E Synthase-1, J. Biol Chem. 278(25) pp 22199-22209 (2003)). Briefly, pellets are brought up in homogenization buffer (15 mM Tris-HCl, pH 8.0; 0.25 M sucrose; 0.1 mM EDTA; 1 mM glutathione) and sonicated 5 × 30 seconds on ice. Homogenate is centrifuged at 5000 × g for 10 minutes at 4 °C. The supernatant fraction is decanted; loaded into Beckman Quick-Seal® tubes; and centrifuged at 150,000 × g for 90 minutes at 4 °C. The supernatant fraction is discarded by decantation; and the pellets are resuspended in assay buffer (10 mM sodium phosphate (pH 7.0), 10% glycerol, and 2.5 mM glutathione. Complete Protease Inhibitor Cocktail (Roche)).

10 Protein concentration is determined using the Pierce Coomassie Plus™ reagent.

For the enzyme assay, the microsomes are diluted into assay buffer and 7 µL/well is added to 384 well plates. Compound dilution plates (Nunc Cat #249944) are generated on a Multimek™, and 1 µL/well is added to the assay plates. Prostaglandin H₂ (PGH₂) is diluted into assay buffer immediately before use and 7 µL/well is added. Final

15 concentrations are 4.4 µg/mL microsomes and 1.69 µM PGH₂. After a 2.5 minute incubation at room temperature, 2.5 µL/well of 1 mg/mL of SnCl₂ in 0.5 N HCl is added to stop the reaction. Five µL of the reaction is transferred to a 384 well plate and acetonitrile (45 µL) containing deuterated PGE₂ as an internal standard is added with a Multidrop; and the plates are stored at -20 °C. The plates are analyzed for PGE₂ using

20 standard LC/MS analysis (Biocius Lifesciences (Wakefield, MA 01880). The data is used to calculate the IC₅₀ (µM). The results indicate that the Example 1 (2-(difluoromethyl)-5-[[[(2-methylpropanoyl)amino]methyl]-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide) inhibits human mPGES-1 with an IC₅₀ (µM) value of 0.000944 ± 0.00059 µM (mean ± standard

25 deviation; n = 10/22). The exemplified compounds exhibit an IC₅₀ of less than 100 nM. Thus the exemplified compounds are a potent inhibitors of the mPGES-1 enzyme in an isolated enzyme preparation.

Cell Based Assay for measuring Eicosanoid Selectivity

Human epithelial lung carcinoma cell line A549 is obtained from ATCC (CCL-185) and is maintained in Kaighn's F12 ("F12K") + 10% fetal bovine serum, (FBS) (plating medium), and 5% CO₂. The cells are passaged at 1:3 twice a week.

5 For this assay, cells are released from flasks by washing once with phosphate buffered saline (PBS), then once with Trypsin/EDTA. After 3-5 minutes at 37°C, the cells are suspended in 10 mL of plating medium, and centrifuged at 2,000 rpm at 25 °C for 5 minutes. The supernatant is aspirated, and the cell pellet is resuspended in 10 mL F12K. Cell number is determined by counting an aliquot of cells, which has been diluted
10 in PBS and Trypan blue on a hemocytometer. Cells are plated at 40,000/well in 96 well Falcon plates 24 hours prior to treatment. Compounds are diluted in DMSO to 100 × of the final concentration in Screen Mates tubes. The medium is removed from the cells, and fresh medium (90 µL/well) is added to the cells. The compounds are added at 1 µL /well, n=2, to give seven concentrations each. Cells are pretreated for 30 minutes at 37
15 °C, 5% CO₂. Prostaglandin E₂ production was induced by the addition of recombinant human interleukin 1β (rhIL-1β) diluted in plating medium to 10 × final. A 10 µL /well aliquot is added to give a final rhIL-1β concentration of 0.1-0.2 ng/mL. The treatment period is approximately 18 hours. Conditioned medium is removed to v-bottom polypropylene plates. Serum-free F12K is added to the cells (50 µL/well) along with
20 CellTiter96 reagent (Promega™) (10 µL/well). The plates are incubated at room temperature for 30-45 minutes, and then read on a plate reader at A490 to determine viability. A control well receives 10 µL /well 10% triton X-100 to serve as a toxic control.

The conditioned medium is assayed for levels of PGE₂ and PGI₂ by specific
25 enzyme immune-assays (EIAs) according to the manufacturer's protocols (Cayman). Briefly, conditioned medium (1 µL) is added to each well of a 96 well plate coated with a capture antibody and containing EIA buffer (49 µL) supplied by the manufacturer. The tracer is diluted with the EIA buffer, and added (50 µL/well). The detection antibody is diluted with the EIA buffer and added (50 µL/well). The plate is covered with adhesive
30 sealing film, and is incubated for 1 hour at room temperature on an orbital shaker at 100 rpm. The wash buffer is diluted into Millipore purified water, and the plate is washed 5 ×

350 μL /well using a plate washer. The substrate (Ellman's reagent) is diluted in Millipore purified water and added (200 μL /well). After approximately 45 minutes at room temperature on an orbital shaker at 100 rpm, the plates are read at A412 on a plate reader. A standard curve of PGE_2 is used to calibrate the unknowns. Example 1 (2-
5 (difluoromethyl)-5- $\{[(2\text{-methylpropanoyl})\text{amino}]\text{methyl}\}$ -N- $\{4\text{-methyl-5-[4-}$
(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl\}pyridine-3-carboxamide) inhibits PGE_2 formation with an IC_{50} of $0.0121 \pm 0.0061 \mu\text{M}$ (mean $\pm$ standard deviation; $n = 4$) without affecting the synthesis of other prostanoids. Thus the exemplified compound is shown to selectively inhibit PGE_2 synthesis without inhibiting the synthesis of other prostanoids.

10 Human Whole Blood Assay

Blood is collected from normal volunteer donors into sodium heparin vacutainer tubes. Donors have not taken NSAIDs, aspirin, Celebrex, or glucocorticoids within two weeks of the donation. All tubes/donor are pooled into 250 mL Corning conical centrifuge tubes and 436.5 μL /well is distributed into deep well polypropylene plates.

- 15 Compounds are diluted in DMSO to $100 \times$ final and 4.5 μL /well in duplicate or triplicate is added to give 7 point curves. The blood is pretreated at 37°C , 5% CO_2 , in a humidified atmosphere, loosely covered with a silicone cap mat, for 30 minutes after which 9 μL /well of a solution of 5 mg/mL of lipopolysaccharide (LPS) (Sigma 0111:B4) in 1 mg/mL bovine serum albumin (BSA)/PBS is added to give a final LPS concentration of
20 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The plates are incubated for 20-24 hours, loosely covered, at 37°C , 5% CO_2 , in a humidified atmosphere, on an orbital shaker at approximately 100 rpm. The plates are tightly sealed with silicone cap mats and are chilled on ice for approximately 1 hour. Then the plates are centrifuged at $1800 \times g$, 10 minutes, 4°C , in an Eppendorf 5810R centrifuge. Plasma is removed from the cell layer using the Rainin L200 with sterile
25 filtered tips and transferred to v-bottom polypropylene plates. One hundred microliters is quantitatively transferred to Costar cluster tubes blocks and 400 μL /well of the methanol stop reagent and internal standards, d- 4PGE_2 , d- $4\text{PGF}_{2\alpha}$, and d- $4\text{TX}_{2\beta}$ are added. Samples are vortexed for 5 minutes and are placed at -20°C for at least one hour. Samples are centrifuged for 10 minutes at 4000 rpm in an Eppendorf 5810R.
30 Solid phase extraction is performed using Waters HLB 30 mg/bed 96 well plates on a vacuum manifold: 1) the matrix is washed with methanol (1 mL), followed by 0.1%

formic acid in water (1 mL); 2) 400 μ L sample is applied along with 0.1% formic acid in water (900 μ L) and allowed to bind for 5 minutes; 3) the matrix is washed with 0.1% formic acid in water (600 μ L), followed by 80/20 water/methanol (600 μ L); 4) the products are eluted with 2-500 μ L volumes of ethyl acetate; 5) the samples are dried under nitrogen and reconstituted in of 75/25 water/acetonitrile with 0.1% formic acid (50 μ L). The products were analyzed by LC/MS/MS. The compound 2-(difluoromethyl)-5-[[2-methylpropanoyl)amino]methyl]-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide (Example 1) selectively inhibits PGE₂ production with an IC₅₀ of 0.012 ± 0.0008 μ M (geometric mean $\pm$ standard deviation; n = 11) without inhibiting PGF_{2 α} and TXB₂ production.

Monoiodoacetate (MIA) *In vivo* model

Male Dunkin Hartley guinea pigs weighing approximately 200-250 grams at the time of MIA injection are used to measure pain in the MIA model. The guinea pigs are group housed in a child's wading pool and maintained in a constant temperature and on a 12 hour light/12 hour dark cycle. On the day before study, the guinea pigs are moved to standard caging with 2 animals per cage. Animals have free access to food and water at all times except during data collection. All experiments are carried out according to protocols approved by the Eli Lilly Institutional Animal Care and Use Committees.

In the standard MIA model the right knees of each guinea pig are injected with MIA (0.3 mg) in saline (50 μ L) and the left knees with saline (50 μ L). Pain is measured at 9 days after MIA injection using incapacitance testing. Incapacitance testing measures the difference in hind paw weight bearing between the MIA and saline injected knees, and each value represents the average of 3 separate measurements each measured over 1 second.

For this study, guinea pigs, are dosed with either vehicle (10% Cremophor® EL (CAS 61791-12-6) in saline) or Example 1 (10 or 50 mg/kg). A fourth group of guinea pigs are also dosed with the nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac (vehicle saline, 30 mg/kg), which acts as a positive control for the study, as it has previously shown efficacy in the model. All dosing is subcutaneous at a dose volume of 5 ml/kg and group size is n=6. Dose group is randomly assigned to each animal and dosing is staggered by 10 minutes for each guinea pig. Four hours post-dose, pain is measured using incapacitance testing. Results are reported in Table 13 as the mean difference in

weight bearing between saline and MIA injected knees and statistical comparisons are made between vehicle treated and compound treated animals to assess the effect of the compound of Example 1 on knee pain in the model.

Table 13

Compound	Mean Difference in Hind Paw Weight Bearing (Saline knee –MIA knee)(g)	Mean % Reduction of Pain Compared to Vehicle
Vehicle	44.29±0.69	
Example 1, 10 mg/kg	37.53±0.87	15
Example 1, 50 mg/kg	28.44±0.66	36
Diclofenac, 30 mg/kg	34.65±1.14	22

5

Mean ± SEM; SEM = standard error of the mean

Data is evaluated by one way analysis of variance; $p < 0.05$ by Dunnett's test for comparison to vehicle and a Bonferroni adjustment is used for comparison between groups.

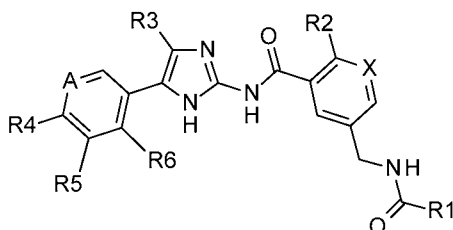
Both doses of the compound of Example 1 and diclofenac significantly reduce pain verses vehicle with the 50 mg/kg group of Example 1 being significantly different from the 10 mg/kg group and the diclofenac group.

The exemplified compounds of the present invention can be readily formulated into pharmaceutical compositions in accordance with accepted practice such as found in Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co. Easton Pa. 1990.

Preferred pharmaceutical compositions can be formulated as a tablet or capsule for oral administration. The tablet or capsule includes a compound of the present invention in an effective amount. The pharmaceutical composition is administered to a patient in amounts effective to treat osteoarthritis pain. An appropriate amount or dose effective to treat a patient can be determined by a health care provider.

What is claimed is:

1. A compound of a formula below:



5 wherein

R1 is selected from: -C₁₋₄alkyl;

R2 is Cl or -CHF₂;

R3 is H or -CH₃;

R4 is selected from: H, F, Cl, -CH₃, -CHF₂, and -CF₃;

10 R5 is selected from: H, F, Cl, and -CH₃;

R6 is selected from: H, F, Cl, and -CH₃; and

one of X and A is N and the other one of X and A is CH;

provided that when A is N, R4 is not F or Cl and when X is N, R2 is not Cl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

2. A compound according to claim 1 wherein R1 is -CH(CH₃)₂ or -C(CH₃)₃ or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein R1 is -CH(CH₃)₂,
20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R3 is -CH₃, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R5 is
25 selected from: H, F, and Cl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein R5 is H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein R6 is H
5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein R4 is selected from: H, -CH₃, -CHF₂, and -CF₃, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
10

9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein A is N, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R4 is
15 selected from: F, Cl, -CHF₂, and -CF₃, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R4 is selected from: Cl, -CHF₂, and -CF₃, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

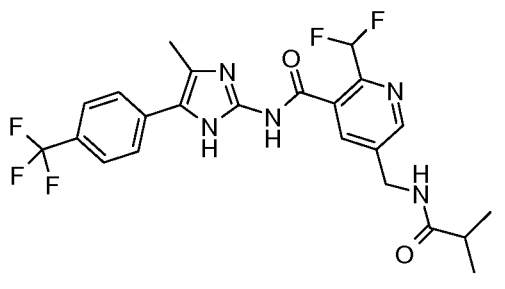
12. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R4 is
20 -CF₃, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A compound according to any of claims 1 to 12 wherein R2 is Cl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
25

14. A compound according to any of claims 1 to 13 wherein R2 is -CHF₂, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A compound according to any one of claims 1 to 12 and 14
30 wherein X is N, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A compound which is:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound according to claim 16 wherein the salt is a hydrogen phosphate salt.

18. A compound which is 2-(difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide-hydrogen phosphate salt in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056$ Å), which comprises peaks at:

- a) 4.85°, 20.37°, and 22.27° $\pm$ 0.2° in 2 θ ; or
- b) 4.85°, 11.00°, 17.93°, 20.37°, 22.27°, and 24.85° $\pm$ 0.2° in 2 θ ; or
- c) 4.85°, 11.00°, 12.22°, 12.67°, 17.93°, 20.37°, 22.27°, 23.51°, and 24.85° $\pm$ 0.2° in 2 θ .

19. A composition comprising substantially pure 2-(Difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide-hydrogen phosphate salt in crystalline form according to claim 18.

20. A composition according to claim 19 comprising greater than 80% w/w of crystalline 2-(difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide-hydrogen phosphate salt.

21. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 17, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one of a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

22. A pharmaceutical composition comprising substantially pure 2-(difluoromethyl)-5-{[(2-methylpropanoyl)amino]methyl}-N-{4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyridine-3-carboxamide·hydrogen phosphate salt in crystalline form according to claim 18 or 19 and at least one of a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

23. A method of treating a patient in need of treatment for pain associated with arthritis, said method comprising administering to the patient an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt, thereof according to any one of claims 1 to 18.

24. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 18 for use as a medicament.

25. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 18 for use in therapy.

26. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 18 for use in the treatment of pain associated with arthritis.

27. Use of a compound according to any one of claims 1 to 18 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament to treat pain associated with arthritis.

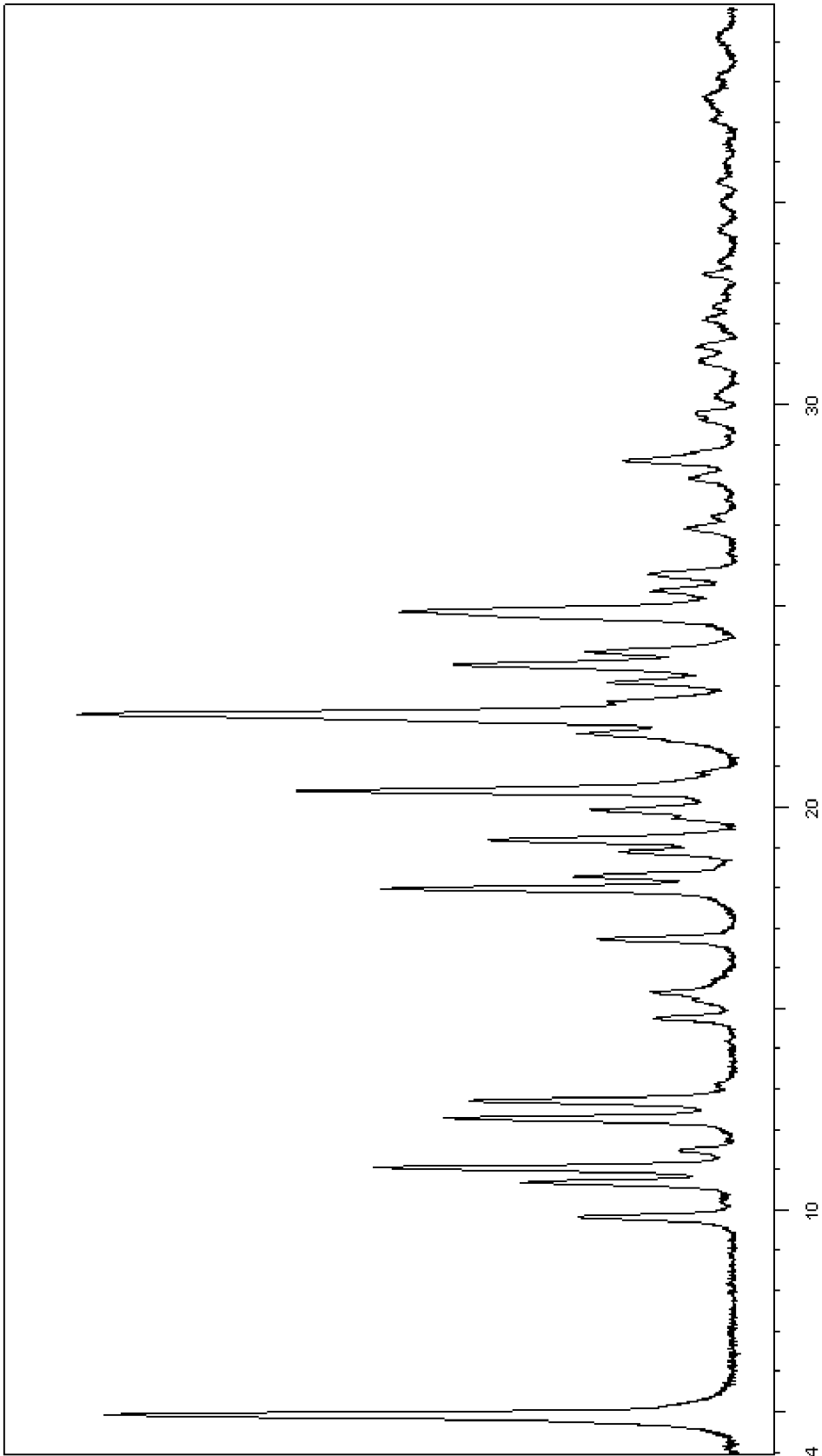


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/037200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/04 C07D403/12 A61K31/4439 A61P19/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, 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.
A	WO 2011/048004 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; PRIEPKE HENNING [DE]; DOODS HENRI [DE];) 28 April 2011 (2011-04-28) pages 49-55; claims 1,12 -----	1-27
A	WO 2010/127152 A2 (IRM LLC [US]; CHIANELLI DONATELLA [US]; MOLteni VALENTINA [US]; ALBAUG) 4 November 2010 (2010-11-04) pages 119-147; claims 1,17 ----- -/-	1-27



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 2012

Date of mailing of the international search report

13/07/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, Anne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/037200

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COTE ET AL: "Substituted phenanthrene imidazoles as potent, selective, and orally active mPGES-1 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 17, no. 24, 17 October 2007 (2007-10-17), pages 6816-6820, XP022339579, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.10.033 the whole document -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/037200

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011048004 A1	28-04-2011	AR 078744 A1	30-11-2011
		TW 201125560 A	01-08-2011
		US 2011263556 A1	27-10-2011
		WO 2011048004 A1	28-04-2011

WO 2010127152 A2	04-11-2010	NONE	

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

29 Noviembre 2012 (29.11.2012)



(10) Número de Publicación Internacional:

WO 2012/161965 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2012/037200

(22) Fecha de Presentación Internacional:

10 Mayo 2012 (10.05.2012)

(25) Lenguaje de presentación:

Inglés

(26) Lenguaje de Publicación:

Inglés

(30) Fecha de Prioridad:

61/490,222

26 Mayo 2011 (26.05.2011) US

(71) Solicitante (todos los estados contratantes excepto US): **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center Indianápolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **HUGHES, Norman Earle** [CA/US]; c/o Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianápolis, Indiana 46206-6288 (US). **WOODS, Timothy Andrew** [US/US]; c/o Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianápolis, Indiana 46206-6288 (US). **NORMAN, Bryan Hurst** [US/US]; c/o Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianápolis, Indiana 46206-6288 (US).

(74) Agentes: **MYERS, James B.** et al.; Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianápolis, Indiana 46206-6288 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, y DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, / MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NT, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, IT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, G A, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración bajo la Regla 4.17:

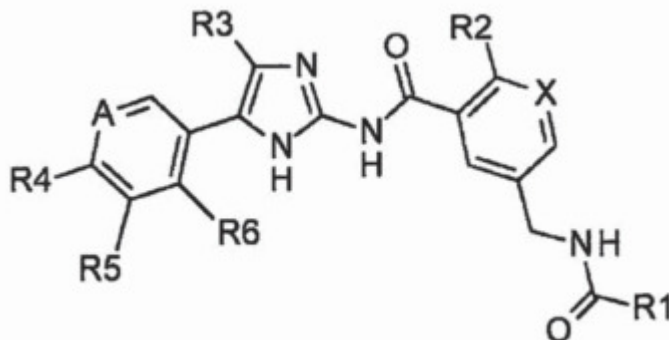
- el derecho del solicitante para solicitar y ser otorgada una patente (Regla 4.17(ii))

- el derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la primera solicitud (Regla 4.17(iii))

Publicada

- con el reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOL ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula anterior: donde A, X y R1-R6 son como se describen en la presente, una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, y una composición farmacéutica que contiene este compuesto; métodos para tratar dolor asociado con osteoartritis usando uno de los compuestos o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, y procesos para preparar los compuestos.

NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOL ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

5 La osteoartritis es una enfermedad degenerativa
compleja de articulaciones caracterizada por una destrucción
progresiva del cartílago articular; estructuras peri-
articulares incluyen huesos, tejido sinovial y tejidos de
articulaciones fibrosas asociadas; y grados variantes de
10 inflamación. Terapias de fármacos existentes pueden reducir
el dolor asociado con osteoartritis, pero pueden ser
solamente moderadamente efectivas con el tiempo y cada una
tiene consideraciones de riesgo/beneficio variables. Los
tratamientos actuales que usan fármacos anti-inflamatorios no
15 esteroideos (NSAIDs) e inhibidores de Ciclooxigenasa-2
(inhibidores COX-2) son eficaces, pero pueden causar efectos
adversos cardiovasculares y gastrointestinales significantes.
Consecuentemente, estas clases de fármacos pueden estar
contraindicadas para muchos pacientes debido a condiciones
20 cardiovasculares y/o gástricas intestinales existentes o
emergentes. Adicionalmente, los individuos pueden llegar a
ser refractarios con el tiempo a tratamientos de fármacos
específicos.

25 La prostaglandina E₂ se produce a través del
metabolismo de ácido araquidónico por las ciclooxigenasas

para generar el intermediario inestable de prostaglandina H_2 (PGH_2). La prostaglandina H_2 es entonces además metabolizada por sintasa-1 de prostaglandina microsomal E_2 (mPGES-1) a PGE_2 . La prostaglandina E_2 es un mediador importante de

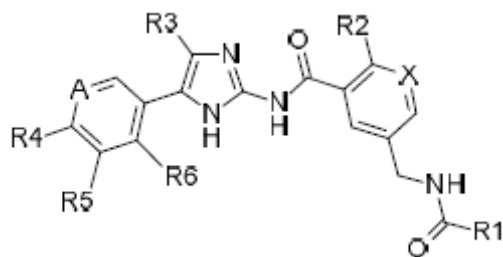
5 condiciones asociadas con osteoartritis, por ejemplo, fiebre, dolor e inflamación.

Permanece una necesidad de opciones adicionales para tratar y aliviar dolor y/o inflamación asociada con osteoartritis. La presente invención proporciona nuevos

10 inhibidores de mPGES-1 y puede ser benéfica para tratar pacientes que sufren de dolor y/o inflamación de osteoartritis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



I

20 en donde R1 se selecciona de: alquilo C_{1-4} ; R2 es Cl o $-CHF_2$; R3 es H o $-CH_3$; R4 se selecciona de: H, F, Cl, $-CH_3$, $-CHF_2$, y $-CF_3$; R5 se selecciona de: H, F, Cl, y $-CH_3$; y

25 R6 se selecciona de: H, F, Cl, y $-CH_3$; y uno de X y A es N y

el otro de X y A es CH; siempre que cuando A sea N, R4 no sea F o Cl y cuando X sea N, R2 no sea Cl; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona compuestos de
5 conformidad con la fórmula I o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R1 se selecciona de $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; más preferiblemente R1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

La presente invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I o sales de los mismos
10 farmacéuticamente aceptables, en donde R3 es $-\text{CH}_3$.

La presente invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R5 se selecciona de: H, F, Cl. Preferiblemente R5 es H.

15 La presente invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R6 es H.

La presente invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I o sales de los mismos
20 farmacéuticamente aceptables, en donde R4 se selecciona de: H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, y $-\text{CF}_3$. En una modalidad, A es N y X es CH.

La presente invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R4 se selecciona de:
25 F, Cl, $-\text{CHF}_2$, y $-\text{CF}_3$. Más preferiblemente R4 se selecciona de:

Cl, $-\text{CHF}_2$, y $-\text{CF}_3$. Aún más preferiblemente R4 es CF_3 . En una modalidad, A es CH y X es N.

La presente invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I o sales de los mismos
5 farmacéuticamente aceptables, en donde R2 es Cl.

En una modalidad, A es N y X es CH. En otra modalidad, A es CH y X es N.

La presente invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I o sales de los mismos
10 farmacéuticamente aceptables, en donde R1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; R2 es Cl o $-\text{CHF}_2$; R3 es $-\text{CH}_3$; R4 se selecciona de: F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, y $-\text{CF}_3$; R5 se selecciona de: H, F, Cl, y $-\text{CH}_3$; R6 se selecciona de: H, F, Cl, y $-\text{CH}_3$; uno de X y A es N y el otro de X y A es CH, siempre que cuando A sea N, R4 no
15 sea F o Cl y cuando X sea N, R2 no sea Cl.

La presente invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; R2 es Cl o $-\text{CHF}_2$; R3 es H o $-\text{CH}_3$; R4 se selecciona de: F, Cl, $-\text{CH}_3$,
20 $-\text{CHF}_2$, y $-\text{CF}_3$; R5 se selecciona de: H, F, Cl, y $-\text{CH}_3$; R6 es H; uno de X y A es N y el otro de X y A es CH, siempre que cuando A sea N, R4 no sea F o Cl y cuando X sea N, R2 no sea Cl.

La presente invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I o sales de los mismos
25

farmacéuticamente aceptables, en donde R1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; R2 es $-\text{CHF}_2$; R3 es H o $-\text{CH}_3$; R4 se selecciona de: F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, y $-\text{CF}_3$; R5 se selecciona de: H, F, Cl, y $-\text{CH}_3$; R6 es H; uno de X y A es N y el otro de X y A es CH, siempre que
5 cuando A sea N, R4 no sea F o Cl y cuando X sea N, R2 no sea Cl.

La presente invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R1 es $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; R2 es
10 Cl o $-\text{CHF}_2$; R3 es $-\text{CH}_3$; R4 se selecciona de: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, y $-\text{CF}_3$; R5 se selecciona de: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$; R6 se selecciona de: H, F, Cl, y $-\text{CH}_3$; uno de X y A es N y el otro de X y A es CH; siempre que cuando A sea N, R4 no sea F o Cl y cuando X sea N, R2 no sea Cl.

15 La presente invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; R2 es $-\text{CHF}_2$; R3 es H o $-\text{CH}_3$; R4 se selecciona de: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$; R5 se selecciona de: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, y $-\text{CF}_3$; R6 se selecciona de: H, F, Cl, $-\text{CH}_3$; y uno de X y A es N
20 y el otro de X y A es CH; siempre que cuando A sea N, R4 no sea F o Cl.

La presente invención proporciona compuestos de conformidad con la fórmula I o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R1 se selecciona de -
25

CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃; R2 es Cl o -CHF₂; R3 es H o -CH₃; R4 se
 selecciona de: H, -CH₃, -CHF₂, y -CF₃; R5 es H; R6 se
 selecciona de: H, F, -CH₃; y uno de X y A es N y el otro de X
 y A es CH; siempre que cuando X sea N, R2 no sea Cl. En una
 5 modalidad, X es CH y A es N.

La presente invención proporciona compuestos de
 conformidad con la fórmula I o sales de los mismos
 farmacéuticamente aceptables, en donde R1 se selecciona de -
 CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃; R2 es Cl o -CHF₂; R3 es -CH₃; R4 se
 10 selecciona de: H, F, Cl, -CH₃, -CHF₂, y -CF₃; R5 se selecciona
 de: H, F, Cl, -CH₃, R6 se selecciona de; H, F, Cl, -CH₃, y uno
 de X y A es N y el otro de X y A es CH; siempre que cuando X
 sea N, R2 no sea Cl, y cuando A sea N, R4 no sea F o Cl. En
 una modalidad, X es N y A es CH.

15 La presente invención proporciona compuestos de
 conformidad con la fórmula I o sales de los mismos
 farmacéuticamente aceptables, en donde R1 se selecciona de -
 CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃; R2 es Cl o -CHF₂; R3 es H o -CH₃; R4 se
 selecciona de: Cl, -CHF₂, y -CF₃, R5 es H, o Cl; R6 es H, F, -
 20 CH₃; y uno de X y A es N y el otro de X y A es CH; siempre
 que cuando A sea N, R4 no sea F o Cl y cuando X sea N, R2 no
 sea Cl.

La presente invención proporciona compuestos de
 conformidad con la fórmula I o sales de los mismos
 25 farmacéuticamente aceptables, R1 se selecciona de -CH(CH₃)₂ o

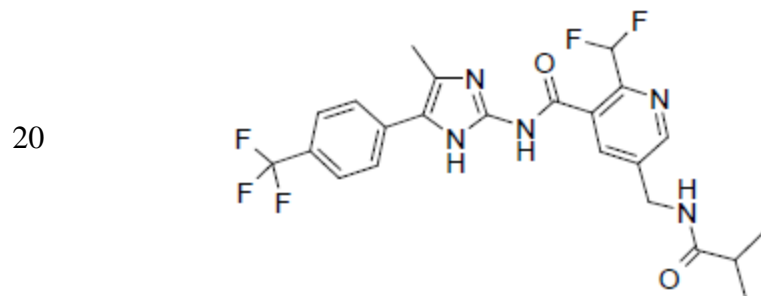
$-C(CH_3)_3$; R2 es Cl o $-CHF_2$; R3 es H; o $-CH_3$; R4 es CF_3 , R5 es H; R6 se selecciona de: H, F, and $-CH_3$; y uno de X y A es N y el otro de X y A es $-CH$; siempre que cuando A sea N, R4 no sea F o Cl y cuando X sea N, R2 no sea Cl.

5 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde A es N siempre que R4 no sea F o Cl.

La presente invención proporciona de conformidad con la fórmula I o sales de los mismos farmacéuticamente
10 aceptables en donde X es N siempre que R2 no sea Cl.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde R1 se selecciona de $-CH(CH_3)$ o $-C(CH_3)_3$; R2 es Cl; R3 es $-CH_3$ R4 es H; R5 es H; R6 es H; X es CH y A
15 es N.

La presente invención proporciona un compuesto el cual es de fórmula II:



II

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
25 Una sal de adición de ácido preferida de los compuestos de la

invención es la sal de adición de fosfato de hidrógeno.

La presente invención también proporciona sal de fosfato de hidrógeno de 2-(difluorometil)-5-{[(2-metilpropanoil)amino]metil}-N-{4-metil-5-[4-

5 (trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida en forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X obtenido de una fuente de CuK α ($\lambda=1.54056$ Å), el cual comprende picos en a) 4.85°, 20.37°, y 22.27° $\pm$ 0.2° en 2 θ ; o b) 4.85°, 11.00°, 17.93°, 20.37°, 22.27° y 10 24.85° $\pm$ 0.2° en 2 θ ; o c) 4.85°, 11.00°, 12.22°, 12.67°, 17.93°, 20.37°, 22.27°, 23.51°, y 24.85° $\pm$ 0.2° en 2 θ ; o d) 4.85°, 9.77°, 16.68°, 17.93°, 19.15°, 22.27° y 24.84° $\pm$ 0.2°.

La presente invención también proporciona una 15 composición que comprende sal de fosfato de hidrógeno 2-(difluorometil)-5-{[(2-metilpropanoil)amino]metil}-N-{4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida sustancialmente pura en forma cristalina. Como se usó en la presente "sustancialmente puro" se refiere a una 20 composición con más del 80% p/p del material cristalino, más preferiblemente más del 95% p/p del material cristalino, y aún todavía más preferiblemente más del 98% p/p de la sal de fosfato de hidrógeno 2-(Difluorometil)-5-{[(2-metilpropanoil)amino]metil}-N-{4-metil-5-[4-

25 (trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida

cristalina.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la fórmula I o II y sales de los mismos
5 farmacéuticamente aceptables y al menos uno de un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la fórmula I o y sales de los mismos farmacéuticamente
10 aceptables, y al menos uno de un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y además que comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La presente invención proporciona un método de tratamiento a un mamífero para dolor y/o inflamación asociada
15 a osteoartritis; aún más preferiblemente un método de tratamiento para dolor y/o inflamación asociada con osteoartritis. El método comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo un compuesto de conformidad con la fórmula I o II, una sal del mismo farmacéuticamente
20 aceptable, o composición farmacéuticamente aceptable que incluye el compuesto.

La presente invención proporciona el uso de un compuesto de conformidad con la fórmula I o II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la manufactura de un
25 medicamento para tratar dolor y/o inflamación asociada con

osteoartritis.

La presente invención proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula I o II, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o composición farmacéutica que
5 incluye el compuesto para uso como un medicamento.

La presente invención proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula I o II, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye el compuesto para uso en terapia.

10 La presente invención también proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula I o II, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o composición farmacéutica que incluye el compuesto para uso en el tratamiento de dolor y/o inflamación asociada con osteoartritis en un mamífero en
15 necesidad del mismo tratamiento; aún todavía más preferible la presente invención proporciona un método de tratamiento para dolor asociado con osteoartritis en un mamífero en necesidad del mismo.

Figura 1 es un espectrograma de un patrón XRD
20 representativo para sal de fosfato de hidrógeno (difluorometil)-5-[[(2-metilpropanoil) amino] metil]-N-{4-metil-5-[4-(trifluorometil) fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida. El espectrograma XRD se obtuvo como se describe en el Ejemplo 26 posterior.

25 La frase "sal farmacéuticamente aceptable" se

refiere a sales de los compuestos de la invención consideradas por ser aceptables para uso clínico y/o veterinario. Sales farmacéuticamente aceptables y metodología común para preparar las sales son bien conocidas en la
5 técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Sales: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Sales," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, Enero 1977. En una modalidad, una sal de adición de fosfato
10 de hidrógeno es una forma salina preferida.

Un compuesto de la presente invención se puede combinar con otros métodos de tratamiento y/o agentes terapéuticos adicionales, agentes preferidos para el tratamiento de artritis, que incluye dolor e inflamación
15 asociada con osteoartritis. Ejemplos incluyen inhibidores NSAIDs o COX-2 tal como ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno, celecoxib, naproxeno, y cetoprofeno; opioides tal como oxycodono, y fentanil; y corticoesteroides tal como hidrocortisona, prednisolona, y prednisona.

20 Los compuestos de la presente invención, o sales de los mismos, se pueden preparar por una variedad de procedimientos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se ilustran en los Esquemas de reacción, Preparaciones, y Ejemplos posteriores. Las etapas sintéticas específicas para
25 cada una de las rutas descritas se pueden combinar en

diferentes maneras, o junto con las etapas de esquemas de reacción diferentes, para preparar compuestos de fórmula I y II, o sales de los mismos. El producto para cada etapa en los esquemas de reacción posteriores se puede recuperar por
5 métodos convencionales, que incluyen extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituration y cristalización.

Adicionalmente, los intermediarios descritos en los siguientes Esquemas de reacción contienen un número de grupos
10 protectores. El grupo protector variable puede ser el mismo o diferente en cada caso dependiendo de las condiciones de reacción particulares y las transformaciones particulares a ser realizadas. Las condiciones de protección y desprotección son bien conocidas por un experto en la técnica y se describen en la literatura. Véase, por ejemplo, Greene and
15 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*.

Las abreviaturas usadas en la presente se definen de conformidad con *Aldrichimica Acta*, Vol. 17, No. 1, 1984. Otras abreviaturas se definen como sigue: "ACN" se refiere a acetonitrilo; "Boc₂O" se refiere a dicarbonato de di-terc-butilo; "BOP" se refiere a
20 hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio; "DCM" se refiere a diclorometano; "DIPEA" se refiere a diisopropiletilamina; "DMF" se refiere a *N,N*-dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "EDCI" se refiere a clorhidrato de *N*-etilo, *N'*-(dimetilamino)propil carbodiimida; "EDTA" se refiere a ácido
25 etilendiaminatetraacético; "Et₂O" se refiere a éter dietílico; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "EtOH" se refiere a alcohol o etanol etílico; *h* se refiere a hora(s); "HATU" se refiere a metanaminio 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato; "HOBT"

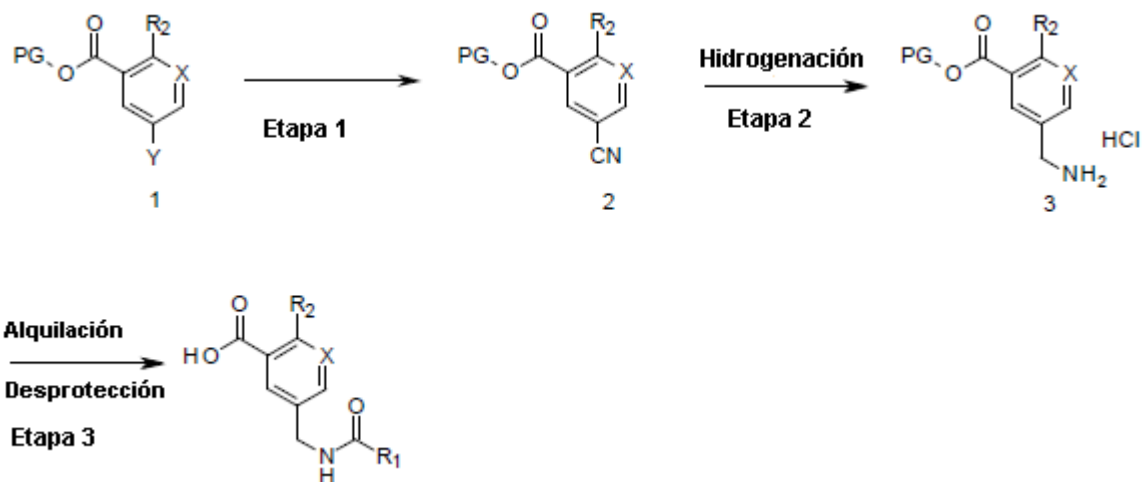
se refiere a hidrato de 1-hidroxilbenzotriazol; "iPr" se refiere a alcohol isopropílico o isopropanol; "IC₅₀" se refiere a la concentración de un agente que produce 50% de la respuesta inhibitoria máxima posible para el agente; "MeOH" se refiere a alcohol o metanol metílico; "MTBE" se refiere a *terc*-butil éter metílico; "TA" se refiere a temperatura ambiente; "T3P®" se refiere a anhídrido propilfosfónico; y "TBTU" se refiere a tetrafluoroborato *o*-benzotriazol-1-il-N,N,N'-tetrametiluronio; "THF" se refiere a tetrahidrofurano.

En los Esquemas de reacción posteriores, todos los sustituyentes a menos que se indique de otra forma, son como previamente se definieron. Los reactivos y materiales de partida son en general ya disponibles a uno de experiencia ordinaria en la técnica, los cuales son análogos a los sintetizados de compuestos estructuralmente similares conocidos y los procedimientos descritos en las Preparaciones y los Ejemplos, los cuales son como siguen incluyendo cualquiera de los nuevos procedimientos. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se ilustra en general abajo en los Esquemas de reacción.

20

Esquema de reacción 1

25



5

El esquema de reacción 1 ilustra la preparación del compuesto 4, el ácido 3-carboxílico arilo o heteroarilo sustituido se acopla con el compuesto 8 en el Esquema de reacción 2 para preparar compuestos de fórmula I, II o Ia.

10

El esquema de reacción 1 describe la conversión del halógeno 4-arilo sustituido o halógeno 4-heteroarilo sustituido a un grupo ciano, (2, Etapa 1) seguido por la reducción del grupo ciano con hidrógeno para dar la amina (3, Etapa 2) el cual es alquilado y desprotegido para dar el compuesto amida 4, Etapa 3. El grupo "PG" es un grupo protector éster desarrollados para grupos acilo tal como tal como grupos metilo, etilo o t-butilo. Estos grupos protectores son bien conocidos y apreciados en la técnica.

15

Por ejemplo, el técnico experto podrá reconocer que existe una variedad de condiciones útiles para selectividad introduciendo un grupo ciano tal como paladio catalizado con cianuración de haloarenos. Una fuente de cianuro tal como $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$, NaCN , o KCN y un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) en un solvente

20

25

aprotico polar tal como DMF, ACN, o THF dando el compuesto 2, Etapa 1. La reducción del benzonitrilo a la bencilamina se puede lograr por hidrogenación con una fuente de paladio tal como paladio al 5% en carbono, bajo condiciones ácidas usando un ácido tal como ácido clorhídrico bajo

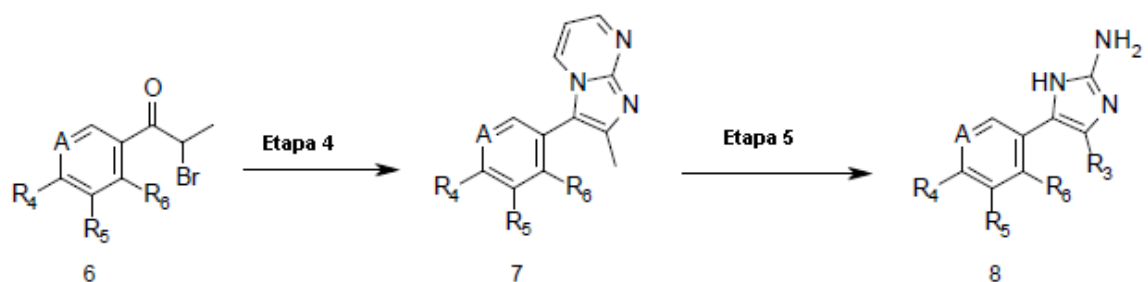
5 aproximadamente 60 psi de hidrógeno para dar el compuesto 3 en la Etapa 2. Se puede preparar un producto intermediario de (Etapa 2) usando un cloruro del ácido y una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina para dar la amida.

10 La desprotección del éster bajo condiciones básicas usando una base acuosa tal como hidróxido de litio proporciona la amida (4).

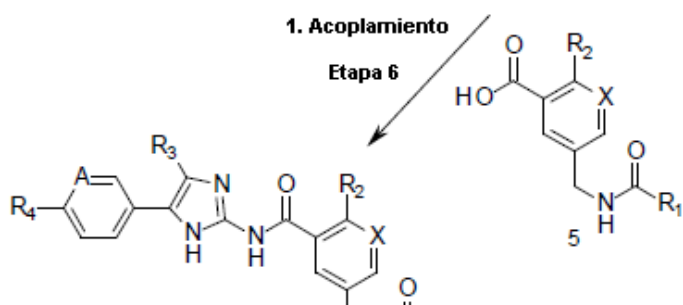
15

Esquema de reacción 2

20



25



5

El Esquema de reacción 2 ilustra la preparación de una pirimidina de imidazol sustituida con arilo o sustituida con heteroarilo que se usó para preparar una amina de imidazol sustituida con arilo o sustituida con heteroarilo que se acopla con el ácido 3-carboxílico sustituido con arilo o heteroarilo del Esquema de reacción 1 para dar los compuestos de fórmula Ia.

Por ejemplo, una imidazopirimidina (7, Etapa 4) se puede preparar de una cetona α -bromo o α -cloro apropiada con 2-aminopirimidina en un solvente aprótico polar tal como isopropanol o etanol o un solvente no polar tal como tolueno con o sin una base tal como bicarbonato de sodio para dar [1,2]pirimidina (7). La imidazo[1,2-a]pirimidina (7) se puede convertir a la imidazol-2-amina deseada (8, Etapa 5) con hidrazina, hidrato de hidrazina, o clorhidrato de hidrazina o hidroxilamina. El grupo amino primario del compuesto 8 después se puede acoplar con el ácido carboxílico del compuesto 5 en el Esquema de reacción 1 usando agentes de acoplamiento para dar compuestos de Fórmula Ia, I y II. Las condiciones de acoplamiento comunes involucradas usando un

agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio, anhídrido de propilfosfónico, dicilohexilcarbodiimida, tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N'-
 5 tetrametiluronio, y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y una base orgánica tal como N-tetrametiluronio o diisopropilamina para dar compuestos de la fórmula Ia.

A menos que se note lo contrario, los compuestos
 10 ilustrados en la presente son nombrados y numerados usando Symyx® Draw versión 3.2 (Symyx Solutions, Inc.) o IUPACNOMBRE ACDLABS.

Preparación 1

15 4,4-difluoro-3-oxo-butanoato de etilo

Se agregó metal de sodio (7 kg, 300 mol) en porciones a EtOH (53.6 kg) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 60 °C. Se agitó la mezcla de reacción hasta que el sodio se disolvió, después la mezcla se
 20 enfrió a 20-30°C. Se agregó una solución de difluoroacetato de etilo (34 kg, 274 mol) en EtOAc (63 kg) al etóxido de sodio a una temperatura de 25-40°C. La mezcla de reacción se calentó a 65°C mientras se agita. Después de 2 h la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó HCl 10% (30 kg HCl
 25 y 204 kg agua) a la mezcla hasta que el pH de la mezcla es 6-

7. La mezcla se extrajo con EtOAc (64 kg); se separó; y la
 capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (60 kg). Las
 fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (NaCl
 (48 kg) en agua (136 kg)). La fase orgánica se secó con 4A
 5 tamices moleculares en polvo (15 kg), y se concentró para dar
 el compuesto del título como un aceite marrón amarillo (33
 kg, 73% de rendimiento, 96% Pureza GC). ^1H NMR (500 MHz,
 CDCl_3 ,) δ 5.91 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.70 (s,
 2H), 1.27 (m, 3H).

10 Preparación 2

(2Z)-2-(etoximetilen)-4,4-difluoro-3-oxo-butanoato de etilo

Se agregó anhídrido acético (166 kg, 1625 mol) a
 una mezcla de 4,4-difluoroacetoacetato de etilo (33 kg, 199
 mol) y ortoformiato de trietilo (60 kg, 407 mol) mantenida a
 15 90-100 °C. La mezcla se agitó a 90-100°C por 8.5 horas y se
 removió acetato de etilo usando un aparato Dean-Stark. La
 mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del
 título (37.8 kg, 86% de rendimiento, 97% Pureza GC). ^1H NMR
 (500 MHz, CDCl_3 ,) δ 7.88 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.3 (m, 1H), 4.3
 20 (m, 4H), 1.4 (m, 3H), 1.32 (m, 3H).

Preparación 3

3-Dimetilaminoprop-2-enenitrilo

Se agregó dimetil acetal (49 kg, 412 mol) en 1,4-
 dioxano (30 kg) a una solución de ácido cianoacético (30 kg,
 25 353 mol) en 1,4-dioxano (120 kg) mantenida a 80°C. La mezcla

resultante se agitó por 4 horas. Después de esto la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con MTBE (44 kg); se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice; y se lavó la almohadilla de gel de sílice con MTBE (112 kg). Lo filtrado se recolectó, y se concentró bajo vacío para dar 48 kg de producto crudo en solución (19.6 kg, 57% de rendimiento). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃,) δ 6.91 (d, J =13.5 Hz, 1H), 3.7 (d, J =13.5 Hz, 1H), 2.86 (s, 6H).

Preparación 4

10 5-bromo-2-formilpiridin-3-carboxilato de etilo

A cada uno de los 106 viales de microondas de 20 ml por separado, se agregó: 5-bromo-2-metilpiridin-3-carboxilato de etilo (5 g, 20.48 mmol, 1.0 equiv), dióxido de selenio (2.98 g, 26.63 mmol, 1.3 equiv), y 1,4-dioxano (13 mL). Los recipientes se calentaron a 180 °C por 20 min con irradiación por microondas. Se combinaron los contenidos de los recipientes de reacción; se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice (2 kg); y se enjuagó la almohadilla con DCM (3 L). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. Se dividió el material en dos lotes de tamaño igual, y se pasó cada uno a través de una almohadilla de gel de sílice (2 kg) eluyendo con DCM. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo o anaranjado pálido (473 g, 93.2% de rendimiento). MS (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br)

258/260 (M+1).

Preparación 5

5-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una
5 mezcla de 5-bromo-2-formilpiridin-3-carboxilato de etilo (473 g, 1.83 mol, 1.0 equiv) y DCM (4.73 L) a 0-5 °C. Sobre un peryodo de 2 h, se agregó una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (364 mL, 2.75 mol, 1.5 equiv) en DCM anhidro (473 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura
10 ambiente, y se agitó por 16 h. Sobre un peryodo de 3 h, se transfirió la mezcla de reacción en alícuotas a una mezcla agitada de hielo (2.5 L), agua (2.5 L), y NaOH (50 % en peso acuoso, 400 mL), teniendo cuidado de controlar lo fumante. Se diluyó la mezcla resultante con DCM (1 L) y agua (1 L). Se
15 separaron las capas, y se extrajo la capa acuosa con DCM (2.5 L). Se lavó la capa orgánica con agua (2.5 L), y se dejó la mezcla asentarse por 10 minutos. Se separaron las capas; se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄; se removieron los sólidos por filtración; y lo filtrado se
20 concentró bajo presión reducida. Se disolvió el material resultante en DCM (600 mL), y se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (2 kg) eluyendo con DCM (20 L). Se concentró el eluyente bajo presión reducida, y
25 (1 L). Se dejó la mezcla enfriar a temperatura ambiente; se

recolectaron los sólidos por filtración; se lavaron los sólidos con iso-hexanos fríos; y se secaron bajo presión reducida a 40 °C para dar el compuesto del título como un polvo cristalino blancuzco (367 g). Se combinaron todos los
5 filtrados iso-hexanos, y se enfriaron a -20°C. Se recolectaron los sólidos anaranjados resultantes como un segundo cultivo del compuesto del título (37.5 g, rendimiento combinado 79%). MS (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br) 280/282 (M+1).

Preparación 6

10 5-ciano-2-(difluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo

En un matraz, se disolvió 5-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (150 g, 536 mmol, 1.0 equiv) en DMF (1.5 L). Se desgasificó la mezcla resultante evacuando después rellenando nuevamente el matraz
15 con nitrógeno tres veces. Se agregó cianuro de zinc(II) (51 g, 434 mmol, 0.81 equiv), seguido por tetraquis(trifenilfosfino)paladio (25.2 g, 21.8 mmol, 0.04 equiv). Se calentó la suspensión resultante a una temperatura interna de 100 °C por 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura
20 ambiente; se diluyó con agua (2 L); y se extrajo con éter dietílico (3 × 2.5 L). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (3 × 2.5 L). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con Et₂O (2.5 L). Se combinaron todas las fases orgánicas, y se secaron sobre MgSO₄. Se removieron los
25 sólidos por filtración, y lo filtrado se concentró bajo

presión reducida. Se purificó el material resultante por cromatografía instantánea en gel de sílice (2 kg), eluyendo con un gradiente de 1:1 DCM/isohexano a 100% DCM. Se obtuvo el compuesto del título como aceite incoloro, el cual se
5 solidificó en reposo (114 g, 94.1%). MS (m/z) 227 (M+1).

Preparación Alterna 6

Se calentó DMF anhidro (57 kg) a 60-65°C y se agregó (2Z)-2-(etoximetilen)-4,4-difluoro-3-oxo-butanoato de etilo (30 kg, 135 mol) seguido por adición por goteo de una
10 solución de 3-dimetilaminoprop-2-enenitrilo (31.6 kg, 135.1 mol). La mezcla resultante se agitó a 60-65 °C por aproximadamente 5 h. Se agregó acetato de amonio (16 kg, 202 mol), y la mezcla se agitó a 60-65 °C por 12 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a TA; se apagó con agua (270 kg); se
15 extrajo con MTBE (114 kg); y se separaron las capas. Se extrajo nuevamente la fase acuosa con MTBE (228 kg). Se combinaron las fases orgánicas; se lavaron con agua (300 kg); se filtraron a través de gel de sílice (15 kg); se lavó el gel de sílice con MTBE (114 kg); los filtrados se
20 recolectaron; y se concentraron para dar el producto crudo (26 kg), el cual se purificó por re-cristalización con EtOH (47.7 kg) para dar el compuesto del título (26 kg, 85% de rendimiento 98.6% pureza por GC). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃,) δ 9.09 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.44 (t, J =54 Hz, 1H), 4.49 (q, J =7 Hz, 2H), 1.46 (t, J =7 Hz, 3H).

25

Preparación 7

Clorhidrato 5-(aminometil)-2-(difluorometil)piridin-3-
carboxilato de etilo

Se purgó una mezcla de 5-ciano-2-
5 (difluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (160 g, 707.4
mmol) y EtOH (2 L) con nitrógeno y se agitó 15 min. Se agregó
ácido clorhídrico (37 % en peso acuoso, 273 mL, 3183.2 mmol,
4.5 equiv) y paladio (5% en carbono, 48 g, 22.5 mmol, 0.031
equiv) en EtOH (100 mL), y se agitó la suspensión resultante
10 bajo 60 psi de hidrógeno a temperatura ambiente por 70 min.
Se removieron los sólidos por filtración sobre tierra
diatomácea; se lavó la torta sólida con EtOH (1 L); y lo
filtrado se concentró bajo presión reducida. Se repitió este
procedimiento dos veces; se combinaron los sólidos; y se
15 sometió a suspensión en Et₂O:DCM [10:1, 5.5 L]. Se filtraron
los sólidos y se secó el material resultante a 45 °C por 3
horas para dar el compuesto del título como un sólido marrón
ligero (714 g, 96% de rendimiento). MS (m/z) 216 (M+1).

Preparación 8

20 Diclorhidrato de 5-(aminometil)-2-(difluorometil)piridin-3-
carboxilato de etilo

Se agregó una mezcla de 5-ciano-2-
(difluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (24 kg, 122
mol), EtOH (234 kg), Et₃N (16 kg, 157 mol), Boc₂O (57 kg, 251
25 mol) y Pd/C al 5% húmedo (14.2 kg, KF= 50%, 0.6 g/g) en un

autoclave. Se agitó la mezcla de reacción a 20-30 °C bajo 0.3-0.4 MPa presión de hidrógeno. Se vació el autoclave, y se rellenoó con hidrógeno fresco cada hora por 14.5 horas. Después de esto, se filtró la mezcla de reacción, y se lavó
 5 con EtOH (28.4 kg). Los filtrados combinados se concentraron para dar el intermediario protegido con *terc*-butoxicarbonilo (BOC). Se diluyó el material con agua (70 kg), y se extrajo con DCM (124 kg). Se separó la capa orgánica con carbono activo (1.9 kg, 0.1 g/g) y tamices moleculares 4Å en polvo
 10 (9.5 kg). Se agitó la mezcla por 3 horas y después se filtró. Se diluyó lo filtrado con MTBE (140 kg), y se trató con HCl (19.2 kg) y 1,4-dioxano (80 kg) a 20-30°C para dar una suspensión. Se agregó por goteo una solución de agua (5.0 kg) y 1,4 dioxano (15 kg) después se filtró la mezcla resultante.
 15 Se lavó la torta filtrada resultante con MTBE (48 kg) y DCM (138 kg) para dar el producto del título como un sólido blancuzco (18.5 kg, 66.3%, 98% HPLC). ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 9.00 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.42 (t, J =54 Hz, 1H), 4.37 (q, J =7 Hz, 2H), 4.20 (q, J =7 Hz, 2H),
 20 1.34 (t, J =7 Hz, 3H).

Preparación 9

2-(difluorometil)-5-{[(2-metilpropanoil)amino]metil}piridin-
 3-carboxilato de etilo

En un reactor térmicamente controlado se agitó una
 25 mezcla de clorhidrato 5-(aminometil)-2-

(difluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (198 g, 742.4 mmol, 1.0 equiv), DCM (3040 mL), y DIPEA (520 mL, 2.98 mol, 4 equiv), después se agregó una solución de cloruro de isobutirilo (95 mL, 903 mmol, 1.2 equiv) a esta proporción de
 5 forma que la temperatura interna se mantuvo entre 18 °C y 22 °C. Se agitó por 90 min. Se extrajo la mezcla de reacción con NaHCO₃ (sat., 1 L). Se agregó agua (1 L) y DCM (1 L), y se filtró la suspensión resultante a través de tierra diatomácea. Se combinaron todas las fases orgánicas, y se
 10 secaron sobre MgSO₄. Se removieron los sólidos por filtración, y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material resultante sometiénolo a suspensión con iso-hexano:Et₂O [1:1, 1 L]. Se recolectaron los sólidos por filtración, se lavaron con iso-hexanos fríos (500 ml), y
 15 se secaron bajo vacío a 50 °C para dar el compuesto del título como un polvo cristalino blancuzco (164 g). MS (m/z) 301 (M+1).

Preparación 10

Ácido 2-(Difluorometil)-5-{[(2-
 20 metilpropanoil)amino]metil}piridin-3-carboxílico

Se disolvió 2-(difluorometil)-5-{[(2-metilpropanoil)amino]metil}piridin-3-carboxilato de etilo (414 g, 1.38 mol, 1.0 equiv) en 1,4-dioxano (4.97 L). Se agregó agua (2.48 L) e hidróxido de litio (125.6 g, 2.96 mol,
 25 2.5 equiv); después la mezcla resultante se agitó por 60 min

a temperatura ambiente. Se concentró la solución de 1,4-dioxano a $\frac{1}{2}$ volumen bajo presión reducida, y se agregó ácido clorhídrico (5 N, 1.16 L, 5.79 mol, 4.2 equiv) lentamente para mantener la temperatura a menos de 20°C hasta que el pH es 2. Se recolectaron los sólidos por filtración; se secaron con aire por 18 horas; y después en un horno a vacío a 40 °C por 18 horas para dar un sólido blanco, (355.4 g, 94.7% de rendimiento). MS (m/z) 303 (M+1).

Preparación Alterna 10

Se agregó diclorhidrato de 5-(aminometil)-2-(difluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (0.5003 kg, 1.649 mol), tolueno anhidro, (3.0277 kg), y trietilamina (0.8347 kg, 8.24 mol) a un reactor de 15 l bajo nitrógeno. Se enfrió la reacción a 5 °C. Se agregó una solución de cloruro de isobutirilo (0.2110 kg, 1.98 mol) en tolueno anhidro, (0.4352 kg) por goteo durante 6 min mientras se mantiene la temperatura a 0-15 °C. Se calentó la suspensión resultante a 20 °C, y se continuó la agitación por 1.25 h. Se agregó solución de hidróxido de litio (preparada usando monohidrato de LiOH (0.3561 kg) y agua (2.5377 kg) a la suspensión de reacción durante 20 minutos. La mezcla se agitó a 15-25°C durante la noche (18.8 horas). Se separaron las capas, y se lavó la capa acuosa con tolueno anhidro (1.0796 kg). Se separaron las capas, y se acidificó la fase acuosa a pH = 3.5-4.5 con HCl 6 N (0.5521 kg hecho de HCl 12 N y agua). Se

agitó la suspensión a 15-25 °C por 1.6 horas. Se aislaron los sólidos por filtración. Se enjuagó el reactor con lo filtrado dos veces, y después se lavaron los sólidos con agua (1.0 kg) y tolueno anhidro (0.867 kg). Se secaron los sólidos húmedos
 5 bajo presión reducida a 70 °C, por 65.2 horas para dar el compuesto del título (0.3146 kg, 70% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.51 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 1.03 (d, J =
 10 6.8 Hz, 6H)

Preparación 11

2-Bromo-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona

Se agregó propiofenona de 4-trifluorometilo (100 g, 0.494 mol) a ácido acético glacial (200 mL) a 20 hasta 25 °C.
 15 Se agregó bromo (79 g, 0.494 mol) en ácido acético glacial (200 mL) durante 60 minutos. Se agitó la mezcla de reacción por 1 hasta 1.5 horas. Se apagó la reacción en 1.2 L de agua congelada (0 hasta 5°) y se agitó la mezcla por 3 horas a la misma temperatura. Se filtró la suspensión; se lavaron los
 20 sólidos con agua (1 L) a 10 hasta 15 °C; y se secaron los sólidos bajo vacío a 25 hasta 30 °C por 15 horas para dar el compuesto del título (128.1 g, 92.1% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.20-8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80-7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.82-5.89 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.79-1.81
 25 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Preparación 12

2-Metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina

En un reactor térmicamente controlado, se agitó una mezcla de 2-bromo-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona
5 (500 g, 1.78 mol, 1 equiv), IPA (5 L), 2-aminopirimidina (205 g, 2.13 mol, 1.2 equiv), y bicarbonato de sodio (298.8 g, 3.55 mol, 2 equiv) a 80°C por 18 horas. Se enfrió la suspensión, y se concentró in vacuo. Se diluyó la mezcla resultante en DCM (5 L), y se lavó con salmuera (2 L). Se
10 extrajo nuevamente la salmuera lavada con DCM (2.5 L); se combinaron todas las fases orgánicas; y se secaron sobre MgSO₄; se filtraron; y lo filtrado se recolectó. Lo filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida, y se sometió a suspensión la goma roja resultante en Et₂O (1.5 L). Se
15 recolectó lo sólido resultante por filtrado, y se secó con aire por 45 min para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco, fino (108 g, 22% de rendimiento). MS (m/z) 278 (M+1).

Procedimiento Alternativo A: Preparación 12

20 2-Metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina
Se disolvió 2-bromo-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona (7.120 g, 25.332 mmol) y 2-aminopirimidina (5.464 g, 55.729 mmol) en EtOH (40.0 mL). Se calentó la mezcla a reflujo, y se agitó por 24 horas. Se
25 concentró in vacuo. Se disolvió el residuo en EtOAc (750 mL);

y se lavó secuencialmente con NaS₂O₃ acuoso saturado (250 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (250 mL), y NaCl saturado (350 mL). Se cristalizó el residuo anaranjado a partir de heptanos/EtOAc para dar el producto del título como un sólido blanco (3.29 g, 46.85% de rendimiento). ¹H NMR (399.83 MHz, d₆-DMSO) δ 8.84 (dd, J= 1.9, 7.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J= 2.0, 4.2 Hz, 1H), 8.06–8.04 (m, 2H), 7.83–7.81 (m, 2H), 7.10 (dd, J= 4.1, 6.9 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).

Procedimiento Alternativo B Preparación 12

10 2-Metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina
Se agregó 2-bromo-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (100 g, 0.356 mol), 2-aminopirimidina (33.85 g, 0.356 mol), y bicarbonato de sodio (59.8 g, 0.811 mol) a tolueno (500 mL) a 25 hasta 30°C. Se
15 calentó la mezcla a 90 hasta 100 °C y se agitó por 24 horas. Después de esto de la mezcla se enfrió a 40 hasta 45°C, y se destiló el compuesto del título bajo presión reducida. Se enfrió lo destilado a 25 hasta 30°C; se agregó agua (1 L); y se agitó la mezcla 4 horas. Se filtró la mezcla recolectando
20 lo sólido, y después se lavó lo sólido con una solución al 10% de MTBE (200 mL) en hexano. Se secó lo sólido bajo vacío a 45 hasta 50°C por 12 horas para dar el compuesto del título (35.4 g, 35% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (q, 1H), 8.24–8.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.00–8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72–7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92–6.96 dd, J = 3.9
25

Hz y 4.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H).

Preparación 13

4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-amina

Se agitó una mezcla de 2-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina (180 g, 649.2 mmol, 1 equiv) en EtOH (1.4 L) e hidroxilamina (159 ml, 2.596 mol, 4 equiv) a una temperatura interna de 82°C por 48 horas. Se enfrió la mezcla, y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con DCM (1.5 L), y se lavó secuencialmente con agua (2 × 500 ml) y salmuera (500 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄; se filtró; lo filtrado se recolectó; y se removió el solvente in vacuo para dar una goma amarilla. Se purificó el material resultante por cromatografía instantánea en gel de sílice (2 kg), eluyendo con un gradiente de 4:1:0.02 DCM/MeOH/NH₃ para obtener el compuesto del título como una espuma amarilla (95% de rendimiento). MS (m/z) 242 (M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 1 esencialmente por el método de Preparación 13 con la imidazo-pirimidina apropiada.

20

Tabla 1

25

Prep.	Nombre	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
14	5-[6-(Trifluorometil)-3-piridil]-1H-imidazol-2-amina	¹ H NMR (399.83 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.68-10.66 (m, 1H), 8.96-8.96 (m, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.73 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 5.48-5.46 (m, 2H).
15	4-Metil-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-imidazol-2-amina	¹ H NMR (399.83 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.85 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (dd, J= 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 8.1

5

10

15

Preparación 20

3-Bromo-4-(dibromometil)benzonitrilo

20 Se calentó una mezcla de 3-bromo-4-
metilbenzonitrilo (25.0 g, 127.5 mmol, 1.0 equiv) y n-
bromosuccinimida (NBS) (5.53 g, 306.1 mmol, 2.4 equiv) en
tetracloruro de carbono (200 mL) a 95 °C por dos días. Se
enfrió la suspensión resultante, y se removieron los sólidos
25 por filtración. Lo filtrado se concentró bajo presión

reducida, y se purificó el materia crudo resultante por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 2-5% THF/hexanos para proporcionar el compuesto del título (37.09 g, 82% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 7.67 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.3$ Hz), 6.99 (s, 1H).

Preparación 21

3-Bromo-4-(difluorometil)benzonitrilo

Se agregó tetrafluoroborato de plata (26.69 g, 135.7 mmol, 2.5 equiv) a una solución de 3-bromo-4-(dibromometil)benzonitrilo (19.2 g, 54.3 mmol, 1.0 equiv) en DCM (200 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se removieron los sólidos por filtración; lo filtrado se concentró bajo presión reducida; y se sometió el materia crudo resultante a cromatografía del gel de sílice eluyendo con un gradiente de 2-5% THF/hexanos para proporcionar el compuesto del título (9.0 g, 71% de rendimiento). ES/MS (m/z) ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 231/233 (M).

Preparación 22

5-ciano-2-(difluorometil)benzoato de metilo

Se purgó una mezcla de 3-bromo-4-(difluorometil)benzonitrilo (8.87 g, 38.2 mmol, 1.0 equiv), trietilamina (16.0 mL, 114.7 mmol, 3.0 equiv), MeOH (70 mL), y DMF (120 mL) con nitrógeno; después se trató la mezcla con

acetato de paladio(II) (867 mg, 3.82 mmol, 0.1 equiv) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1.61 g, 3.82 mmol, 0.1 equiv). Se agitó la mezcla bajo 138 kPag de monóxido de carbono a temperatura ambiente por dos días y después 80 °C por un día.

5 La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con Et₂O (300 mL). Se lavó la mezcla con agua y cloruro de sodio saturado, y se separó la capa orgánica. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio; se filtró; lo filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida. Se sometió

10 el materia crudo resultante a cromatografía del gel de sílice eluyendo con un gradiente de gradiente THF/hexanos al 10-15% para dar el compuesto del título (6.19 g, 77% de rendimiento). ES/MS (m/z) 211 (M).

Preparación 23

15 5-cloro-2-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se disolvió benzoico ácido 5-cloro-2-(trifluorometil) (10 g, 0.044 mol) en MeOH (150 mL). Se agregó cloruro de tionilo (50 g, 0.421 mol) lentamente. Se calentó la mezcla resultante a 70 °C, y se agitó por 12

20 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se vertió el residuo en agua (100 mL), y se extrajo lo acuoso con EtOAc (2 × 200 mL). Se secaron los orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (11.5 g, 96.5%) como un

25 aceite. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃,) δ 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H),

7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H),
3.95 (s, 3H).

Preparación 24

5-ciano-2-(trifluorometil)benzoato de metilo

5 Se disolvió 5-cloro-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (500 mg, 2.1 mmol), cianuro de zinc (II) (197 mg, 1.68 mmol), zinc (55 mg, 0.84 mmol), tris(dibencilidenacetona) de di-paladio (II) (192 mg, 0.21 mmol), y difenilfosfino ferroceno (233 mg, 0.42 mmol) en dimetilacetamida (20 mL). La
10 mezcla de reacción se calentó a 85 °C, y se agitó por 12 horas. Se vertió la mezcla resultante en agua, y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). Se secaron los orgánicos combinados sobre sulfato de sodio; se filtró; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó
15 el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 50:1 éter de petróleo:EtOAc para dar el compuesto del título (320 mg, 66.5% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 ,) δ 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

20

Preparación 25

Clorhidrato 5-(aminometil)-2-(difluorometil)benzoato de metilo

Se purgó una mezcla de 5-ciano-2-(difluorometil)benzoato de metilo (9.37 g, 44.4 mmol, 1.0 equiv), paladio (10% en carbono, 3.00 g, 2.82 mmol, 0.064
25

equiv), y MeOH (50 mL) con nitrógeno; después se agregó ácido clorhídrico (37 % en peso acuoso, 8.0 mL, 105.6 mmol, 2.38 equiv); y se agitó la suspensión resultante bajo 275 kPag de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se
 5 removieron los sólidos por filtración; lo filtrado se concentró bajo presión reducida; y se secó el material resultante en un horno a vacío a 40 °C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido marrón ligero (7.01 g, 83% de rendimiento). ES/MS (m/z) 216 (M+1).

10

Preparación 26

Clorhidrato de 5-(aminometil)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se preparó esencialmente por el método de
 15 Preparación 25 con el nitrilo apropiado. ES/MS m/z 234 (M+1-Cl).

Preparación 27

Ácido 2-(Difluorometil)-5-[(2-
 20 metilpropanoilamino)metil]benzoico

Se agregó cloruro de isobutirilo (0.571 mL, 5.42 mmol, 1.05 equiv) a una mezcla de clorhidrato 5-(aminometil)-2-(difluorometil)benzoato de metilo (1.30 g, 5.17 mmol, 1.0 equiv) y trietilamina (1.51 mL, 10.85 mmol, 2.1 equiv) en DCM
 25 (50 mL) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla por una

hora. Se diluyó la mezcla con DCM; se lavó con agua; después con una solución de cloruro de sodio saturada acuosa. Se separó la capa orgánica; se secó sobre sulfato de sodio; se filtró; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se
5 disolvió el materia crudo resultante en 1,4-dioxano (10 mL), y se agregó hidróxido de sodio (5 N, 2 mL, 10 mmol, 1.93 equiv). Se agitó la suspensión resultante a 40°C durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y se trató el residuo resultante con ácido clorhídrico acuoso 1 N
10 hasta que el pH alcanzó 3. Se extrajo la suspensión resultante con EtOAc (2 × 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada acuosa (50 mL); se secó sobre sulfato de sodio; se filtró; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para
15 dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.32 g, 94% de rendimiento). ES/MS (m/z) 272 (M+1).

Preparación 28

2-(difluorometil)-5-[(2-metilpropanoilamino)metil]piridin-3-
20 carboxilato de etilo

Se trató una mezcla de diclorhidrato 5-(aminometil)-2-(difluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (18.9 g, 62.3 mmol, 1.0 equiv), DCM (300 mL), y *N,N*-diisopropiletilamina (49.4 mL, 283.5 mmol, 4.54 equiv) con
25 cloruro de isobutirilo (8.95 mL, 85.05 mmol, 1.36 equiv). Se

agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente por 90 minutos; se vertió la mezcla sobre una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (50 mL); y se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Se combinaron los extractos orgánicos; 5 se secaron sobre MgSO₄; se removieron los sólidos por filtración; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un semi-sólido amarillo. Se trituro el material con 1:1 Et₂O:isohexano (100 mL), y se filtró para aislar el compuesto del título como un sólido blanco (17.5 g, 93.6% de 10 rendimiento). ES/MS (m/z) 301 (M+1).

Preparación Alternativa 28

2-(difluorometil)-5-[(2-metilpropanoilamino)metil]piridin-3-carboxilato de etilo

Se enfrió una mezcla de diclorhidrato 5-(aminometil)-2-(difluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo 15 (29.8 g, 111.8 mmol, 1.0 equiv), DCM (510 mL), y trietilamina (59.2 mL, 424.6 mmol, 3.8 equiv) a 0 °C, después se agregó una solución de cloruro de isobutirilo (15.3 mL, 145.3 mmol, 1.3 equiv) en DCM (23 mL) por goteo durante 20 min. Se agitó 20 durante la noche mientras se dejó la mezcla calentar a temperatura ambiente. Se removió lo precipitado sólido por filtración, y se enjuagó lo filtrado con EtOAc (500 mL). Lo filtrado se concentró bajo presión reducida; se filtró lo concentrado para remover los sólidos; y se enjuagaron los 25 sólidos con EtOAc. Lo filtrado se concentró bajo presión

reducida para dar un aceite amarillo. Se sometió este material crudo a cromatografía del gel de sílice eluyendo con un gradiente de gradiente EtOAc/hexanos al 40-90%, para dar el compuesto del título un sólido cristalino amarillo ligero
 5 (25.8 g, 77% de rendimiento). ES/MS (m/z) 301 (M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 2 esencialmente por el método de Preparación 28 con la sal de amonio apropiada o amina primaria.

10

15

Tabla 2

20

25

Prep.	Nombre	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
29	5-(acetamidometil)-2-(difluorometil)benzoato de metilo	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.46-8.43 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.61-7.32 (m, 2H), 4.30 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).
30	2-(difluorometil)-5-[(propanoilamino)metil]benzoato de	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.37 (dt, J= 6.0, 5.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.60-7.32 (m, 2H),

5

10

15

20

25

Prep.	Nombre	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
33	5-[(2-metilpropanoilamino)metil]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.20–8.17 (m, 1H), 7.80 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (dd, J= 0.7, 8.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
34	2-(difluorometil)-5-[(2,2-dimetilpropanoilamino)metil]piridin-3-carboxilato de etilo	¹ H NMR (300.11 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.27 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.60–7.24 (m, 1H), 4.39–4.32 (m, 4H), 1.35–1.26 (m, 3H), 1.13 (s, 9H).

5

Preparación 35

5-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2-(difluorometil)piridin-
3-carboxilato de etilo

Se combinó clorhidrato 5-(aminometil)-2-(difluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (17.849 mmol, 4.760 g), THF (180 mL) y *terc*-butil carbonato de *terc*-butoxicarbonilo (21.419 mmol, 4.675 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 10 minutos. Se agregó trietilamina (5.225 mL, 37.484 mmol), y se agitó a temperatura ambiente 16 horas. Se removieron los sólidos por filtración a vacío, y se enjuagó con EtOAc. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el aceite amarillo resultante por cromatografía en gel de sílice (columna de 220 g RediSep® gel de sílice) eluyendo con un gradiente de gradiente EtOAc al 5-45% en hexano para dar el compuesto del título (3.62 g, 68% de rendimiento) un sólido cristalino amarillo ligero. ¹H NMR (399.80 MHz, d₆-DMSO) δ 8.71 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.56-7.24 (m, 2H), 4.33 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 4.24-4.21 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (t, J= 7.1 Hz, 3H). LCMS (m/z) 331 (M+1).

25

Preparación 36

Ácido 2-(Difluorometil)-5-[(2-
metilpropanoilamino)metil]piridin-3-carboxílico

Se agitó una mezcla de 2-(difluorometil)-5-[(2-
metilpropanoilamino)metil]piridin-3-carboxilato de etilo
5 (19.0 g, 63.3 mmol, 1.0 equiv), 1,4-dioxano (244 mL), agua
(125 mL), y hidróxido de litio (5.71 g, 136 mmol, 2.15 equiv)
a temperatura ambiente por 1 h. Se acidificó la mezcla a pH =
2 con ácido clorhídrico acuoso (5 N, 53.1 mL, 266 mmol, 4.2
equiv). Se removió el solvente orgánico bajo presión
10 reducida; se diluyó la suspensión resultante con agua (500
mL); y se filtró. Se recolectó lo sólido blanco resultante;
se lavó lo sólido blanco con agua (2 × 150 mL); y se secó con
aire por 18 h para dar el compuesto del título como un sólido
blanco fino (18.0 g, 92% de rendimiento). ES/MS (m/z) 273
15 (M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla
3 esencialmente por el método de Preparación 36 con el éster
apropiado.

20 Tabla 3

Prep.	Base	Nombre	ES/MS (m/z)
			¹ H NMR
25 37	LiOH	ácido 2-(Difluorometil)-5-[(2,2-dimetilpropanoilamino)metil]piridin-3-carboxílico	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.68 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.21 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 8.13-8.13 (m, 1H), 7.60-7.33 (m, 1H), 4.24 (d, J=

5

10

15

20

25

Prep.	Base	Nombre	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
40	LiOH	ácido 5-(Acetamidometil)-2-(difluorometil)benzoico	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 13.51-13.47 (m, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7.39 (m, 3H), 4.30 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H).
41	LiOH	ácido 2-(Difluorometil)-5-[(propanoilamino)metil]benzoico	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 13.63-13.60 (m, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7.39 (m, 3H),

5

10

15

20

25

Prep.	Base	Nombre	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
43	hidróxido de sodio	ácido 5-[(<i>terc</i> -Butoxicarbonilamino)metil]-2-(difluorometil)benzoico	300 (M-1)
44	hidróxido de sodio	ácido 5-[(2-Metilpropanoilamino)metil]-2-(trifluorometil)benzoico	¹ H NMR (400.43 MHz, d ₆ -DMSO) δ 13.66-13.63 (s, 1H), 8.38-8.35 (m, 1H), 7.74 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (dd, J= 0.8, 8.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J= 5.2 Hz, 2H)

5

Preparación 45

5-Bromo-2-(difluorometil)piridina

10 Se disolvió 5-bromopiridin-2-carboxaldehído (10.0g, 53.76 mmol) en DCM (200 mL). Se agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (39 g, 134.4 mmol) lentamente. Se calentó la solución resultante a 45 °C y se agitó por 16 horas. Se vertió la reacción lentamente sobre agua helada (50
15 mL). Se ajustó el pH de la solución a 7 con una solución acusa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la solución acuosa con DCM (3 × 20 mL). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión
20 reducida. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea eluyendo con una proporción 4:1 de éter de petróleo a EtOAc para dar el compuesto del título (8.5 g, 74% de rendimiento) como un líquido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.44–6.80 (t, J=54.9 Hz, 1H).

25

Preparación 46

6-(Difluorometil)-N-metoxi-N-metil-piridin-3-carboxamida

Se combinó 5-bromo-2-(difluorometil)piridina (5.00 g, 24.03 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3.52 g, 36.09 mmol), acetato de paladio(II) (0.162 g, 0.722 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.695 g, 1.201 mmol), y fosfato de potasio (tribásico) (15.3 g, 72.07 mmol) en *m*-xileno (50 mL). Se purgó el recipiente de reacción con gas de monóxido de carbono. Se calentó la solución a 100°C, y se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono por 16 horas. Con seguridad se purgó el recipiente en un área bien ventilada con nitrógeno hasta que está libre de monóxido de carbono. Se agregó agua (200 mL) para apagar la reacción. Se ajustó el pH de la mezcla a 7 con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una proporción 2:1 de éter de petróleo a EtOAc para dar el compuesto del título (2.5 g, 48% de rendimiento) como un aceite claro. LCMS (*m/z*) 216 (*M*+1).

Preparación 47

4-(difluorometil)benzoato de metilo

Se disolvió *p*-carbometoxibenzaldehído (3.103 g,

18.713 mmol) en DCM (50 mL). Se agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (9.079 mL, 46.783 mmol), y se agitó 16 horas. Lentamente se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (300 mL). Se agitó hasta
5 que se completó la evolución de gas (aproximadamente 2 horas). Se extrajo con DCM (2 × 100 mL). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 ; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix® 80
10 g @ 55 mL/min) eluyendo con un gradiente de hexanos a etilo acetato/hexanos al 20% durante 30 minutos para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.863 g, 82% de rendimiento). ^1H NMR (400.15 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.08–8.06 (m, 2H), 7.70 (ddd, J = 8.7, 1.1, 0.6 Hz, 2H), 7.26–6.98 (t, J =55.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).
15

Preparación 48

Ácido 4-(Difluorometil)benzoico

20 Se disolvió 4-(difluorometil)benzoato de metilo (2.855 g, 15.336 mmol) en MeOH (30 mL). Se agregó hidróxido de potasio (8.41 mL 2 equivalentes, 30.7 mmol), y se agitó la mezcla por 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se agregó EtOAc (100 mL) y HCl 1 N (50
25 mL). Se agitó por 30 minutos. Se separaron las capas. Se

secaron los orgánicos sobre Na_2SO_4 ; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto titulado como un sólido blanco (2.541 g, 96% de rendimiento). ^1H NMR (399.83 MHz, d_6 -DMSO) δ 13.29-13.28 (m, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24-6.97 (t, J =55.6, 1H).

Preparación 49

N-Metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida

Se disolvió ácido 6-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (0.949 g, 4.767 mmol) en DMF (10 mL) y se agregó clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.590 g, 5.959 mmol), y DIPEA (1.67 mL, 9.534 mmol), seguido por BOP (2.259 g, 5.005 mmol). La mezcla resultante se agitó por aproximadamente 60 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua (200 mL). Se extrajo con EtOAc (4 $\times$ 75 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de cloruro de sodio saturada acuosa (5 $\times$ 75 mL). Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL). Secuencialmente se lavó el residuo en EtOAc con una solución acusa saturada de NaHCO_3 (50 mL) para remover cualquier material de partida del ácido residual, seguido por agua (2 $\times$ 50 mL), y después una solución de cloruro de sodio saturada acuosa (2 $\times$ 50 mL). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de

sodio; se filtró; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un líquido claro (1.04 g, 93% de rendimiento). ¹H NMR (400.43 MHz, d₆-DMSO) δ 8.90 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 7.96 (dd, J= 0.7, 8.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 4 esencialmente por el método de Preparación 49 con el ácido apropiado.

10

15

Tabla 4

20

25

Prep.	Agente de Acoplamiento	Nombre	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
50	EDCI/ HOBT	2,3-Dicloro-N-metoxi-N-metil-benzamida	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.72-7.66 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).
51	EDCI/ HOBT	2-Cloro-N-metoxi-N,3-dimetil-benzamida	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.41-7.36 (m, 1H), 7.27 (td, J= 7.4, 2.8 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J= 7.6, 1.8, 0.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 3H), 2.33 (s, 3H).
52	BOP	4-(Difluorometil)-N-metoxi-N-metil-	¹ H NMR (400.15 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.69 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.22-6.94 (t,

5

Preparación 53

1-[6-(Trifluorometil)-3-piridil]etanona

Se disolvió N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida (0.685 g, 2.92 mmol) en THF (20 mL). Se agregó bromuro de metilmagnesio (3.0 M en EtO₂, 1.950 mL, 5.850 mmol). Se agitó la mezcla por 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acusa saturada de NaHCO₃ (20 mL). Se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (30 mL) y cloruro de sodio saturado (2 × 30 mL). Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.545 g, 98%) como un sólido amarillo ligero. ¹H NMR (400.43 MHz, d₆-DMSO) δ 9.21-9.21 (m, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.03 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 5 esencialmente por el método de Preparación 53 con la Amida Weinreb apropiada usando bromuro de etilo magnesio en lugar de bromuro de metilmagnesio.

Tabla 5

Prep.	Nombre	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
5	54	1-(2,3-Diclorofenil)propan-1-ona ¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.72 (dd, J= 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J= 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 2.88 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 1.04 (t, J= 7.2 Hz, 3H).
	55	1-(2-Cloro-3-metil-fenil)propan-1-ona ¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.44-7.42 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 2.85 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.04 (t, J= 7.2 Hz, 3H).
10	56	1-[6-(Difluorometil)-3-piridil]propan-1-ona 186 (M+1)

Preparación 57

1-[6-(Trifluorometil)-3-piridil]propan-1-ol

15 Se disolvió 6-trifluorometil-piridin-3-carboxaldehído (3.526 g, 20.136 mmol) en THF (50 mL). Se agregó bromuro de etilmagnesio (3.0 M en Et₂O, 7.38 mL, 22.1 mmol) rápidamente. Se agitó 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acusa saturada de NaHCO₃ (100

20 mL). Se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución acuosa saturada de NaCl (75 mL). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el

25 residuo por cromatografía instantánea (Analogix® 40g @ 40

mL/min) eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (5 % a 50%) durante 30 minutos para dar el compuesto del título (2.01 g, 49% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400.43 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.9, 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Preparación 58

1-[6-(Trifluorometil)-3-piridil]propan-1-ona

Se disolvió 1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propan-1-ol (2.010 g, 9.796 mmol) en DCM (40 mL). Se agregó 3,3,3-Triacetoxi-3-yodoftalido (4.712 g, 10.776 mmol), y se agitó por 16 horas. Se diluyó con DCM (100 mL). Se lavó con NaOH 0.5 N (100 mL). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 ; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.910 g, 96% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400.43 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.21 (dd, J = 0.5, 1.4 Hz, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 0.7, 8.1 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Preparación 59

1-[4-(Difluorometil)fenil]etanona

Se disolvió 4-acetilbenzaldehído (1.270 mL, 8.956 mmol) en DCM (20 mL). Se agregó (3.963 g, 17.913 mmol), y se agitó por 5 días. Se vertió la mezcla de reacción lentamente

sobre una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (250 mL). Se agitó la mezcla hasta que la evolución de gas se completó (~2 horas). Se extrajo con DCM (2 × 100 mL). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄; se filtraron; lo
5 filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea (Analogix® 40 g @ 40 mL/min) eluyendo con un gradiente de hexanos a EtOAc/hexanos al 20% durante 30 minutos para dar el compuesto del título como un aceite claro
10 (0.714 g, 47% de rendimiento). ¹H NMR (399.83 MHz, d₆-DMSO) δ 8.06 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.25-6.97 (t, J=55.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

Preparación 60

1-[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona

15 Se enfrió una solución de 1-bromo-2-metil-4-(trifluorometil)benceno (2.00 g, 8.367 mmol) y THF (17 mL) a -71°C, y después se agregó n-butil litio (2.5 M en hexanos, 9.204 mmol, 3.681 mL) durante 5 minutos. Se agitó la mezcla por 15 minutos a -71°C. Se agregó N-metoxi-N-metilpropanamida
20 (0.980 g, 8.367 mmol) a la mezcla por goteo durante 3-4 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. Se continuó la agitación de la solución a -71°C por 15-20 minutos; después se calentó la solución a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente por 40 minutos. Se
25 apagó la reacción con una solución acuosa saturada de cloruro

de amonio. Se extrajo la capa acuosa con Et₂O. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio; se filtró; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea (columna de 40 g RediSep®) eluyendo con un gradiente o f0-40% DCM/pentano para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1.490 g, 82% de rendimiento).
¹H NMR (399.80 MHz, d₆-DMSO) δ 7.84 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 2.93 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.03 (t, J= 7.2 Hz, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 6 esencialmente por el método de Preparación 60 con el bromuro de arilo apropiado.

Tabla 6

Prep.	Nombre	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
61	1-(3-Fluoro-4-metil-fenil)propan-1-ona	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.68 (dd, J= 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J= 1.5, 10.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 2.99 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 2.27 (d, J= 1.8 Hz, 3H), 1.04 (t, J= 7.2 Hz, 3H).
62	1-(4-Fluoro-3-metil-fenil)propan-1-ona	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.89 (ddd, J= 7.6, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 2.99 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 2.26 (d, J= 1.9 Hz, 3H), 1.04 (t, J= 7.2 Hz, 3H).
63	1-(2-Fluoro-3-metil-	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.60-7.57 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.17 (t, J= 7.6 Hz,

5

Preparación 64

2-Bromo-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona

Se disolvió *p*-trifluorometilpropiofenona (5.130 g,
10 25.120 mmol) en bromuro de hidrógeno (30.00 mL) y acético
ácido (20 mL). Se agregó bromo (1.23 mL, 23.864 mmol) en
acético ácido (25 mL) por goteo durante 30 minutos. Se agitó
la mezcla de reacción por 48 horas, y se diluyó la mezcla de
reacción con agua (1 L) y EtOAc (250 mL). Se agregó carbonato
15 de sodio sólido en porciones para ajustar el pH a ~7 dejando
cesar la evolución de gas entre adiciones. Se extrajo la
mezcla resultante con EtOAc (2 × 250 mL). Se secaron los
extractos orgánicos sobre Na₂SO₄. Se filtraron; lo filtrado se
recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida
20 para dar el compuesto del título como un aceite claro (7.140
g, 100% de rendimiento crudo). ¹H NMR (399.83 MHz, d₆-DMSO) δ
8.20 (dd, J= 0.7, 8.8 Hz, 2H), 7.92-7.90 (m, 2H), 5.85 (q, J=
6.5 Hz, 1H), 1.78 (d, J= 6.5 Hz, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla
25 7 esencialmente por el método de Preparación 64 con la cetona

apropiada.

Tabla 7

Prep.	Nombre	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
5 65	2-Bromo-1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etanona	¹ H NMR (400.43 MHz, d ₆ -DMSO) 9.25 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J= 2.1, 8.1 Hz, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 5.03 (s, 2H).
10 66	2-Bromo-1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propan-1-ona	¹ H NMR (399.83 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9.31 (dd, J= 0.8, 1.4 Hz, 1H), 8.64-8.62 (m, 1H), 8.10 (dd, J= 0.7, 8.2 Hz, 1H), 5.88 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 1.80 (d, J= 6.5 Hz, 3H).
67	2-Bromo-1-[4-(difluorometil)fenil]etanona	¹ H NMR (399.83 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.12 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.27-6.99 (m, 1H), 4.98 (s, 2H).
15 68	2-Bromo-1-[4-(difluorometil)fenil]propan-1-ona	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.14 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.25-6.97 (m, 1H), 5.82 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 1.77 (d, J= 6.5 Hz, 3H).
69	2-Bromo-1-[6-(difluorometil)-3-piridil]propan-1-ona	264/266 (M+1 Br ⁷⁹ /Br ⁸¹)

Preparación Alternativa 70

2-Bromo-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona

20 Se agregó *p*-trifluorometilpropiofenona (75 g, 360 mmol, 1.0 equiv) a acético ácido (375 mL). Se agregó bromo (18.1 mL, 352 mmol, 0.98 equiv) en ácido acético (375 mL) en una forma de goteo durante 45 minutos. Después de terminada la adición, se calentó la mezcla a una temperatura interna de 25 40°C, y se agitó por 90 minutos. Se removieron los

componentes volátiles bajo presión reducida, y se disolvió el residuo en Et₂O (300 mL). Se trató con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (4 × 200 mL) teniendo precaución de evolución de gas vigorosa. Se separó la fase orgánica, y se secó sobre MgSO₄. Se removieron los sólidos por filtración; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro el cual se solidificó en reposo (93 g, 92.0% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.27 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Preparación 71

2-Bromo-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona

Se agregó 1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona (0.805g, 3.723 mmol), N-bromosuccinimida (0.662 g, 3.723 mmol), SCX-2® (1 mmol/g; 0.298 g, 0.298 mmol), y Et₂O (11 mL) a un vial de tapa con rosca equipado con una barra agitadora. Se agitó la reacción a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó N-bromosuccinimida (0.663 g, 3.723 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó más N-bromosuccinimida (0.663 g, 3.723 mmol), y se continuó la agitación a temperatura ambiente por unas 2 horas adicionales. Se filtró la reacción, y se lavaron los sólidos con Et₂O amplio. Lo filtrado se recolectó, y lo filtrado se

concentró bajo presión reducida. Se colocó la mezcla resultante en un congelador durante la noche. Se purificó el material resultante por cromatografía instantánea (120
 5 0-30% DCM/pentano para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0.820 g, 75% de rendimiento). ^1H NMR (399.80 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69–7.65 (m, 2H), 5.64 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

10 Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 8 esencialmente por el método de Preparación 71 con la cetona apropiada.

15

Tabla 8

Prep.	Nombre	ES/MS (m/z) o ^1H NMR
20 72	2-Bromo-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)propan-1-ona	^1H NMR (399.80 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.99–7.97 (m, 1H), 7.93–7.89 (m, 1H), 7.31–7.26 (m, 1H), 5.78 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
25 73	2-Bromo-1-(2-fluoro-3-metil-fenil)propan-1-ona	^1H NMR (399.80 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.71–7.66 (m, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
74	2-Bromo-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)propan-1-ona	^1H NMR (399.80 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.78–7.72 (m, 2H), 7.47–7.43 (m, 1H), 5.79 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

5

10

15

20

25

Prep.	Nombre	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
79	2-Bromo-1-(2,3-diclorofenil)propan-1-ona	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.76 (dd, J= 1.3, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J= 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 5.51 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 1.72 (d, J= 6.6 Hz, 3H).
80	2-Bromo-1-(3,4-diclorofenil)propan-1-ona	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.21 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J= 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 5.82 (q, J= 6.5 Hz, 1H), 1.73 (d, J= 6.5 Hz, 3H).
81	2-Bromo-1-(2-cloro-3-metil-fenil)propan-1-ona	¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.54-7.50 (m, 2H), 7.33 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 5.50 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.75 (d, J= 6.6 Hz, 3H).

Preparación 82

5 N-[5-[6-(Difluorometil)-3-piridil]-4-metil-1H-imidazol-2-il]acetamida

Se disolvió 2-bromo-1-[6-(difluorometil)-3-piridil]propan-1-ona (0.500 g, 1.89 mmol) y guanidina de acetilo (0.514 g, 5.68 mmol) en DMF (12 mL). Se calentó la
 10 mezcla a 50 °C, y se agitó por 16 horas. Se vertió la mezcla en agua, y se extrajo con EtOAc (3× 20 mL). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo
 15 resultante por cromatografía instantánea (gel de sílice) eluyendo con una proporción 40:1 de DCM/MeOH para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.229 g, 46% de rendimiento). LCMS (m/z) 267 (M+1).

Preparación 83

20 2-Metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina

Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona (500 g, 1.78 mol, 1 equiv), IPA (5 L), 2-aminopirimidina (205 g, 2.13 mol, 1.2 equiv), y bicarbonato de sodio (298.8 g, 3.55 mol, 2 equiv)
 25 en un reactor térmicamente controlado a 80 °C por 18 horas.

Se enfrió la suspensión, y se concentró in vacuo. Se diluyó la mezcla resultante con DCM (5 L), y se lavó con salmuera (2 L). Se extrajo nuevamente la salmuera lavada con DCM (2.5 L); se combinaron todos los extractos orgánicos; se secaron sobre
 5 MgSO_4 ; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida a una goma roja. Se sometió a suspensión la goma roja resultante en Et_2O (1.5 L); se filtró; y se recolectó lo sólido. Se secó con aire lo sólido por 45 min para dar el producto como un sólido
 10 blancuzco fino (108 g, 22% de rendimiento). ES/MS (m/z) 278 (M+1).

Preparación Alternativa 83

2-Metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina
 Se disolvió 2-bromo-1-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona (7.120 g, 25.332 mmol), y
 15 2-aminopirimidina (5.464 g, 55.729 mmol) en EtOH (40 mL). Se calentó la mezcla a reflujo, y se agitó por 24 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc (750 mL).
 20 Secuencialmente se lavaron los extractos orgánicos con una solución acuosa saturada de NaS_2O_3 (250 mL), una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (250 mL), y una solución acuosa saturada de NaCl (350 mL). Se cristalizó el residuo anaranjado a partir de heptanos/EtOAc. Se recolectó el
 25 compuesto del título como un sólido blanco (3.290 g, 46.85%

de rendimiento). ^1H NMR (399.83 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.84 (dd, $J=1.9, 7.0$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J=2.0, 4.2$ Hz, 1H), 8.06–8.04 (m, 2H), 7.83–7.81 (m, 2H), 7.10 (dd, $J=4.1, 6.9$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H). ES/MS (m/z) 277.99.

5 Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 9 esencialmente por el método de Preparación 83 con la cetona α -bromo cetona o α -cloro apropiada.

Tabla 9

10

Prep.	Nombre	ES/MS (m/z) o ^1H NMR
84	3-[6-(Trifluorometil)-3-piridil]imidazo[1,2-a]pirimidina	^1H NMR (400.43 MHz, DMSO-d_6): δ 9.34–9.34 (m, 1H), 9.01–8.98 (m, 1H), 8.61–8.56 (m, 3H), 7.98–7.95 (m, 1H), 7.10–7.07 (m, 1H).
85	2-Metil-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]imidazo[1,2-a]pirimidina	279 (M+1)

15

20

Prep.	Nombre	ES/MS (m/z) o ^1H NMR
86	3-[4-(Difluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina	^1H NMR (399.83 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.98 (dd, $J=2.0, 6.8$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J=2.0, 4.1$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15–8.13 (m, 2H), 7.66 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.21–6.93 (m, 2H).
87	3-[4-(Difluorometil)fenil]-2-metil-imidazo[1,2-a]pirimidina	260 (M+1)
88*	3-(4-Fluorofenil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirimidina	^1H NMR (399.83 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.80 (dd, $J=2.0, 6.9$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J=2.0, 4.1$ Hz, 1H), 7.87–7.83 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.07 (dd, $J=4.1, 6.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

25

5

* α -cloro cetona usada.

10

Preparación 90

2-Metil-3-(*p*-tolil)imidazo[1,2-*a*]pirimidina

Se agregó 3-(4-bromofenil)-2-metil-imidazo[1,2-*a*]pirimidina (1.00 g, 3.470 mmol) y DMF (17 mL) a un vial de tapa con rosca de 50 ml (fijado con barra agitadora). Se
15 desgasificó la solución con nitrógeno por 3 min. Se agregó tetrametilestanano (1.91 mL, 13.88 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.36 g, 520.57 μ mol) al vial, y se cerró el vial. Se calentó la mezcla en un baño de aceite a 130°C por 2 horas. Se enfrió la reacción a
20 temperatura ambiente, y se apagó con un exceso de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera. Se secaron los extractos orgánicos sobre carbonato de potasio; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo
25 presión reducida. Se purificó la mezcla cruda por

cromatografía en gel de sílice con un gradiente de 50-100% hexano/EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.50 g, 64% de rendimiento). LCMS (m/z) 224.2 (M+1). ¹H NMR (399.83 MHz, d₆-DMSO) δ 8.81-8.79 (m, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 7.73 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Preparación 91

5-[6-(Difluorometil)-3-piridil]-4-metil-1H-imidazol-2-amina
Se disolvió N-[5-[6-(difluorometil)-3-piridil]-4-metil-1H-imidazol-2-il]acetamida (0.172 g, 0.65 mmol) en MeOH (5 mL) y agua (5 mL). Se calentó la mezcla a 60 °C. Se agregó ácido clorhídrico (12 N, 5 mL, 60 mmol). Se agitó la mezcla por 2 horas a 60°C. La mezcla se concentró a un volumen de aproximadamente 10 mL. Se ajustó el pH de la solución acuosa a 8. Se extrajo la solución resultante con EtOAc (2 × 20 mL). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.153 g, 100% de rendimiento crudo). LCMS (m/z) 225 (M+1).

Preparación 92

Formiato de [4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]amonio
Se suspendió 2-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina (2.176 g,

7.849 mmol) en EtOH (15.00 mL, 257.646 mmol). Se agregó hidrato de hidrazina (4.00 mL, 81.821 mmol). Se calentó a 125°C con irradiación por microondas. Se agitó por 30 minutos, y se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el
 5 residuo en EtOAc (75 mL); se lavaron los extractos orgánicos con agua (3 × 50 mL); y después se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (50 mL). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró in vacuo. Se purificó
 10 por cromatografía instantánea de fase inversa (Analogix® 150 g @ 40 mL/min) eluyendo con un gradiente de 5-30 % ACN/agua durante 35 minutos. El material precipita en muestra cargada. Se recolectó el material blanco resultante a partir de la muestra y se sometió a reflujo MeOH por 15 minutos. Se filtró
 15 la mezcla MeOH a través de tierra diatomácea, lo filtrado se recolectó, y se lavó la tierra diatomácea con MeOH. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.643 g, 72.9% de rendimiento) como un sólido cristalino blanco. ¹H NMR (400.43
 20 MHz, d₆-DMSO) δ 13.14-13.11 (m, 2H), 7.77 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). ES/MS (m/z) 241.99 (precursor +1, formiato no detectado).

Preparación 93

Ácido oxálico de 4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-
 25 imidazol-2-amina

Se agregó 2-Metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-A]pirimidina (50 g, 0.180 mol), ACN (500 mL), y monohidrato de hidrazina (20.1 g 0.628 mol) juntos a 25 hasta 30 °C. La mezcla de reacción se
5 calentó a 78 hasta 82 °C, y se agitó por 40 hasta 48 horas. Se monitoreó el progreso de reacción por HPLC. Cuando la reacción se completó, la mezcla se enfrió a 40 hasta 45 °C; se concentró a 100 mL de volumen residual; y se removió humedad residual por destilación de azeotropo con tolueno
10 (3×250 mL). Se enfrió la mezcla de reacción a 25 hasta 30 °C; se agregó DCM (250 mL); después se agitó la mezcla por 15 minutos. Se agregó agua (500 mL) a la mezcla, y se agitó por 30 minutos. Se separaron las capas, y se lavó la capa orgánica con agua (4×500 mL). Se concentró la capa orgánica
15 bajo presión reducida a 30 hasta 40°C a 50 mL de volumen residual para dar la base cruda. Se enfrió esta mezcla a 25 hasta 30 °C, y se agregó MeOH (100 mL). Se agregó una solución de dihidrato de ácido oxálico (45.5 g, 0.500 mol) en MeOH (300 mL) durante 60 minutos, y se agitó la mezcla por 2
20 horas a 25 hasta 30°C. Se enfrió la suspensión a 0 hasta 5 °C, y se agitó por una hora. Se filtró la mezcla; se lavó lo sólido con MeOH (100 mL); se recolectó lo sólido; y se secó lo sólido bajo vacío a 45 hasta 50 °C por 12 horas para dar el compuesto del título (41.0 g, 78% de rendimiento). ¹H NMR
25 (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J =

8.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

Preparación 94

4-Metil-5-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-
amina

5 Se agregó 2-bromo-1-(2,3-diclorofenil)propan-1-ona
(0.214 g, 0.759 mmol), 2-aminopirimidina (0.123 g, 1.290
mmol) y ACN (1.5 mL) a un recipiente de microondas (equipado
con una barra agitadora),. Se calentó la mezcla a 140 °C con
irradiación por microondas, y se agitó por 45 minutos. La
10 mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó
hidrazina (0.23 mL, 4.554 mmol). Se calentó la mezcla a 100°C
con irradiación por microondas mientras se agitó por 30
minutos. Se diluyó la reacción con agua, y se extrajo la
mezcla acuosa con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos
15 con agua; se recolectaron los extractos; y se secaron los
extractos sobre sulfato de sodio; se filtraron; lo filtrado
se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión
reducida. Se purificó el material en una columna SCX-2® (10
g) con DCM. Se enjuagó la columna con DCM, MeOH al 40% en
20 DCM, MeOH al 80% en DCM después se eluyó el producto con DCM
al 50%/amoníaco 7M en MeOH. Se concentró la fracción de
amoníaco bajo presión reducida. Se purificó el residuo por
cromatografía radial en una placa de gel de sílice de 2 mm
eluyendo con un gradiente de 75%-100% EtOAc/hexano, después
25 gradiente de NH₃ 7 M 1-4% en MeOH en EtOAc para dar el

compuesto del título como una espuma beige ligera (0.042 g, 23% de rendimiento). ^1H NMR (399.80 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.50–10.48 (m, 1H), 7.45–7.42 (m, 1H), 7.25–7.23 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 1.89 (s, 3H).

5 Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 10 esencialmente por el método de Preparación 94 usando la cetona α -bromo apropiada.

Tabla 10

10	Prep.	Nombre	ES/MS (m/z) o ^1H NMR
	95	5-(4-Clorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-amina	
	96	5-(3-Clorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-amina	208/210 (M+1 $\text{Cl}^{35}/\text{Cl}^{37}$)
15	97	5-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-4-metil-1H-imidazol-2-amina	206 (M+1)
	98	4-Metil-5-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-amina	256 (M+1)

	Prep.	Nombre	ES/MS (m/z) o ^1H NMR
20	100	5-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1H-imidazol-2-amina	260 (M+1)
	101	5-(3-Fluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-amina	192 (M+1)
	102	5-(3-Cloro-4-metil-fenil)-4-metil-1H-imidazol-2-amina	222/224 (M+1 $\text{Cl}^{35}/\text{Cl}^{37}$)
25	103	5-(2,3-Difluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-amina	210 (M+1)
	104	5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-amina	210 (M+1)
	105	5-(3,4-Diclorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-amina	241/242/243/244 [(M+1 $(2\text{Cl}^{35}/\text{Cl}^{37})$)]

5

10

Preparación 109

N-[[6-(difluorometil)-5-[[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]carbamoil]-3-piridil]metil]carbamato de *terc*-Butilo

Se disolvió formiato de [4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]amonio (0.205 g, 0.714 mmol) y ácido 5-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2-(difluorometil)piridin-3-carboxílico (0.283 g, 0.749 mmol) en DCM (5 mL). Se agregó DIPEA (0.50 mL, 2.855 mmol) seguido por BOP (0.350 g, 0.792 mmol). Se calentó la mezcla a 60°C, y se agitó 16 horas. Se agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0.150 g, 0.339 mmol). Se agitó la mezcla por 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua (15 mL). Se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL, y secuencialmente se lavaron los orgánicos combinados con una solución de cloruro de sodio saturada acuosa (4 × 15 mL) y

una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (15 mL). Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por

5 cromatografía instantánea de fase inversa (Analogix® 55g @ 40 mL/min) eluyendo con un gradiente de 5-75% ACN/agua durante 30 minutos. Se concentraron las fracciones apropiadas bajo presión reducida hasta que solo permaneció agua y el producto es un sólido suspendido. Se agregó una solución acusa

10 saturada de NaHCO₃ (50 mL), y se extrajo con EtOAc (2 × 30 mL) para dar el compuesto del título (0.212 g, 56%) como un sólido blanco. LCMS (m/z) 526 (M+1) 524 (M-1).

Preparación 110

5-(Aminometil)-2-(difluorometil)-N-[4-metil-5-[4-

15 (trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]piridin-3-carboxamida

Se agregó ácido clorhídrico (10 mL, 40.0 mmol, 4 M en 1,4 dioxano) a N-[[6-(difluorometil)-5-[[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]carbamoil]-3-piridil]metil]carbamato de *terc*-butilo (0.212 g, 0.403 mmol)

20 y se agitó durante la noche. Se diluyó con agua, y se extrajo con Et₂O. Se ajustó el pH a ~8 con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado

25 se concentró bajo presión reducida. Se purificó por

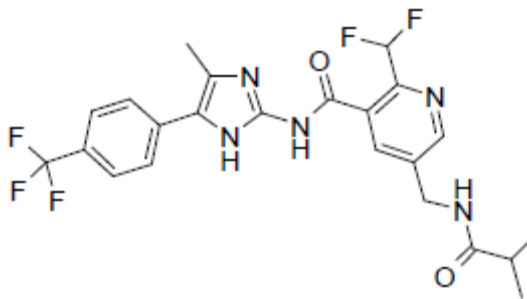
cromatografía instantánea de fase inversa (Analogix® 40g @ 40 mL/min) eluyendo con un gradiente de 2-55% ACN/agua durante 30 minutos. Se concentraron las fracciones apropiadas bajo presión reducida hasta que todo el ACN se removió y solo
 5 permaneció agua. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (30 mL), y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del
 10 título como un sólido amarillo ligero (0.098 g, 57% de rendimiento). ¹H NMR (400.43 MHz, d₆-DMSO) δ 8.71-8.69 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

15

Ejemplo 1

2-(Difluorometil)-5-{[(2-metilpropanoil)amino]metil}-N-{4-
 20 metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida

25



En un reactor térmicamente controlado se agitó una mezcla de 4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-
5 amina (395 g, 1.63 mol, 1 equiv), ácido 2-(difluorometil)-5-
{[(2-metilpropanoil)amino]metil}piridin-3-carboxílico (445.8
g, 1.63 mol, 1 equiv), DMF (3.16 L), DIPEA (856 ml, 4.91 mol,
3 equiv) y TBTU (630 g, 1.965 mol, 1.2 equiv) a una
temperatura interna de 75°C por 18 horas. Se enfrió la
10 mezcla; se diluyó con EtOAc (2.5 L); y se lavó con agua (3 ×
5 L) y salmuera (2 × 2.5 L). Se extrajeron las fases acuosas
combinadas con EtOAc (2.5 L). Se combinaron los extractos
orgánicos, y se secaron sobre MgSO₄. Se concentraron a
sequedad para dar un semi-sólido amarillo. Se sometió a
15 suspensión este sólido con Et₂O (2.5 L) por 3 horas; se
recolectaron los sólidos por filtración; y se secaron con
aire por 16 horas después in vacuo a 50 °C por unas 48 horas
adicionales para dar el producto del título como un sólido
blanco de flujo libre (568 g, 66% de rendimiento). ¹H NMR
20 (MeOD-*d*₄, 500 MHz): δ 8.63 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (d,
2H, *J* = 8.1 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.36 (t, 1H, *J* =
54.2 Hz), 4.47 (s, 2H), 2.52–2.45 (m, 4H), 1.13 (d, 6H, *J* =
6.8 Hz); MS (*m/z*) 496 (*M*+1).

Se agregó ácido 2-(Difluorometil)-5-[(2-metilpropanoil)amino]metil}piridin-3-carboxílico (230 g, 0.845 mol, 1 eq), 4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-amina (280.6 g, 0.845 mol, 1 eq), y 4-metilmorfolina (427.8 g, 4.22 mol, 5 eq) a EtOAc, (2.5 L). Se agitó la mezcla de reacción a 15-25 °C por 1 h. Se agregó anhídrido propilfosfónico (T3P®) (50% p/p en EtOAc, 1.884 kg, 2.95 mol, 3.5 eq) durante 17 min mientras se mantiene la temperatura a ≤ 40 °C. Se enjuagó el recipiente de adición con EtOAc (415 mL), y se agregó lo enjuagado a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a 15-25 °C por 1 h, y después se calentó a 65-75 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a 15-25 °C, y se diluyó con EtOAc (3 L). Se lavó la mezcla de reacción con agua, (2 × 2 L). Secuencialmente se lavó la fase orgánica con HCl 1N (2 × 2 L), salmuera (2 L), solución acuosa Na₂CO₃ 10% (2 × 2 L), y agua desionizada (2 × 2 L). Se concentró la capa orgánica bajo vacío a 65°C hasta que se observaron sólidos (aproximadamente 4 L, 62% de remoción de volumen). Se agregó EtOH absoluto (3 L), y se concentró nuevamente la solución a aproximadamente 3 L. Se agregó EtOH absoluto (1 L), y se agitó la suspensión a 65-75 °C por 30 min después a 15-25 °C por aproximadamente 63 horas. Se enfrió la suspensión a -15 hasta -5 °C mientras se agitó por ≥ 2 h. Se aisló lo sólido

por filtración, y se enjuagó lo sólido con EtOH absoluto frío (-10 °C, 420 mL). Se secó lo sólido resultante bajo vacío a 50 °C por 2 noches para dar el compuesto del título (268 g, 64% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.09 (s, amplio, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 38.6 y 8.2 Hz, 4H), 7.37 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.46 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

Procedimiento Alternativo B, Ejemplo 1

Se disolvió formiato de [4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]amonio (1.011 g, 1.00 equiv, 3.520 mmol), y ácido 2-(difluorometil)-5-[(2-metilpropanoilamino)metil]piridin-3-carboxílico (1.497 g, 1.25 equiv, 4.400 mmol) en DMF (25.00 mL, 323.313 mmol). Se agregó DIPEA (2.46 mL, 14.079 mmol), seguido por BOP (2.065 g, 4.576 mmol). Se calentó a 60°C, y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 75 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución acuosa saturada de NaCl (4 × 100 mL), después una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró in vacuo. Se purificó por cromatografía instantánea (Analogix® 80g @ 55 mL/min) eluyendo con un gradiente de DCM a NH₃ al 8% 7 N en MeOH/DCM durante 40

minutos. Se recolectaron 1.592 g del material. Se cristalizó de EtOAc/MeOH/heptanos. Se filtró el producto sólido lavando con hexanos y se secó bajo vacío durante la noche para dar el compuesto del título (1.298 g, 74.43% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400.43 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.34–12.26 (m, 2H), 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.41–8.37 (m, 1H), 8.05–8.02 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70–7.68 (m, 2H), 7.56–7.50 (m, 1H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.42–2.38 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ES/MS (m/z) 496.17.

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 11 esencialmente por el Procedimiento Alternativo B del Ejemplo 1 con el 2-aminoimidazol apropiado (o sal del mismo) y ácido.

Tabla 11

Ej	Agente de acoplamiento	Nombre	Estructura	ES/MS (m/z) o ^1H NMR
2	BOP	2-Cloro-5-[(2-metilpropanoilamino)metil]-N-[4-metil-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-imidazol-2-il]benzamida		480/482 (M+1) $\text{Cl}^{35}/\text{Cl}^{37}$
3	BOP	2-Cloro-5-[(2,2-dimetilpropanoilamino)metil]-N-[4-metil-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-imidazol-2-il]benzamida		494/496 (M+1) $\text{Cl}^{35}/\text{Cl}^{37}$
		2-(Difluorometil)-N-[5-[6-(difluorometil)-3-piridil]-1H-imidazol-2-il]benzamida		

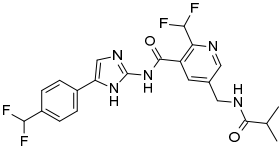
5

10

15

20

25

Ej	Agent e de acopl amien to	Nombre	Estructura	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
6	BOP	2-(Difluorometil)-N-[5-[4-(difluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-5-[(2-metilpropanoilamino)metil]piridin-3-carboxamida		¹ H NMR (400.43 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12.42-12.41 (m, 2H), 8.63-8.60 (m, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.39-7.10 (m, 2H).

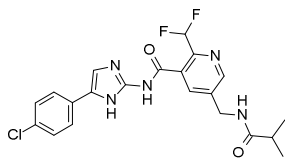
5

10

15

20

25

Ej	Agent e de acopl amien to	Nombre	Estructura	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
8	TBTU	N-[5-(4-Clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-(difluorometil)-5-[(2-metilpropanoilamino) metil]piridin-3-carboxamida		H1 NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12.25-12.22 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.74 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 4.36 (d,

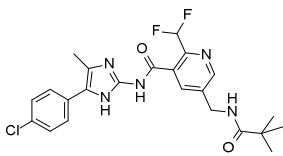
5

10

15

20

25

Ej	Agent e de acopl amien to	Nombre	Estructura	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
10	TBTU	N-[5-(4-Clorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-2-(difluorometil)-5-[(2,2-dimetilpropanoilamin o)metil]piridin-3-carboxamida		¹ H NMR (399.80 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12.12-12.10 (m, 2H), 8.61 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.38-7.36 (m,

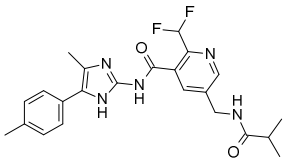
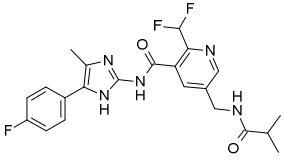
5

10

15

20

25

Ej	Agente de acoplamiento	Nombre	Estructura	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
12	HATU	2-(Difluorometil)-5-[(2-metilpropanoilamino)metil]-N-[4-metil-5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il]piridin-3-carboxamida		442 (M+1)
13	HATU	2-(Difluorometil)-N-[5-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-5-[(2-metilpropanoilamino)metil]benzamida		446 (M+1)
		2-(Difluorometil)-5-[(2,2-		

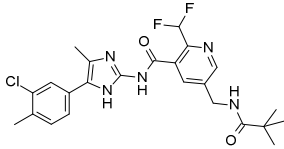
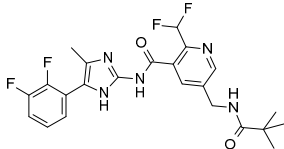
5

10

15

20

25

Ej	Agente de acoplamiento	Nombre	Estructura	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
18	TBTU	N-[5-(3-Cloro-4-metil-fenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-2-(difluorometil)-5-[(2,2-dimetilpropanoilamino)metil]piridin-3-carboxamida		490/492 (M+1 Cl ³⁵ /Cl ³⁷)
19	TBTU	2-(Difluorometil)-N-[5-(2,3-difluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-5-[(2,2-dimetilpropanoilamino)metil]piridin-3-carboxamida		478 (M+1)
		2-(Difluorometil)-N-[5-		

5

10

15

20

25

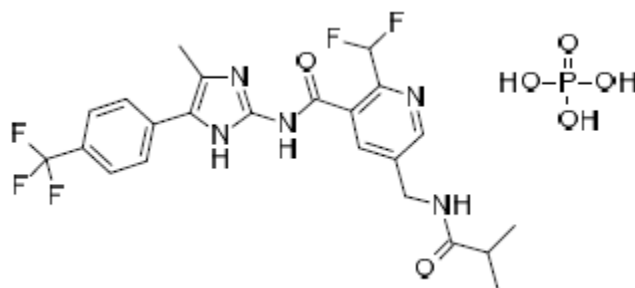
Ej	Agente de acoplamiento	Nombre	Estructura	ES/MS (m/z) o ¹ H NMR
24	TBTU	N-[5-(2-Cloro-3-metil-fenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-2-(difluorometil)-5-[(2,2-dimetilpropanoilamino)metil]piridin-3-carboxamida		490/492 (M+1) Cl ³⁵ /Cl ³⁷
25	TBTU	2-(Difluorometil)-5-[(2,2-dimetilpropanoilamino)metil]-N-[5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]piridin-3-carboxamida		460 (M+1)

5

Ejemplo 26

sal de fosfato de hidrógeno de 2-(Difluorometil)-5-{[(2-
metilpropanoil)amino]metil}-N-{4-metil-5-[4-
(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida

10



15

Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 mL con
5.58 g de 2-(difluorometil)-5-{[(2-
metilpropanoil)amino]metil}-N-{4-metil-5-[4-
(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida
y ácido fosfórico al 85% (800 µL). A esta mezcla, se agregó
20 acetonitrilo (40 mL) durante el curso de 20 minutos para
producir una suspensión suelta. Se agitó la suspensión a
temperatura ambiente por 30 minutos. Se recolectaron los
sólidos por filtración a vacío, y se secaron los sólidos bajo
presión reducida a 100 °C por varias horas para proporcionar
25 la sal de fosfato (5.6359 g, 92%).

Análisis Espectrográficos de XRD

Los patrones de XRD de sólidos cristalinos se obtuvieron en un difractómetro de polvo de rayos-X Bruker D4 Endeavor, equipado con una CuK α ($\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$) y un detector Vantec, que opera a 35 kV y 50 mA. La muestra es barrida entre 4 y 40° en 2 θ , con un tamaño de etapa de 0.0087 ° en 2 θ y una velocidad de barrido de 0.5 segundos/etapa, y con divergencia de 0.6 mm, anti-dispersión fija a 5.28 mm, y ranuras detectoras a 9.5 mm. El polvo seco se envasó en un sujetador de muestra de cuarzo y se obtuvo una superficie lisa usando una laminilla de vidrio. La variabilidad de la posición pico de ± 0.2 en 2 θ tomará en cuenta variaciones potenciales sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma de cristal indicado. Los patrones de difracción de la forma de cristal se recolectaron a temperatura ambiente y humedad relativa, se ajustaron con base en picos estándares NIST 675 a 8.85 y 26.77 grados 2-theta.

Una muestra de sal de fosfato de hidrógeno 2-(difluorometil)-5-[[(2-metilpropanoil)amino]metil]-N-{4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida preparada de conformidad con el Ejemplo 26 es caracterizada por un patrón de XRD usando radiación de CuK α y que tiene picos de difracción (valores 2-theta). Específicamente el patrón contiene un pico a 4.85 en

combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste de 9.77, 16.68, 17.93, 19.15, 22.27 y 24.84 con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0.2 grados. Un listado de los picos principales en 2-theta se
 5 proporciona abajo en la Tabla 12.

Tabla 12

10

15

Pico	Ángulo (2-Theta °)	Intensidad (%)
1	4.85	96
2	9.77	28
3	10.63	36
4	11.00	57
5	12.22	47
6	12.67	44
7	16.68	25
8	17.93	56
9	18.24	29
10	19.15	41
11	20.37	68
12	22.27	100
13	23.51	46
14	24.84	54

Ejemplo 26

20

Procedimiento Alternativo

25

Se agregó 2-(Difluorometil)-5-[[(2-metilpropanoil) amino] metil]-N-{4-metil-5-[4-(trifluorometil) fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida (250 g, 0.505 mol, 1 eq) a ACN, (5 L). Se agregó una solución de 85% H₃PO₄, (110.7 g, 0.960 mol H₃PO₄, 1.90 eq) en agua

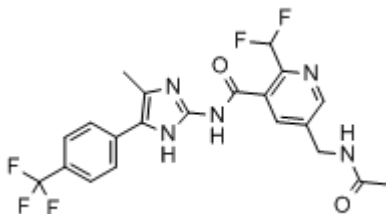
desionizada, (1 L) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a 60–70 °C, y después se filtró a través de una cápsula de filtro de 1.2 µm sobre un reactor de 15 L. Se calentó la suspensión resultante a 55–65 °C y agitó a

5 temperatura ambiente durante la noche. Después de esto se enfrió la suspensión a 5 °C y se agitó por aproximadamente 2 horas mientras se mantiene la temperatura de reacción a 5 °C. Se recolectaron los sólidos, y se enjuagaron los sólidos con ACN frío (0–10 °C, 2 x 475 mL) y agua desionizada fría (0–10

10 °C, 2 x 475 mL). Se regresaron los sólidos húmedos (354 g) al reactor, y se sometió a suspensión los sólidos con agua desionizada (2.5 L) a temperatura ambiente por 2 h. Se recolectaron los sólidos por filtración, y se enjuagaron los sólidos con lo filtrado (3 veces) seguido por agua

15 desionizada (1.25 L). Se secaron los sólidos bajo presión reducida a 110 °C con una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (237 g, 79% de rendimiento). Análisis por $C_{23}H_{22}F_5N_5O_2 \cdot H_2PO_4$: calcd: C, 46.55; H 4.25; F 16.01; N 11.80; encontrado: C, 46.63; H, 4.22; F, 16.30; N, 11.91. ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 33.3 Hz, 4H), 7.36 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.45 (m, J = 6.9 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

5-(Acetamidometil)-2-(difluorometil)-N-[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]piridin-3-carboxamida

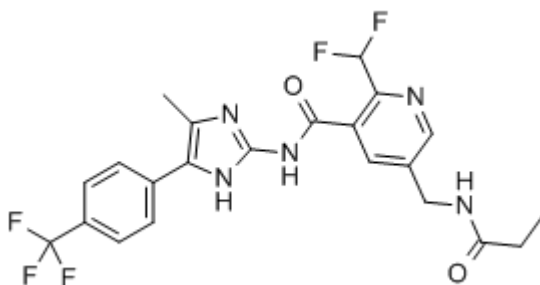


Se disolvió 5-(aminometil)-2-(difluorometil)-N-[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]piridin-3-carboxamida (0.047 g, 0.110 mmol) en DCM (3 mL). Se agregó trietilamina (0.038 mL, 0.276 mmol) seguido por cloruro de acetilo (9.830 μ L, 0.138 mmol), y se agitó durante la noche. Se vertió la reacción sobre solución de NH_4Cl acuosa saturada (15 mL), y se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 10 mL). Se combinaron los extractos orgánicos; se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio; se filtraron; lo filtrado se recolectó; y lo filtrado se concentró bajo presión reducida a sequedad para dar el compuesto del título (0.039 g, 75% de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. LCMS (m/z) 468 (M+1).

20

Ejemplo 28

2-(Difluorometil)-N-[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-5-[(propanoilamino)metil]piridin-3-carboxamida



25

Se preparó esencialmente por el método de Ejemplo 27 con la amina y cloruro de ácido apropiado. ES/MS (m/z) 482 (M+1).

Ensayos Biológicos

Ensayo de inhibición de enzima mPGES-1 humana

La mPGES-1 humana (Invitrogen™ (Cat# 97002RG, clon ID 6374722)) es subclonada sobre pcDNA3.1 y temporalmente expresada en células 293E. Se prepararon microsomas a partir de pelletillas celulares basadas en métodos publicados (Oullet *et al.*, Purification and characterization of recombinant microsomal prostaglandin E synthase-1, Protein Expression and Purification, 26 pp 489-495 (2002); y Thoren *et al.*, Human Microsomal Prostaglandin E Synthase-1, J. Biol Chem. 278(25) pp 22199-22209 (2003)). Brevemente, las pelletillas se llevaron en amortiguador de homogenización (15 mM Tris-HCl, pH 8.0; 0.25 M sacarosa; 0.1 mM EDTA; 1 mM glutatona) y se sonicó 5 × 30 segundos en hielo. El homogenado se centrifugó a 5000 × g por 10 minutos a 4 °C. La fracción sobrenadante es decantada; cargada sobre tubos Beckman Quick-Seal®; y centrifugada a 150,000 × g por 90 minutos a 4 °C. La fracción sobrenadante es desechada por decantación; y las pelletillas son resuspendidas en amortiguador de ensayo (10 mM fosfato de

sodio (pH 7.0), 10% glicerol, y 2.5 mM glutatona. Cóctel Inhibidor de Proteasa Completa (Roche)). Se determina la concentración de proteína usando el reactivo Pierce Coomassie Plus™.

5 Para el ensayo de enzima, los microsomas son diluidos sobre el amortiguador de ensayo y se agregaron 7 μ L/cavidad a placas de 384 cavidades. Las placas de dilución de compuesto (Nunc Cat #249944) son generadas en un Multimek™, y se agregaron 1 μ L/cavidad a las placas de
 10 ensayo. Se diluyó H_2 de prostaglandina (PGH_2) sobre amortiguador de ensayo inmediatamente antes del uso y se agregaron 7 μ L/cavidad. Las concentraciones finales son 4.4 μ g/mL de microsomas y 1.69 μ M de PGH_2 . Después de una incubación de 2.5 minutos a temperatura ambiente, se
 15 agregaron 2.5 μ L/cavidad de 1 mg/mL de $SnCl_2$ en HCl 0.5 N para detener la reacción. Cinco μ L de la reacción se transfirieron a una placa de 384 cavidades y acetonitrilo (45 μ L) que contiene PGE_2 deuterado como un estándar interno se agregó con un Multidrop; y las placas se almacenaron a -20
 20 °C. Las placas se analizaron por PGE_2 usando análisis de LC/MS estándar (Biocius Lifesciences (Wakefield, MA 01880)). Los datos se usan para calcular el IC_{50} (μ M). Los resultados indican que el Ejemplo 1 (2-(difluorometil)-5-{[(2-metilpropanoil)amino]metil}-N-{4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-

carboxamida) inhibe mPGES-1 humana con un valor de IC_{50} (μM) de $0.000944 \pm 0.00059 \mu M$ (media $\pm$ desviación estándar; $n = 10/22$). Los compuestos ejemplificados exhiben un IC_{50} de menos de 100 nM. De este modo, los compuestos ejemplificados son
5 inhibidores potentes de la enzima mPGES-1 en una preparación de enzima aislada.

Ensayo a base de Célula para medir la Selectividad

Eicosanoide

10 La línea de células de carcinoma de pulmón epitelial humano A549 se obtuvo de ATCC (CCL-185) y se mantiene en F12 de Kaighn ("F12K") + 10% de suero bovino fetal (FBS) (medio de plaqueado), y 5% de CO_2 . Las células se pasaron a 1:3 dos veces por semana.

15 Para este ensayo, las células son liberadas de los matraces lavando una vez con salina amortiguada de fosfato (PBS), después una vez con Tripsina/EDTA. Después de 3-5 minutos a $37^\circ C$, las células son suspendidas en 10 mL de medio de plaqueado, y centrifugadas a 2,000 rpm a $25^\circ C$ por 5
20 minutos. El sobrenadante es aspirado, y la pellet celular es resuspendida en 10 mL de F12K. El número de células se determina por conteo de una alícuota de células, las cuales han sido diluidas en PBS y azul Tripiano en un hemocitómetro. Las células son plaqueadas a 40,000/cavidad en placas Falcon
25 de 96 cavidades 24 horas previo al tratamiento. Los

compuestos se diluyeron en DMSO a 100 × de la concentración final en tubos Screen Mates. El medio se removió de las células, y se agregó medio fresco a las células (90 µL/cavidad). Los compuestos son agregados a 1 µL/cavidad, 5 n=2, para dar siete concentraciones cada uno. Las células son pretratadas por 30 minutos a 37 °C, 5% CO₂. Se induce producción de prostaglandina E₂ por la adición de interleucina humana recombinante 1β (rhIL-1β) diluida en medio de plaqueado a 10 × final. Se agregó una alícuota de 10 10 µL/cavidad para dar una concentración final de rhIL-1β de 0.1-0.2 ng/mL. El periodo de tratamiento es aproximadamente 18 horas. Se removió el medio acondicionado a placas de polipropileno de fondo en v. Se agregó F12K libre de suero a las células (50 µL/célula) junto con reactivo CellTiter96 15 (Promega™) (10 µL/cavidad). Las placas son incubadas a temperatura ambiente por 30-45 minutos, y después leídas en un lector de placa a A490 para determinar la viabilidad. Una cavidad de control recibe 10 µL/cavidad de 10% triton X-100 para servir como un control tóxico.

20 El medio acondicionado es sometido a ensayos para determinar los niveles de PGE₂ y PGI₂ por ensayos inmunes específicos de la enzima (EIAs) de conformidad con los protocolos del fabricante (Cayman). Brevemente, el medio acondicionado (1 µL) se agregó a cada cavidad de una placa de 25 96 cavidades revestida con un anticuerpo de captura y que

contiene amortiguador EIA (49 μ L) suministrado por el fabricante. El indicador se diluyó con el amortiguador EIA, y agregó (50 μ L/cavidad). El anticuerpo de detección se diluyó con el amortiguador EIA y se agregó (50 μ L/cavidad). La

5 placa es cubierta con película de sellado adhesiva y es incubada por 1 hora a temperatura ambiente en un sacudidor orbital a 100 rpm. El amortiguador de lavado se diluyó sobre agua purificada Millipore, y la placa es lavada 5 $\times$ 350 μ L/cavidad usando un lector de placa. El sustrato (reactivo

10 Ellman) es diluido en agua purificada Millipore y se agregó (200 μ L/cavidad). Después de aproximadamente 45 minutos a temperatura ambiente en un sacudidor orbital a 100 rpm, las placas son leídas a A412 en un lector de placa. Se usa una curva estándar de PGE₂ para calibrar los datos desconocidos.

15 El Ejemplo 1 (2-(difluorometil)-5-{[(2-metilpropanoil)amino]metil}-N-{4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida) inhibe la formación de PGE₂ con un IC₅₀ de 0.0121 $\pm$ 0.0061 μ M (media $\pm$ desviación estándar; n = 4) sin afectar

20 la síntesis de otros prostanoïdes. De este modo, el compuesto ejemplificado se muestra por inhibir selectivamente la síntesis de PGE₂ sin inhibir la síntesis de otros prostanoïdes.

Se recolectó sangre de donadores voluntarios normales en tubos vacutainer de heparina de sodio. Los donadores no tomaron NSAIDs, aspirina, Celebrex, o glucocorticoides dentro de dos semanas de la donación. Todos los tubos/donadores son combinados en tubos centrífugos cónicos Corning de 250 mL y 436.5 μ L/cavidad de distribuyen en las placas de polipropileno de cavidad profunda. Los compuestos son diluidos en DMSO a 100 $\times$ final y 4.5 μ L/cavidad por duplicado o triplicado se agrega para dar curvas de 7 puntos. La sangre es pretratada a 37 °C, 5% CO₂, en una atmósfera humidificada, holgadamente cubierta con un manto de estera de silicona, por 30 minutos después de lo cual 9 μ L/cavidad de una solución de 5 mg/mL de lipopolisacárido (LPS) (Sigma 0111:B4) en 1 mg/mL de albúmina de suero bovino (BSA)/PBS se agrega para dar una concentración final de LPS de 100 μ g/mL. Las placas son incubadas por 20-24 horas, holgadamente cubiertas, a 37 °C, 5% de CO₂, en una atmósfera humidificada, en un sacudidor orbital a aproximadamente 100 rpm. Las placas son selladas herméticamente con estereras de tapón de silicona y son enfriadas en hielo por aproximadamente 1 hora. Después las placas son centrifugadas a 1800 $\times$ g, 10 minutos, 4 °C, en una centrífuga Eppendorf 5810R. El plasma se removi6 de la capa celular usando el Rainin L200 con puntas de filtro estériles y se transfiri6 a placas de polipropileno de fondo en v. Cien

microlitros se transfieren cuantitativamente a bloques de tubo agrupados Costar y 400 μ L/cavidad del reactivo de detención de metanol y se agregan estándares internos, d-4PGE₂, d-4PGF_{2 α} , y d-4TX_{2 β} . Las muestras son sometidas a
5 vórtices por 5 minutos y son colocadas a -20 °C por al menos una hora. Las muestras son centrifugadas por 10 minutos a 4000 rpm en un Eppendorf 5810R.

La extracción de fase sólida se realiza usando placas de 96 cavidades/Waters HLB 30 mg en un colector a
10 vacío: 1) la matriz se lavó con metanol (1 mL), seguido por 0.1% de ácido fórmico en agua (1 mL); 2) 400 μ L de muestra se aplican junto con 0.1% de ácido fórmico en agua (900 μ L) y se dejan unir por 5 minutos; 3) la matriz se lava con 0.1% de ácido fórmico en agua (600 μ L), seguido por 80/20
15 agua/metanol (600 μ L); 4) los productos son eluidos con 2-500 μ L volúmenes de acetato de etilo; 5) las muestras son secadas bajo nitrógeno y reconstituidas en 75/25 de agua/acetonitrilo con 0.1% de ácido fórmico (50 μ L). Los productos se analizaron por LC/MS/MS. El compuesto 2-
20 (difluorometil)-5-{[(2-metilpropanoil)amino]metil}-N-{4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}pyridin-3-carboxamida (Ejemplo 1) inhibe selectivamente la producción de PGE₂ con un IC₅₀ de $0.012 \pm 0.0.008$ μ M (media geométrica $\pm$ desviación estándar; n = 11) sin inhibir la producción de
25 PGF_{2 α} y TXB₂.

Modelo *in vivo* de monoyodoacetato (MIA)

Cobayos Dunkin Hartley macho que pesan aproximadamente 200-250 gramos al tiempo de la inyección de MIA se usaron para medir el dolor en el modelo MIA. Los cobayos se alojaron en grupos en una piscina infantil para niños y se mantuvieron a una temperatura constante en un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Al día antes del estudio, los cobayos se movieron a jaulas estándares con 2 animales por jaula. Los animales tienen acceso libre al alimento y agua todo el tiempo excepto durante la recolección de datos. Todos los experimentos son llevados a cabo de conformidad con protocolos aprobados por el Comité de Uso y Cuidado Animal Institucional de Eli Lilly.

En el modelo MIA estándar las rodillas derechas de cada cobayo se inyectaron con MIA (0.3 mg) en salina (50 µl) y las rodillas izquierdas con salina (50 µl). Se mide el dolor a 9 días después de la inyección de MIA usando pruebas de incapacidad. Las pruebas de incapacidad miden la diferencia en la carga de peso de la pata posterior entre las rodillas inyectadas con salina y MIA, y cada valor representa el promedio de 3 mediciones separadas cada una medida durante 1 segundo.

Para este estudio, cobayos se dosificaron con ya sea vehículo (10% Cremophor® EL (CAS 61791-12-6) en salina) o

Ejemplo 1 (10 ó 50 mg/kg). Un cuarto grupo de cobayos también se dosificó con el fármaco anti-inflamatorio no esterooidal diclofenaco (salina de vehículo, 30 mg/kg), el cual actúa como un control positivo para el estudio, ya que ha mostrado previamente eficacia en el modelo. Todas las dosificaciones son subcutáneas a un volumen de dosis de 5 ml/kg y el tamaño del grupo es n=6. El grupo de dosis es aleatoriamente asignado a cada animal y la dosificación se realiza por etapas por 10 minutos para cada cobayo. Cuatro horas posteriores a la dosis, el dolor se mide usando pruebas de incapacidad. Los resultados son reportados en la Tabla 13 ya que la diferencia media en carga de peso entre rodillas inyectadas con MIA y salina y comparaciones estadísticas se hace entre animales tratados con compuesto y tratados con vehículo para valorar el efecto del compuesto del Ejemplo 1 en el dolor de rodilla en el modelo.

Tabla 13

20

25

Compuesto	Diferencia media en carga de peso de la pata trasera (rodilla con salina-rodilla con MIA) (g)	Media de % de reducción de dolor comparado con vehículo
Vehículo	44.29±0.69	
Ejemplo 1, 10 mg/kg	37.53±0.87	15
Ejemplo 1, 50 mg/kg	28.44±0.66	36
Diclofenaco, 30 mg/kg	34.65±1.14	22

Media $\pm$ SEM; SEM = error estándar de la media.

5 Los datos se evalúan por análisis de varianza de una forma; $p < 0.05$ por la prueba Dunnet por comparación con vehículo y se usa un ajuste Bonferroni para comparación entre grupos.

10 Ambas dosis del compuesto del Ejemplo 1 y diclofenaco reducen significativamente el dolor contra vehículo con el grupo de 50 mg/kg del Ejemplo 1 siendo significativamente diferente del grupo de 10 mg/kg y el grupo de diclofenaco.

15 Los compuestos ejemplificados de la presente invención pueden ser fácilmente formulados en composiciones farmacéuticas de conformidad con la práctica aceptada tal como se encuentra en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co. Easton Pa. 1990.

20 Composiciones farmacéuticas preferidas pueden ser formuladas como una tableta o cápsula par administración oral. La tableta o cápsula incluye un compuesto de la presente invención en una cantidad efectiva. La composición farmacéutica es administrada a un paciente en cantidades efectivas para tratar dolor por osteoartritis. Una cantidad
25 apropiada o dosis efectiva para tratar un paciente puede ser

determinada por un proveedor del cuidado de la salud.

5

10

15

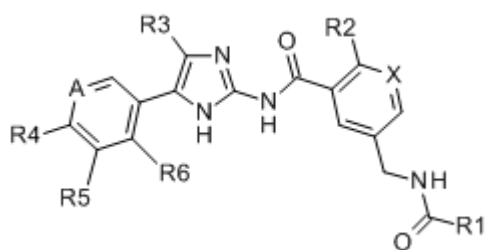
REIVINDICACIONES

20

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

1. Un compuesto de la fórmula siguiente:

25



caracterizado porque

R1 se selecciona de: -alquilo C₁₋₄;

5 R2 es Cl o -CHF₂;

R3 es H o -CH₃;

R4 se selecciona de: H, F, Cl, -CH₃, -CHF₂, y -CF₃;

R5 se selecciona de: H, F, Cl, y -CH₃;

R6 se selecciona de: H, F, Cl, y -CH₃; and

10 uno de X y A es N y el otro de X y A es CH;

siempre que cuando A es N, R4 no sea F o Cl y
cuando X es N, R2 no sea Cl;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizado porque R1 es -CH(CH₃)₂ o
-C(CH₃)₃ o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R1 es -CH(CH₃)₂, o
una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R3 es
-CH₃, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R5 se
25 selecciona de: H, F, y Cl, o una sal del mismo

farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R5 es H, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R6 es H o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R4 se
10 selecciona de: H, -CH₃, -CHF₂, y -CF₃, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque A es N, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R4 se selecciona de: F, Cl, -CHF₂, y -CF₃, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de
20 las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R4 se selecciona de: Cl, -CHF₂, y -CF₃, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

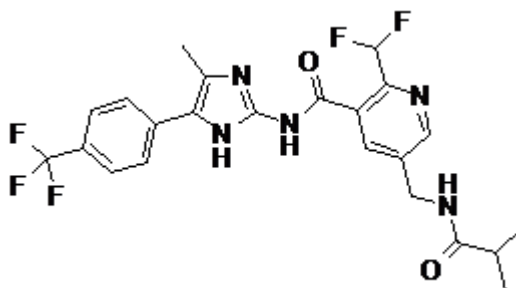
12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R4 es
25 -CF₃, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque R2 es Cl, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque R2 es -CHF₂, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y 14, caracterizado porque X es N, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto caracterizado porque es:



15

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque la sal es una sal de fosfato de hidrógeno.

18. A compuesto caracterizado porque es sal de fosfato de hidrógeno de 2-(difluorometil)-5-{[(2-metilpropanoil)amino]metil}-N-{4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida en forma cristalina distinguido por un patrón de difracción en polvo de rayos X obtenido de una fuente CuK α (λ =1.54056

Å), el cual comprende picos en:

a) 4.85°, 20.37°, y 22.27° $\pm$ 0.2° en 2 θ ; o

b) 4.85°, 11.00°, 17.93°, 20.37°, 22.27°, y 24.85° $\pm$ 0.2° en 2 θ ; o

5 c) 4.85°, 11.00°, 12.22°, 12.67°, 17.93°, 20.37°, 22.27°, 23.51°, y 24.85° $\pm$ 0.2° en 2 θ .

19. Una composición caracterizada porque comprende sal de fosfato de hidrógeno de 2-(Difluorometil)-5-[[(2-metilpropanoil)amino]metil]-N-{4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida sustancialmente pura en forma cristalina de conformidad con la reivindicación 18.

20. Una composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque comprende más del 80% p/p de sal de fosfato de hidrógeno de 2-(difluorometil)-5-[[(2-metilpropanoil)amino]metil]-N-{4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida cristalina.

21. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos uno de un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. Una composición farmacéutica caracterizada

porque comprende sal de fosfato de hidrógeno de 2-(difluorometil)-5-{[(2-metilpropanoil)amino]metil}-N-{4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}piridin-3-carboxamida sustancialmente pura en forma cristalina de conformidad con la reivindicación 18 o 19 y al menos uno de un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

23. Un método para tratar un paciente en necesidad de tratamiento para dolor asociado con artritis, caracterizado porque el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

24. Un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque es de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso como un medicamento.

25. Un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque es de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en terapia.

26. Un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque es de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de dolor asociado con artritis.

27. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, por la manufactura de un medicamento para tratar dolor asociado con artritis.

5

10

15

20

25

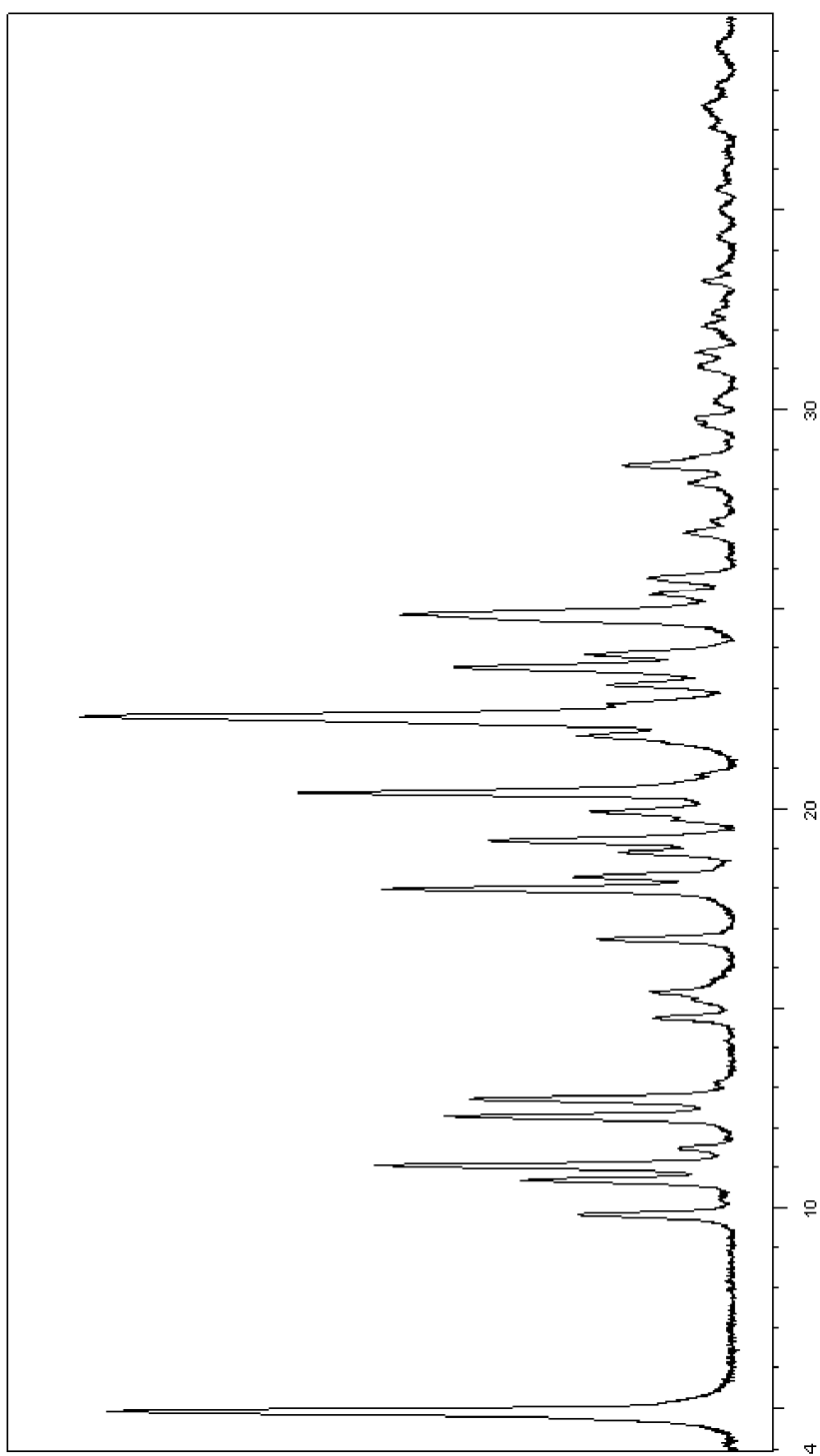
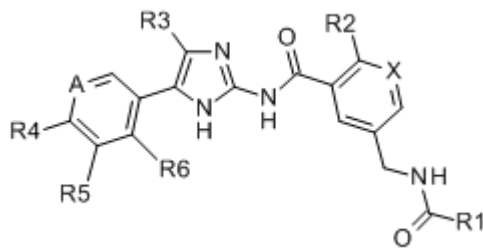


Fig. 1

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula siguiente:

5



donde A, X y R1-R6 son como se describen en la
10 presente, una sal farmacéutica del mismo, y una composición
farmacéutica que contiene este compuesto; métodos para tratar
dolor asociado con osteoartritis usando uno de los compuestos
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y procesos
para preparar los compuestos.

15

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario X19171	PARA ACCIÓN ADICIONAL Véase Forma PCT/ISA/220) así como, en donde aplique el inciso 5 posterior	
No. de solicitud internacional PCT/US2012/037200	Fecha de presentación internacional (<i>día/mes/año</i>) 10/05/2012	(Fecha de Prioridad) (La más cercana) (<i>día/mes/año</i>) 26/05/2011
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 4 hojas

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

1. Bases del Reporte

- a. Con respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se realizó en las bases de
☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.
☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual está en el idioma de una traducción proporcionada para el propósito de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
- b. ☐ Este reporte internacional se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43.6bis(a)).
- c. ☐ Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o aminoácido** descrita en la solicitud internacional, véase, Cuadro No. I

2. ☐ Se encontró que ciertas reivindicaciones no son localizables (ver el Cuadro II).

3. ☐ La unidad de la invención es deficiente (ver el Cuadro III).

4. Con respecto al **título**,

- ☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante,
☐ esta Autoridad ha establecido que el texto sea como sigue:

5. Con respecto al **resumen**,

- ☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante.
☐ Esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta autoridad.

6. Con respecto a los dibujos

a. La figura de los **dibujos** que se va a publicar con el resumen es la Figura No. _____.

- ☐ como lo sugirió el solicitante.
☐ porque al solicitante le faltó sugerir una figura.
☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional

PCT/US2012/037200

A. CLASIFICACIÓN DEL ASUNTO RELACIONADO

INV. C07D403/04 C07D403/12 A61K31/4439 A61P19/02
ADD.

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)
C07D

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados).
EPO-Interno, Datos CHEM ABS, Datos WPI

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
A	WO 2011/048004 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; PRIEPKE HENNING [DE]; DOODS HENRI [DE]); 28 Abril 2011 (2011-04-28) páginas 44-55; reivindicaciones 1, 12	1-27
A	WO 2010/127152 A2 (IRM LLC [US]; CHIANELLI DONATELLA [US]; MOLteni VALENTINA [US]; ALBAUG) 4 Noviembre 2010 (2010-11-04) páginas 119-147; reivindicaciones 1, 17	1-27



Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C.



Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados:

“A” Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular

“T” Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención

“E” Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

“X” Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

“L” Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)

“Y” Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica

“O” Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

“&” Documento miembro de la familia de patentes

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional

9 Julio 2012

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

13/07/2012

Nombre y dirección de envío I SA/

Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Schuemacher, Anne

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. Solicitud Internacional

PCT/US2012/037200

DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES (continuación)

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Reivindicaciones Relevantes No.
A	COTE ET AL: "Substituted phenanthrene imidazoles as potent, selective, and orally active mPGES-1 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 17. no. 24, 17 Octubre 2007 (2007-10-17), páginas 6816-6820, XP022339579, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.10.033 el documento completo	1-27

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.:

PCT/US2012/037200

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2011048004 A1	28-04-2011	AR 078744 A1 TW 201125560 A US 2011263556 A1 WO 2011048004 A1	30-11-2011 01-08-2011 27-10-2011 28-04-2011
WO 2010127152 A2	04-11-2010	NINGUNO	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X19171	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2012/037200	International filing date (<i>day/month/year</i>) 10/05/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 26/05/2011
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

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 4 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
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

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, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/037200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/04 C07D403/12 A61K31/4439 A61P19/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, 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.
A	WO 2011/048004 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; PRIEPKE HENNING [DE]; DOODS HENRI [DE];) 28 April 2011 (2011-04-28) pages 49-55; claims 1,12 -----	1-27
A	WO 2010/127152 A2 (IRM LLC [US]; CHIANELLI DONATELLA [US]; MOLteni VALENTINA [US]; ALBAUG) 4 November 2010 (2010-11-04) pages 119-147; claims 1,17 ----- -/-	1-27



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 2012

Date of mailing of the international search report

13/07/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, Anne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/037200

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COTE ET AL: "Substituted phenanthrene imidazoles as potent, selective, and orally active mPGES-1 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 17, no. 24, 17 October 2007 (2007-10-17), pages 6816-6820, XP022339579, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.10.033 the whole document -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/037200

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011048004 A1	28-04-2011	AR 078744 A1	30-11-2011
		TW 201125560 A	01-08-2011
		US 2011263556 A1	27-10-2011
		WO 2011048004 A1	28-04-2011

WO 2010127152 A2	04-11-2010	NONE	
