P-10919

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **16-004.112**
Solicitud de patente a nombre de **ORION CORPORATION**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad ORION CORPORATION, domiciliada en Espoo, Finlandia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **7386** notificado el 22 de mayo de 2017, relacionado con concepto técnico de fondo, atentamente me permito informar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se realizan las siguientes modificaciones:

1. <u>Título</u>

De acuerdo con la objeción realizada, se aclara que se modificó el título con el fin de incluir el grupo farmacofórico que representa a los agentes reclamados. De esta manera, el título ha sido modificado a: "*AMINAS TERCIARIAS QUE TIENEN ACTIVIDAD INHIBIDORA / ANTIANDROGÉNICA DE CYP17*".

2. <u>Reivindicaciones</u>

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de dieciséis (16) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 No se incluyen las antiguas reivindicaciones 3 a 6, 9, 11 y 21.

2.2 Se restringieron las definiciones de los radicales objetados.

2.3 Se eliminaron los compuestos cuyos no nombres no pertenecen a la nomenclatura IUPAC.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 de 2016.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

4. Claridad de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

4.1 Como primera medida se informa que el capítulo reivindicatorio no incluye las antiguas reivindicaciones 3 a 6, 9, 11 y 21.

4.2 Además, se informa que se han restringido las definiciones de los radicales "*A, B, R_4, R_7 y R_9*" a aquellos compuestos que se encuentran soportados en los ejemplos y en los datos farmacológicos (Tablas 1 y 2) de la descripción inicialmente presentada.

4.3 Adicionalmente, se informa que se han eliminado de la antigua reivindicación 15 todos aquellos compuestos no pertenecientes a la nomenclatura IUPAC.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye dieciséis (16) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Descripción

Se informa que se presenta un nuevo capítulo descriptivo en el cual se ha incluido la traducción al español de los ejemplos 113 a 169.

Por otra parte, el examinador manifiesta que "*no existe sustento descriptivo para los compuestos en los cuales Z1 o Z2 son diferentes a C, ya que los ensayos presentados por la solicitante se refieren a compuestos en los que estos sustituyentes son C*", ante lo cual mi mandante expresa su completo desacuerdo e indica que los compuestos en los que Z2 es N se proporcionan en los Ejemplos 203 y 250 de la memoria descriptiva. Adicionalmente, los datos de las pruebas para ambos compuestos se muestran en las Tablas 1 y 2.

6. Unidad de Invención

El examinador establece en su concepto técnico que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención, alegando específicamente que la materia reclamada se refiere a 3 grupo inventivos. En este sentido, manifestamos que teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, dicha objeción ha sido superada.

7. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 21 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos WO2007065093 (D1) y WO2008021796 (D2).

En este sentido, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que "*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*".

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, es deseo del solicitante presentar argumentos en contra de las declaraciones del Examinador objetando el nivel inventivo de la presente invención.

Es así como el solicitante expresa que el Examinador seleccionó D1 como la técnica anterior más cercana. D1 está dirigido a pirrolidinanilinas de la fórmula expuesta en las páginas 2 a 3 de D1. Por su parte, las nuevas reivindicaciones presentadas junto con este memorial, están dirigidas a compuestos que ***no pueden*** ser pirrolidinanilinas. En particular, el anillo A ***no puede*** ser un anillo de pirrolidinilo. De manera que el anillo A es un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o piperidinilo como se define en la nueva reivindicación 1.

Además, como se explica en la descripción de la página 2, líneas 25-27 y como se ilustra en las Tablas 1 y 2 en las páginas 24-27 de la solicitud PCT, la presente invención se refiere en particular a compuestos que poseen tanto antagonismo de receptor de andrógenos (AR) como inhibición de CYP17. Estos son útiles como inhibidores duales que combinan los beneficios de ambos mecanismos inhibidores y son particularmente adecuados para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de próstata. De manera que D1 **no describe ni sugiere** modificar los compuestos de D1 de una manera que resultaría en un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones presentes. Tampoco D1, solo o en combinación con otras

referencias citadas, revela o sugiere que los compuestos de acuerdo con las presentes reivindicaciones serían útiles como inhibidores duales de AR/CYP17 en el tratamiento del cáncer de próstata.

Por lo tanto, si el problema a resolver es identificar nuevos compuestos que posean tanto antagonismo de AR como inhibición de CYP17, la técnica citada no revela ni sugiere los compuestos reclamados como una solución a este problema.

De este modo, es claro que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren, en forma individual o en combinación**, todas las características técnicas reclamadas por el solicitante, por lo que no es posible afirmar que la invención hubiera podido haber sido derivada en forma obvia a partir de dichos documentos.

Considerando lo anterior, es claro que las nuevas reivindicaciones 1 a 16 cumplen con el requisito de nivel inventivo, tal como se define en el artículo 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*", (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Director,

CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo descriptivo.
- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por dieciséis (16) reivindicaciones.
- Recibo de pago de tasa de nuevo examen de patentabilidad.

AMINAS TERCIARIAS QUE TIENEN ACTIVIDAD INHIBIDORA / ANTIANDROGÉNICA DE CYP17

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona a compuestos no esteroideos terapéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de utilidad en el tratamiento de condiciones y enfermedades dependientes del receptor nuclear, receptor especialente esteroideo, y en particular del receptor de andrógenos (AR, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En años recientes, ha crecido el interés en el desarrollo de moduladores no esteroideos para receptores esteroideos para uso terapéutico. Se ha demostrado que los ligandos no esteroideos pueden alcanzar mejor selectividad receptiva y mejores propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacológicas. Para el receptor de andrógenos (AR), los antagonistas no estereoideos AR (antiandrógenos), tal como bicalutamida, son usados ahora clínicamente para contrarrestar las acciones no deseadas de andrógenos excesivos, particularmente en el tratamiento de cáncer de próstata.

Los andrógenos tal como testosterona y su producto de conversión dihidrotestosterona (DHT), que funcionan a través de AR, son esenciales para la iniciación y progresión del cáncer de próstata. Por lo tanto, el tratamiento de cáncer de próstata avanzado incluye terapias de ablación de andrógenos, tal como castración quirúrgica o manipulación hormonal usando la hormona (GnRH) liberadora de gonadotropina (GnRH) agonistas, anti-andrógenos o ambos. Aunque dichas terapias conducen principalmente a la regresión de la enfermedad, eventualmente todos los pacientes progresan a una etapa tardía resistente de castración que es refractaria a los tratamientos actuales. El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) se asocia frecuentemente con altos niveles de AR. La primera generación de anti-andrógenos tal como bicalutamida, muestra propiedades agonísticas en células modificadas para expresar niveles más altos de AR. Las expresiones aumentadas de AR han demostrado, in vitro e in vivo, conceder resistencia de las líneas celulares de cáncer de la terapia anti-andrógena. Para superar los problemas de resistencia, la segunda generación de anti-andrógenos que retiene antagonismoo en células que expresan exceso de AR pueden ser útiles en el tratamiento de CRPC.

El cáncer de próstata también puede ser tratado por medio de la inhibición de la biosíntesis de andrógenos. En

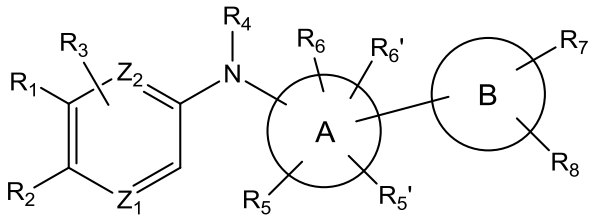
los testículos y glándulas suprarrenales, el último paso en la biosíntesis de testosterona implica dos reacciones clave, que son catalizadas por una sola enzima, el citocromo monooxigenasa P450 17α-hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17). El ketoconazol, un agente antifúngico, que es también un inhibidor CYP17 modesto, ha sido usado clínicamente para el tratamiento de cáncer de próstata. Se ha reportado que la programación cuidadosa del tratamiento puede producir respuestas prolongadas en otra forma de la hormona-refractaria de los pacientes con cáncer de próstata. Aunque se ha retirado el uso del ketoconazol debido a la toxicidad en el hígado y otros efectos secundarios, esto sugiere que inhibidores de CYP17 más potentes y selectivos pueden proporcionar agentes útiles para tratar el cáncer de próstata, incluso en fases avanzadas y en algunos pacientes que pueden parecer ser refractarios a las hormonas.

Recientemente, un potente inhibidor de abiraterona CYP17 fue aprobado en combinación con prednisona para el tratamiento de CRPC. Se ha reportado que la abiraterona aumenta la sobrevivencia y rechaza el deterioro clínico y la iniciación de quimioterapia en pacientes CRPC se han sometido a quimioterapia anteriormente.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula (I) son receptores potentes de antagonistas andrógenos (inhibidores) y/o inhibidores CYP17 potentes. Los compuestos de la invención son útiles como medicamentos en el tratamiento de cáncer, particularmente cáncer de próstata, y otras afecciones dependientes de andrógenos y enfermedades donde el antagonismo de andrógenos se desea. Los compuestos de la fórmula (I) que poseen antagonismoo AR e inhibición CYP17 son de utilidad como inhibidores dobles combinando los beneficios de ambos mecanismos inhibidores.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I)



(I)

donde

los átomos anulares Z_1 y Z_2 son, independientemente, C o N siempre que al menos uno de los átomos anulares Z_1 y Z_2 sea C;

A es un carbocíclico de 3-7 miembros no aromático o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros no aromático;

B es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, o, en caso

que A sea un anillo carbocíclico de 3-7 miembros no aromático, B también puede ser un anillo heterocíclico de 7-12 miembros;

R_1 es halógeno, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7};

R_2 es ciano o nitro;

R_3 es H, halógeno o alquilo C_{1-7};

R_4 es alquilo C_{1-7}, alquenilo C_{2-7}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-7}, hidroxi alquilo C_{1-7}, halo alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} alquilo C_{1-7}, carbonilo alquilo C_{1-7} o fenilo alquilo C_{1-7}, o, en el caso A sea un anillo carbocíclico de 3-7 miembros no aromático y B un anillo heterocíclico de 5-6 miembros aromático, R_4 también puede ser hidrógeno;

R_5 es H, OH, alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} o hidroxi alquilo C_{1-7};

R_5', R_6' y R_6 son, independientemente, H, OH, alquilo C_{1-7} o halógeno;

o, en el caso de R_6' y R_6 estén unidos al mismo átomo de carbono del anillo, R_6' y R_6 pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un anillo cicloalquilo C_{3-7};

R_7 es H, OH, ciano, halógeno, alquilo C_{1-7}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-7}, hidroxi alquilo C_{1-7}, halo alquilo C_{1-7}, ciano alquilo C_{1-7}, alcoxi halo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} alquilo C_{1-7}, hidroxi

C_{1-7} alcoxi alquilo C_{1-7}, alquilo C_{1-7} carbonilo alquilo C_{1-7} o –alquilo C_{1-7}-X-$(CH_2)_n$-R_9 o R_9;

R_8 es H o alquilo C_{1-7};

R_9 es un anillo carbocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, o $-NR_{10}R_{11}$;

X es un enlace, oxígeno o -NH-;

n = 0-3;

R_{10} y R_{11} son, independientemente, H, alquilo C_{1-7} o C_{1-7} carbonilo alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad de los compuestos de la fórmula (I) son compuestos, donde el átomo anular Z_2 es C. En otra modalidad de los compuestos de la fórmula (I) son compuestos, donde el átomo anular Z_1 es C. En otra modalidad ambos átomos anulares Z_1 y Z_2 son C.

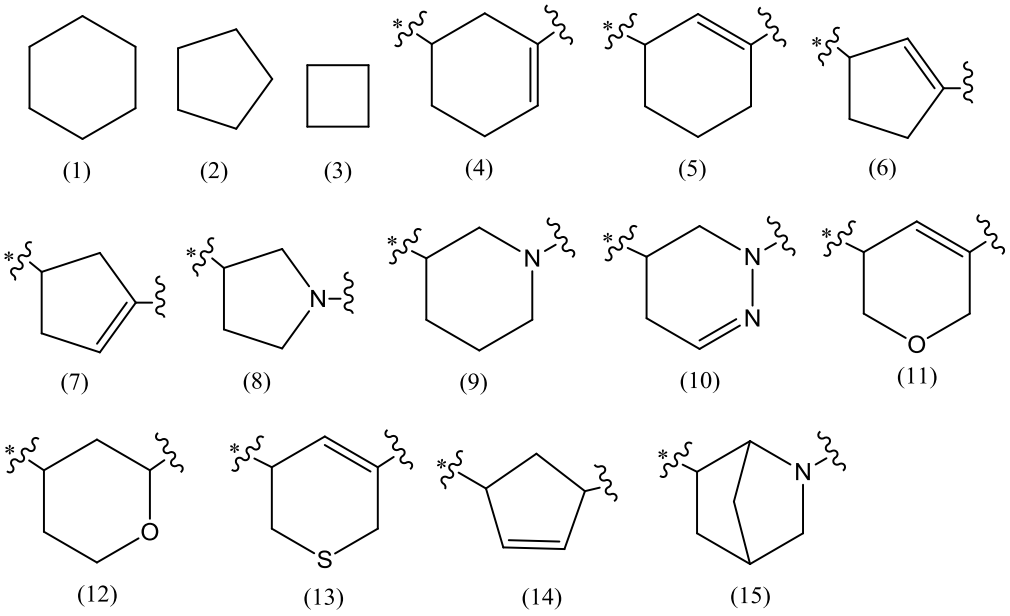
En otra modalidad de los compuestos de la fórmula (I) son compuestos, donde A es un anillo carbocíclico de 3-7 miembros no aromático. En otra modalidad, A es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros no aromático.

En otra modalidad de los compuestos de la fórmula (I) son compuestos, donde A es un anillo de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, dihidropiranilo,

tetrahidropiranilo, tetrahidropiridazinilo, dihidrotiopiranilo o azabiciclo[2.2.1]heptanilo.

En otra modalidad de los compuestos de la fórmula (I) son compuestos, donde A es un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

En otra modalidad de los compuestos de la fórmula (I) son compuestos, donde A es cualquiera de los siguientes grupos donde el asterisco denota el punto de unión al átomo de nitrógeno no cíclico de la fórmula (I)



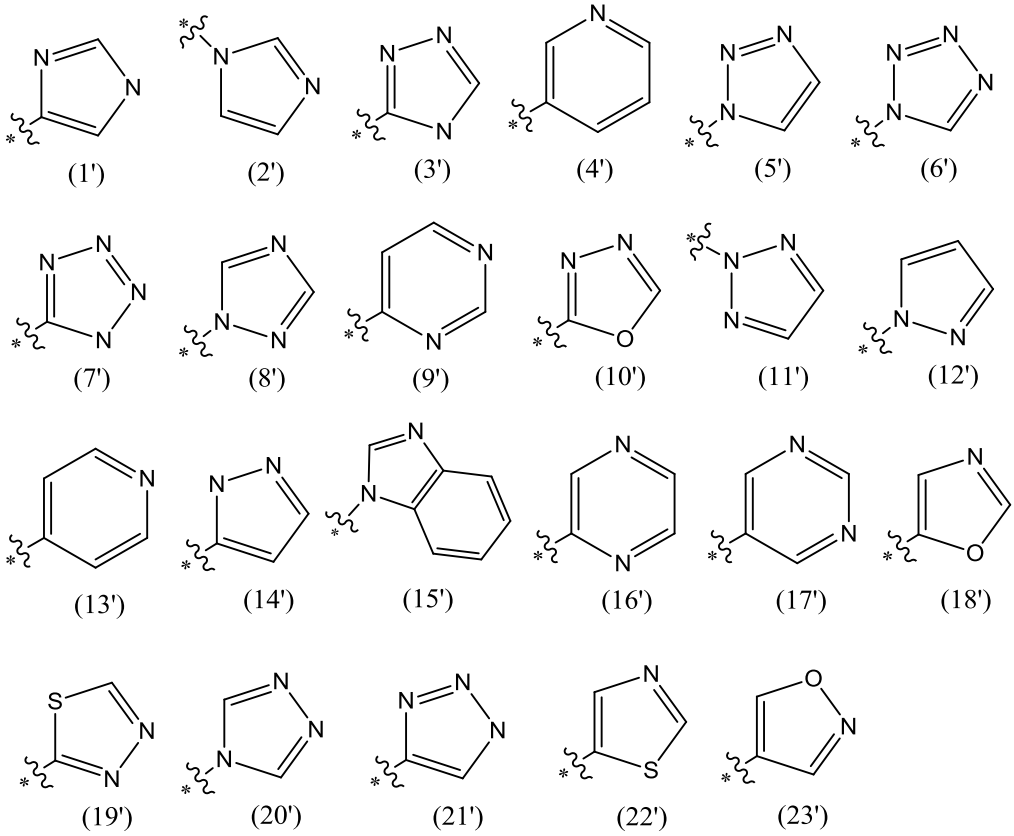
y donde R_5, R_5', R_6 y R_6', como se define en lo anterior, están unidos los anillos A anteriores.

En otra modalidad de los compuestos de la fórmula (I) son compuestos, donde B es un anillo de imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, piridinilo, tetrazolilo, pirimidinilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirazolilo,

benzo[d]imidazolilo, pirazinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo o isoxazolilo.

En otra modalidad de los compuestos de la fórmula (I) son compuestos donde B es un anillo de imidazolilo, piridinilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tiazolilo u oxazolilo.

En otra modalidad de los compuestos de la fórmula (I) son compuestos, donde B es cualquiera de los siguientes grupos o tautómeros donde el asterisco denota el punto de unión al anillo A de la fórmula (I)



donde cada uno de los anillos anteriores se sustituyen por R_7 y R_8, como se define en lo anterior.

En otra modalidad de los compuestos de la fórmula (I) son compuestos, donde R_9 es un anillo de imidazolilo, pirazolilo, oxetanilo, tiazolilo, piridinilo, fenilo o morfolinilo que puede sustituirse con un alquilo C_{1-7} o un grupo alcoxi C_{1-7}.

En una subclase de las modalidades anteriores de los compuestos de la fórmula (I), R_1 es CF_3 o cloro, R_2 es ciano y R_3 es H, metilo o fluoro.

En una subclase de las modalidades anteriores de los compuestos de la fórmula (I), R_4 es alquilo C_{1-7}, alquenilo C_{2-7}, cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-7}, en particular alquilo C_{1-7}, y especialmente metilo o etilo.

En una subclase de las modalidades anteriores de los compuestos de la fórmula (I), R_5 y R_5' son, independientemente, H o alquilo C_{1-7}, y R_6 y R_6' son, independientemente, H o OH. En otra subclase de las modalidades anteriores de los compuestos de la fórmula (I), R_5 y R_5' son, independientemente, H o metilo, y R_6 y R_6'son, independientemente, H o OH. En una subclase de las modalidades anteriores de los compuestos de la fórmula (I), R_5 y R_5' son metilo, y R_6 y R_6' son, independientemente, H o OH. En una subclase en particular de las clases anteriores, R_5 y R_5' están unidos a un mismo átomo de carbono del anillo A.

En una subclase de las modalidades anteriores de los compuestos de la fórmula (I), R_7 es H, halógeno, alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7}, hidroxi alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} alquilo C_{1-7}.

De acuerdo con una modalidad en particular, Z_1 y Z_2 son C, R_1 es CF_3 o cloro, R_2 es ciano, R_3 es H, metilo o fluoro, R_4 es metilo o etilo, A es un anillo de la fórmula (1), (2), (4), (5), (6), (7), (8), (9) o (14), R_5 y R_5' son, independientemente, H o metilo, y R_6 y R_6' son H, B es un anillo de la fórmula (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (8'), (11'), (13'), (18') o (22') o un tautómero.

La presente invención proporciona también un método para el tratamiento o prevención de las condiciones dependientes del receptor de andrógenos (AR), que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I). Por ejemplo, la condición dependiente AR a ser tratada o prevenida es cáncer tal como cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, alopecia androgénica o acné. De acuerdo con una modalidad, la condición dependiente AR a ser tratada o prevenida es cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención pueden prepararse por una variedad de rutas sintéticas análogas a los métodos conocidos en la materia usando materiales de partida adecuados. Los compuestos de acuerdo con la formula (I) puede prepararse por ejemplo análogamente o de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción.

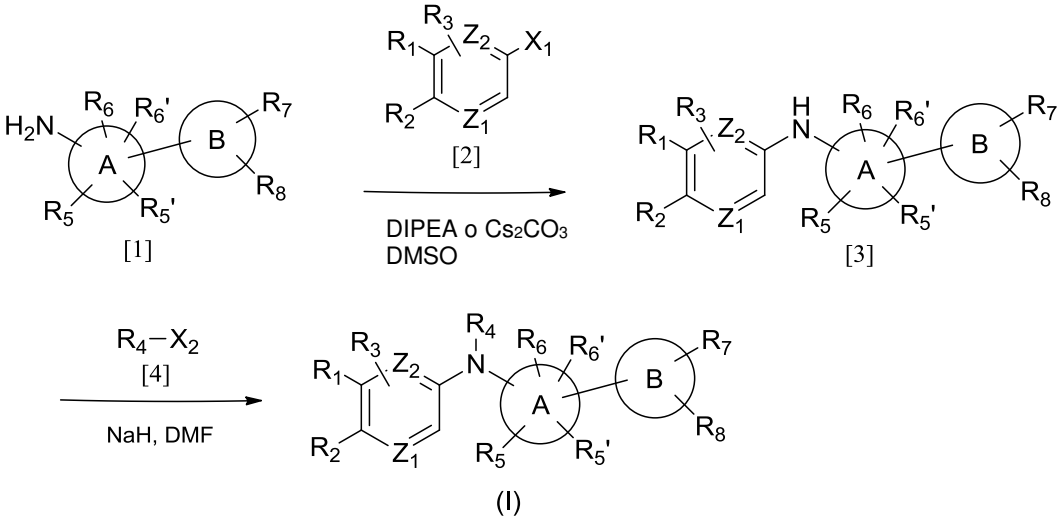
Los enantiómeros o diastereómeros ópticamente activos de los compuestos de la fórmula (I) puede prepararse por ejemplo por resolución del producto final racémico por métodos conocidos o por el uso de materiales de partida activos ópticamente adecuados. De la misma manera, los compuestos racémicos de la fórmula (I) pueden prepararse usando materiales de partida racémicos. La Resolución de los compuestos racémicos de la fórmula (I) o un material de partida racémico puede llevarse a cabo, por ejemplo, convirtiendo el compuesto racémico en su mezcla de sal diastereomérica por reacción con un ácido activo ópticamente y separación subsecuente de los diastereómeros por cristalización. Los ejemplos representativos de dichos ácidos activos ópticamente incluyen, pero no se limitan a, ácido D-tartárico y ácido dibenzoil-D-tartárico. Alternativamente, la cromatografía quiral preparativa puede ser usada para la

resolución de la mezcla racémica.

Algunos compuestos incluidos en la formula (I) pueden obtenerse convirtiendo los grupos funcionales de los otros compuestos de la fórmula (I) obtenidos de acuerdo con los siguientes esquemas, por etapas de reacción bien conocidas tal como oxidación, reducción, hidrólisis, acilación, alquiloación, amidación, aminación, sulfonación y otras. Debe notarise que ningún grupo saliente apropiado, por ejemplo grupos protectors N, tal como un grupo t-butoxicarbonilo (t-BOC) o un grupo fenilsulfonilo, puede utilizarse de buena manera durante la síntesis para poder mejorar la selectividad de las etapas de reacción. Cualquier funcionalidad protegida puede ser desprotegida subsecuentemente de alguna forma conocida en la técnica.

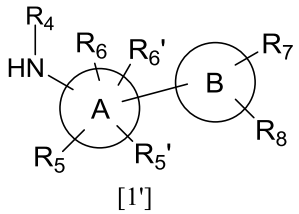
Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo al Esquema de Reacción 1, donde R_1 a R_8, A, B, Z_1 y Z_2 son como se definen en lo anterior, X_1 es un halógeno, apropiadamente flúor o yodo, y X_2 es un halógeno, apropiadamente iodo. En el método del Esquema 1, el compuesto de amina [1] es acoplado con el haluro [2] en la presencia de DIPEA o Cs_2CO_3 en un solvente apropiado tal como DMSO o DMF a temperatura elevada para obtener amina [3]. Este compuesto puede hacerse reaccionar con haluro [4] en la presencia de una base fuerte, tal como hidruro de sodio,

hexametildisilazida de sodio o *t*-BuONa, en un solvente apropiado tal como DMF para obtener el compuesto de la fórmula (I).

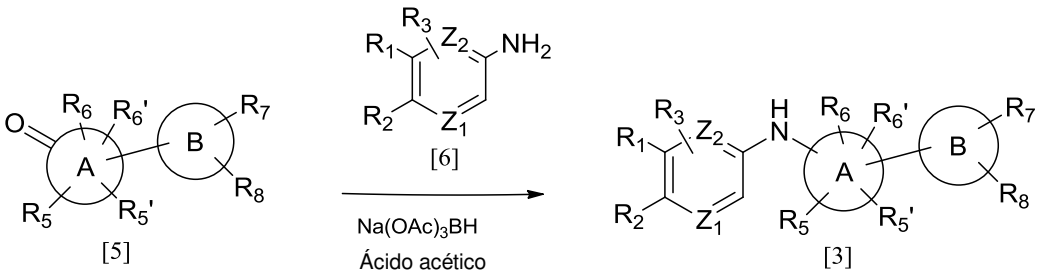


ESQUEMA DE REACCIÓN 1

Alternativamente, en la primera etapa el anterior compuesto [1'] del Esquema de reacción 1 puede usarse en vez del compuesto [1] tal como para obtener directamente un compuesto de la fórmula (I).

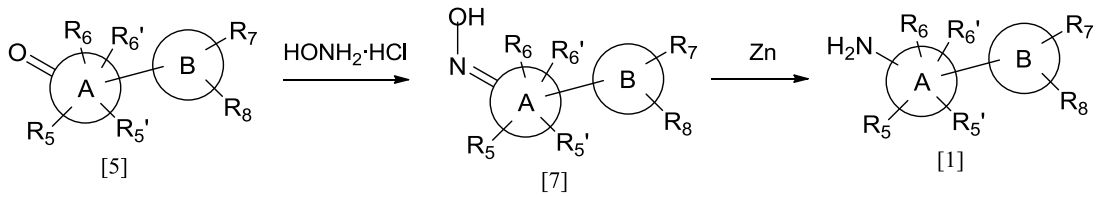


El compuesto [3] del Esquema de reacción 1 también puede prepararse de acuerdo al Esquema de reacción 2, donde R_1 a R_8, A, B, Z_1 y Z_2 son como se definen en lo anterior.



ESQUEMA DE REACCIÓN 2

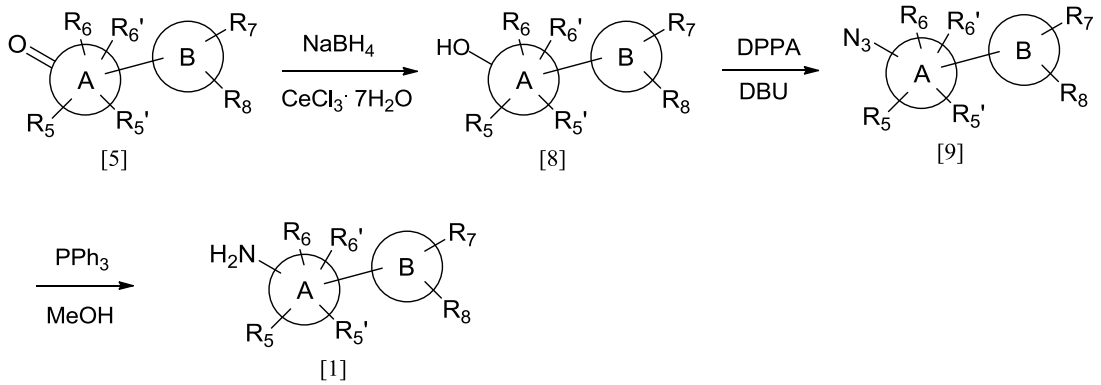
El compuesto [1] del Esquema de reacción 1 puede prepararse de acuerdo al Esquema de reacción 3, donde R_5 a R_8, A y B son como se definen en lo anterior, reaccionando el compuesto [5] con clorhidrato hidroxilamina en el solvente adecuado tal como piridina, seguido por la reducción del grupo oxime a grupo amina por hidrogenación o usando un agente reductor tal como zinc o $LiAlH_4$.



ESQUEMA DE REACCIÓN 3

Alternativamente, el compuesto [1] del Esquema de reacción 1 puede prepararse de acuerdo al Esquema de reacción 4, donde R_5 a R_8, A y B son como se definen en lo anterior. En cloruro de cerio (III) en conjunción con el borohidruro de sodio en el solvente adecuado tal como metanol puede usarse para reducir el compuesto [5] al alcohol correspondiente [8] que después se hace reaccionar con difenilfosforila azida en la presencia de DBU para producir derivado de azida [9]. El

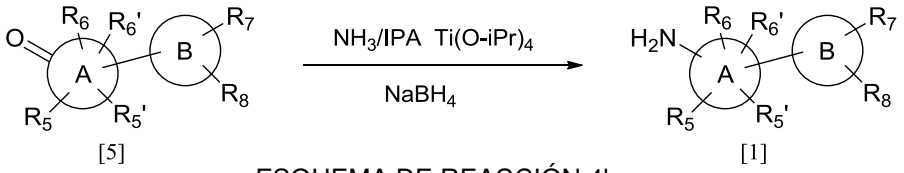
grupo azida puede reducrise a grupo amino usando trifenilfosfina en un solvente apropiado tal como metanol.



[5] [8] [9] [1]

ESQUEMA DE REACCIÓN 4

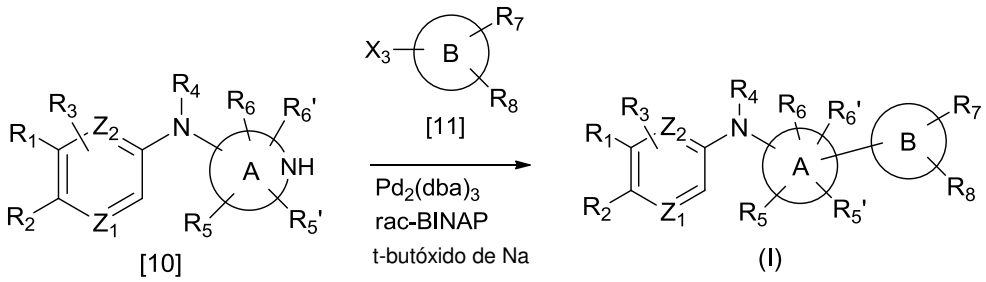
Alternativamente, el compuesto [1] del Esquema de reacción 1 puede prepararse de acuerdo al Esquema de reacción 4b, donde R_5 a R_8, A y B son como se definen en lo anterior. De acuerdo con este método el compuesto [5] es tratado primero con solución amonia e isopropóxido de titanio (IV) y después con borohidruro de sodio.



[5] [1]

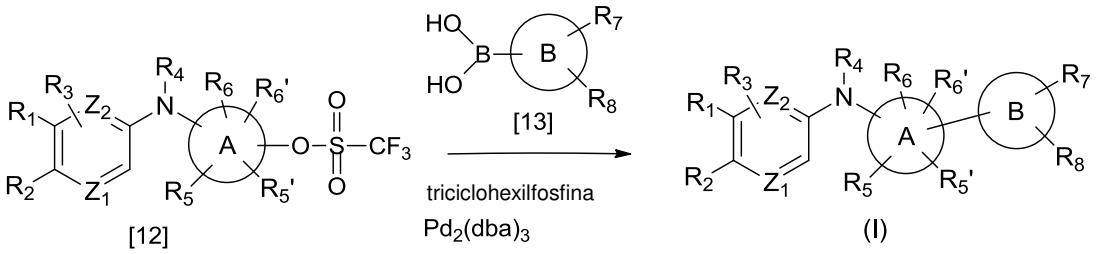
ESQUEMA DE REACCIÓN 4b

Los compuestos de la fórmula (I) donde A es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros no aromático unido al átomo de carbono del anillo B por medio del átomo anular N puede ser preparado apropiadamente de acuerdo con el Esquema de reacción 5, donde R_1 a R_8, A, B, Z_1 y Z_2 son como se definen en lo anterior, y X_3 es un halógeno, apropiadamente bromo.



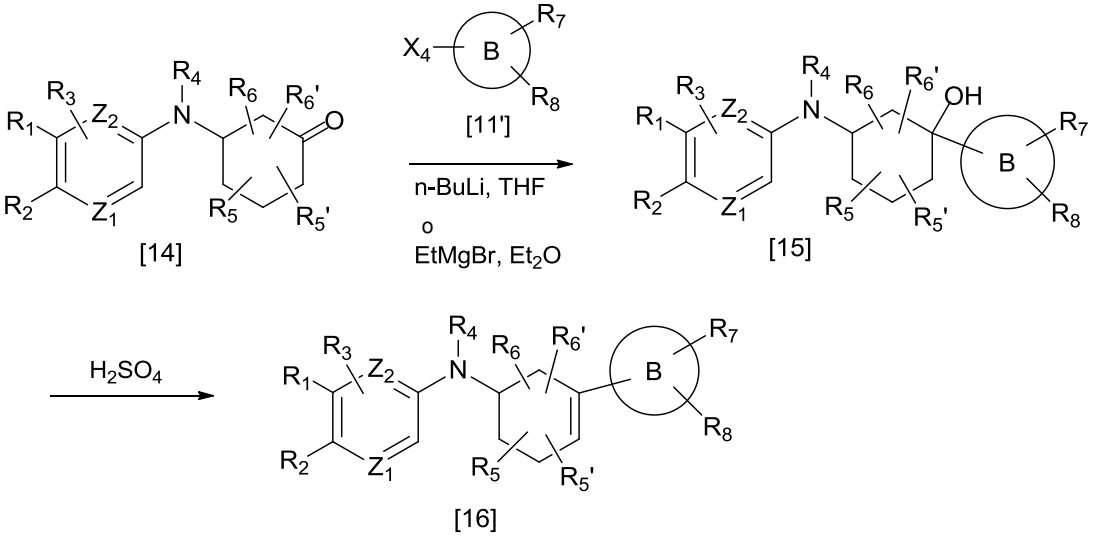
ESQUEMA DE REACCIÓN 5

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden preparse de acuerdo con el Esquema de reacción 6, donde R_1 a R_8, A, B, Z_1 y Z_2 son como se definen en lo anterior, usando la reacción de Suzuki en la presencia del catalizador de paladio.



ESQUEMA DE REACCIÓN 6

Los compuestos de la fórmula (I) donde A es un anillo carbocíclico insaturado de 3-7 miembros también pueden prepararse apropiadamente usando el método del Esquema de reacción 7, donde R_1 a R_8, B, Z_1 y Z_2 son como se definen en lo anterior, y X_4 es un halógeno, apropiadamente bromo o yodo.



ESQUEMA DE REACCIÓN 7

Los materiales de partida de los esquemas de reacción anteriores están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos.

Las sales farmacéuticamente aceptables son conocidas en el campo de farmacéuticos. Los ejemplos no limitantes de sales adecuadas incluyen sales de metales, sales de amonio, sales con una base orgánica, sales con un ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, y sales con aminoácido básico o ácido. Los ejemplos no limitantes de sales metales incluyen sales metales alcalinas tal como sal de sodio y sal de potasio; las sales de metales terrestres alcalinos tal como sal de calcio, y sal de magnesio. Los ejemplos no limitantes de sales con ácidos orgánicos o inorgánicos incluyen cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, sulfonatos de metano, formiatos, tartratos, maleatos,

citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos, acetatos, oxalatos, fumaratos, succinatos, y hemifumarates. Los ésteres farmacéuticamente aceptables, cuando aplica, pueden ser preparados mediante métodos conocidos usando ácidos farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de farmacéuticos y que retienen las propiedades farmacológicas de la forma libre. Los ejemplos no limitantes de estos ésteres incluyen ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos, por ejemplo ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo. Los ésteres de fosfato y ésteres de carbonato, también entran dentro del alcance de la invención.

Los términos empleados en la presente tienen los siguientes significados:

El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "alquilo C_{1-7}", como se utiliza en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada saturado que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomo(s) de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo C_{1-7} incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, iso-pentilo y

n-hexilo. Una modalidad preferente de "alquilo C_{1-7}" es alquilo C_{1-3}. El término "alquilo C_{1-3}" se refiere a una modalidad preferente de "alquilo C_{1-7}" que contiene 1, 2 o 3 átomo(s) de carbono.

El término "alquenilo C_{2-7}", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomo(s) de carbono y contiene uno o varios dobles enlaces. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo y ciclohexanol.

El término "cicloalquilo C_{3-7}", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomo(s) de carbono. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-7}", como se emplea en la presente se refiere a un grupo cicloalquilo C_{3-7}, como se define en la presente, anexo al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C_{1-7}, como se define en la presente.

El término "hidroxi", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo –OH.

El término "ciano", como se emplea en la presente como

tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo –CN.

El término “carboxi”, como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere un grupo –COOH.

El término “carbonil”, como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un átomo de carbono unido con doble enlace a un átomo de oxígeno (C=O).

El término “oxo”, como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un átomo de oxígeno unido a otro átomo por un doble enlace (=O).

El término “alcoxi C_{1-7}”, como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo C_{1-7}, como se define en la presente, anexo a la radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi C_{1-7} incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi.

El término “hidroxi alquilo C_{1-7}”, como se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo hidroxi, como se define en la presente, anexo a la radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C_{1-7}, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de hidroxi alquilo C_{1-7} incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2,2-dihidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo y 1-metil-1-hidroxi-

propilo.

El término "halo alquilo C_{1-7}", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un halógeno, como se define en la presente, anexo a la radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C_{1-7}, como se define en la presente. Los Los ejemplos representativos de halo alquilo C_{1-7} incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo y 3-bromo-propilo.

El término "ciano alquilo C_{1-7}", como se emplea en la presente, se refiere a un grupo ciano, como se define en la presente, anexo a la radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C_{1-7}, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de ciano alquilo C_{1-7} incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, 1-cianoetilo, 1-cianopropilo y 2-cianopropilo.

El término "halo alcoxi C_{1-7}", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un halógeno, como se define en la presente, anexo a la radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi C_{1-7}, como se define en la presente.

El término "fenilo alquilo C_{1-7}", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo fenilo anexo a la radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C_{1-7}, como se define en la presente.

El término "carbonilo alquilo C_{1-7}", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo C_{1-7}, como se define en la presente, anexo a la radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente.

El término "alcoxi C_{1-7} alquilo C_{1-7}", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo alcoxi C_{1-7}, como se define en la presente, anexo a la radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C_{1-7}, como se define en la presente.

El término "hidroxi alcoxi C_{1-7}", como se emplea en la presente tal como o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo hidroxi, como se define en la presente, anexo a la radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi C_{1-7}, como se define en la presente.

El término "hidroxi alcoxi C_{1-7} alquilo C_{1-7}", como se emplea en la presente, se refiere a un grupo hidroxi alcoxi C_{1-7}, como se define en la presente, anexo a la radical molecular de origen a través de un grupo alquilo C_{1-7}, como se define en la presente.

El término "anillo heterocíclico de 4-6 miembros" como se emplea en la presente, se refiere a un anillo aromático, saturado o parcialmente saturado con 4, 5 o 6 átomos anulares, de los cuales de 1-4 átomos son heteroátomos

seleccionados de un grupo que consiste de N, O y S. Los ejemplos representativos de un anillo heterocíclico de 4 - 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, anillos de oxetanilo, pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-il, 1,2,3-triazol-1-il, pirimidinilo, piridinilo, tetrazolilo, piperazinilo, furanilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo tetrahidropiranilo, 1,2,4-oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo y 4,5-dihidroimidazolilo.

El término "anillo heterocíclico de 5-6 miembros" como se emplea en la presente, se refiere a un anillo aromático, saturado o parcialmente saturado con 5 o 6 átomos anulares, de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N, O y S. Los ejemplos representativos de un anillo heterocíclico de 5-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, anillos de pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-il, 1,2,3-triazol-1-il, pirimidinilo, piridinilo, tetrazolilo, piperazinilo, furanilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo tetrahidropiranilo, 1,2,4-oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo y 4,5-dihidroimidazolilo.

El término "anillo heterocíclico de 7-12 miembros" como se emplea en la presente, se refiere a un anillo aromático, saturado o parcialmente saturado monocíclico o bicíclico con

7 a 12 átomos anulares, de los cuales de 1-5 átomos son heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N, O y S. Los ejemplos representativos de un anillo heterocíclico de 7-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, anillos de indazolilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzo[d]imidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]imidazolilo y benzofuranilo.

El término "anillo carbocíclico de 3-7 miembros" como se emplea en la presente, se refiere a un anillo aromático, saturado o parcialmente saturado con 3 a 7 átomos anulares que consisten de átomo(s) de carbono solamente. Los ejemplos representativos de un anillo carbocíclico de 3-7 miembros incluyen, pero no se limitan a, anillos de fenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo y ciclobutilo.

El término "anillo carbocíclico de 3-7 miembros no aromático" como se emplea en la presente, se refiere a un anillo saturado o parcialmente saturado con 3 a 7 átomos anulares que consisten de átomo(s) de carbono solamente. Los ejemplos representativos de un anillo carbocíclico de 3-7 miembros no aromático incluyen, pero no se limitan a, anillos de ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo y ciclobutilo.

El término "anillo heterocíclico no aromático de 5-6

miembros" como se emplea en la presente, se refiere a un anillo saturado o parcialmente saturado con 5 o 6 átomos anulares, de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos cada uno independientemente seleccionados de N, O y S, y donde la regla de Hückel no se satisface por el sistema anular. Los ejemplos representativos de un anillo heterocíclico de 5-6 miembros no aromático incluyen, pero no se limitan a, anillos de pirrolidinilo, piperidinilo, dihidropiranilo, dihidrothiopiranilo y tetrahidropiridazinilo.

El término "anillo heterocíclico aromático de 5-6 miembros" como se emplea en la presente, se refiere a un anillo aromático con 5 o 6 átomos anulares, de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos cada uno independientemente seleccionados de N, O y S, y donde la regla de Hückel se satisface por el sistema anular. Los Ejemplos de anillos heterocíclicos aromáticos de 5-6 miembros incluyen anillos de imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, piridinilo, tetrazolilo, pirimidinilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo o isoxazolilo. Los anillos heterocíclicos aromáticos de 5-6 miembros preferentes son anillos de imidazolilo, piridinilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tiazolilo y oxazolilo.

El término "sustituido" como se usa en la presente en

conexión con varios residuos se refiere a sustituyentes de halógeno, tal como flúor, cloro, bromo, yodo, o sustituyentes de alquilo C_{1-7}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi, amino, nitro, ciano, tiol, metilsulfonilo, alcoxi C_{1-7}, halo alquilo C_{1-7}, hidroxi alquilo C_{1-7} o amino alquilo C_{1-7}. Los sustituyentes preferentes son sustituyentes de halógeno, alquilo C_{1-7}, hidroxi, amino, halo alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} y metil-sulfonilo. En un grupo de sustituyentes preferentes hay uno o dos sustituyentes de alquilo C_{1-7}, particularmente uno o dos sustituyentes de alquilo C_{1-3}, particularmente sustituyentes de metilo y etilo.

Los grupos "sustituidos" pueden contener de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2, de los sustituyentes antes mencionados.

La definición de la fórmula (I) anterior incluye todos los posibles isótopos e isómeros, tal como estereoisómeros, de los compuestos, incluyendo isómeros geométricos, por ejemplo isómeros *Z* y *E* (isómeros *cis* y *trans*), e isómeros ópticos, por ejemplo diastereómeros y enantiómeros, y ésteres profármacos, por ejemplo ésteres fosfatos y ésteres carbonatos.

Se puede apreciar por aquellos expertos en la técnica que los presentes compuestos pueden contener al menos un centro quiral. De acuerdo con esto, los compuestos pueden

existir en formas ópticamente activas o racémicas. También se entiende que la fórmula (I) incluye cualquier forma ópticamente activa o racémica, o mezclas de la misma. En una modalidad, los compuestos son los (R)-isómeros puros. En otra modalidad, los compuestos son los (S)-isómeros puros. En otra modalidad, los compuestos son una mezcla de los isómeros (R) y (S). En otra modalidad, los compuestos son una mezcla racémica que comprende una cantidad igual de los isómeros (R) y (S). Los compuestos pueden contener dos centros quirales. En tal caso, de acuerdo con una modalidad, los compuestos son una mezcla de diastereómeros. De acuerdo con otra modalidad, los compuestos de la invención son una mezcla de enantiómeros. De acuerdo con otra modalidad, los compuestos son enantiómeros puros. Los isómeros individuales pueden obtenerse usando las formas isoméricas correspondientes del material de partida o pueden separarse después de la preparación del compuesto final de acuerdo con los métodos de separación convencionales. Para la separación de los isómeros ópticos, por ejemplo enantiómeros o diastereómeros, de la mezcla de la misma, los métodos de resolución convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada, pueden usarse.

Los presentes compuestos también pueden existir como tautómeros o mezclas de equilibrio de la misma donde un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Los

ejemplos de tautomería incluyen, pero no se limitan a, amido-imido, ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina, tautomería anular de anillos heterocíclicos, y similares. Las formas tautoméricas tienen la intención de ser abarcadas por los compuestos de la fórmula (I), aunque sólo una forma tautomérica pueda ser representada.

Ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I) incluyen

4-(etil(3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-(etil(3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 1 de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 2 de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo;

enantiómero de *cis*-diastereómero 14-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo;

4-((3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(etil)amino)-2-(difluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 1 de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(etil)amino)-2-(difluorometil)benzonitrilo;

4-((5-(1H-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((5-(1H-Imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 1 de *cis*-diastereómero 14-((5-(1H-Imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((-3-(1H-pirazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((-3-(1H-pirazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-(etil(3-(1-isopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 2 de 4-(etil(3-(1-isopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-(etil(3-(piridin-4-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-(etil(3-(piridin-4-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 2 de *cis*-diastereómero 2 de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo;

2-cloro-4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 2-cloro-4-(etil(3-(piridin-3-

il)ciclohexil)amino)benzonitrilo;

4-(etil(3-(piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

2-cloro-4-(etil(3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohexil)amino)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 2-cloro-4-(etil(3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohexil)amino)benzonitrilo;

4-(etil(3-(3-metoxipiridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

trans-diastereómero de 4-((-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 1 del *trans*-diastereómero 4-((-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo;

4-(etil(3-(1-propil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((4-(1*H*-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-4-en-6-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-{[3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 1 del 4-{[3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 2 de 4-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

2-cloro-4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-6-fluorobenzonitrilo;

(*R*)-4-(etil(1-(3-fluoropiridin-4-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-3-en-1-il)-amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-(etil(3-hidroxi-3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

diastereómero 2 de 4-(etil(3-hidroxi-3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((Ciclopropilmetil)(3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

2-cloro-4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enil)(metil)amino)-2-clorobenzonitrilo;

enantiómero 1 de 4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enil)(metil)amino)-2-clorobenzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 1 de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-(-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2,6-difluorobenzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-(-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2,6-difluorobenzonitrilo;

4-((5-(1H-Imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(metil)amino)-2-(trifluoro-metil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((5-(1H-Imidazol-1-il)-2,2-

dimetilciclohexil)(metil)amino)-2-(trifluoro-metil)benzonitrilo;

enantiómero de *cis*-diastereómero 14-((5-(1H-Imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(metil)amino)-2-(trifluoro-metil)benzonitrilo;

4-((2,2-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)-2,2-dimetilciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-Imidazol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-5-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1-(2-(benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1H-imidazol-5-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((3-(1H-imidazol-5-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((6,6-dimetil-3-(oxazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

2-cloro-4-((6,6-dimetil-3-(oxazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)benzonitrilo;

enantiómero 1 de 4-(etil(3-(oxazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 2 de 4-(etil(3-(oxazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-enantiómero 2 de 4-((5-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(metil)amino)-2-clorobenzonitrilo;

2-cloro-4-{[4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}benzonitrilo;

enantiómero 1 del diastereómero 1 de 2-cloro-4-{[4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil]-(metil)amino}benzonitrilo;

enantiómero 1 de diastereómero 2 de 2-cloro-4-{[4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil]-(metil)amino}benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-bromobenzonitrilo;

enantiómero 1 de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-bromobenzonitrilo;

4-((3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(2-metoxietil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 1 de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-

(difluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 2 de 2-cloro-4-((6,6-dimetil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)benzonitrilo;

enantiómero 1 de N-[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil]-N,6-dimetil-5-nitropiridin-2-amina enantiómero 1;

enantiómero 1 de 4-(metil(3-(tiazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

Cis-4-((4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

6-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo;

4-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-metoxibenzonitrilo;

4-(((*1R,4S*)-4-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)-amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

enantiómero 1 de 4-(etil(4-(hidroximetil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

diastereómero 1 de 4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)-6,6-

dimetilciclohex-3-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-{[2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse a un paciente en cantidades terapéuticamente efectivas las cuales varían usualmente de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 1000 mg por día dependiendo de la edad, peso, grupo étnico, condición del paciente, condición a tratarse, vía de administración y el ingrediente activo usado. Los compuestos de la invención pueden formularse en formas de dosificación, usando los principios conocidos en la técnica. El compuesto puede darse a un paciente como tal o en combinación con excipientes farmacéuticamente adecuados en la forma de tabletas, gránulos, cápsulas, supositorios, emulsiones, suspensiones o soluciones. Elegir ingredientes adecuados para la composición es una rutina para aquellos expertos en la técnica. Portadores, solventes, ingredientes de formación de gel, ingredientes de formación de dispersiónes, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, compuestos endulzantes y otros ingredientes adecuados normalmente usados en este campo de tecnología pueden también ser usados. Las

composiciones que contienen el compuesto activo pueden darse enteralmente o parenteralmente, siendo la vía oral la ruta preferida. Los contenidos del compuesto activo en la composición son de alrededor de 0.5 a 100%, preferiblemente de alrededor de 0.5 hasta alrededor de 20%, por peso de la composición total.

Los compuestos de la invención pueden darse a un sujeto como el único ingrediente activo o en combinación con uno o más ingredientes activos para el tratamiento de una enfermedad en particular, por ejemplo cáncer.

La presente invención se explicará a mayor detalle por los siguientes experimentos y ejemplos. Los experimentos y ejemplos están destinados solamente con propósitos ilustrativos y no limitan el alcance de la inención definido en las reivindicaciones.

EXPERIMENTOS

Antagonismo AR

El antagonismo de los compuestos de prueba para AR se midió por un ensayo reportador de genes en células de riñón embriónicas humanas (HEK293) transfectadas establemente con un vector de expresión codificando AR humano de longitud total y un constructo de genes reporteros de luciferasa responsiva de andrógenos (células hAR/HEK293). Para determinar el antagonismo para hAR, las células se trataron

simultáneamente con concentraciones crecientes del compuesto de prueba y la concentración submáxima de testosterona (usualmente 0.45 nM). La concentración final de DMSO fue de 1%. Todos los compuestos de prueba se estudiaron en triplicados. Las células se incubaron por 24 horas antes de la medición de la actividad de luciferasa usando el Sistema de Ensayo de Luciferasa (Promega Corporation).

Los resultados del ensayo de antagonismo de AR se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Antagonismo de AR

Compuesto del Ejemplo No.	Antagonismo de AR IC_{50} (nM)
Ej. 11 *cis* de 2,5-isómero	26
Ej. 13	60
Ej. 19 *cis*-diastereómero	65
Ej. 21	19
Ej. 31 enantiómero 1	73
Ej. 46 *cis*-enantiómero 2	40
Ej. 48 *cis*-diastereómero	24
Ej. 51 enantiómero 2	17
Ej. 53	57
Ej. 61	35
Ej. 63	34
Ej. 72 *cis*-enantiómero 2	27
Ej. 76 *cis*-diastereómero	1
Ej. 77	40
Ej. 83 *cis*-diastereómero	16
Ej. 84 3,4-isómero	50
Ej. 86 *trans*-enantiómero 1	73
Ej. 91 *cis*-diastereómero	64

Ej. 103	58
Ej. 107	51
Ej. 130 racemato	65
Ej. 132	7
Ej. 160	27
Ej. 203 enantiómero 1	17
Ej. 208 1,5-isómero	34
Ej. 209 *cis*-diastereómero	56
Ej. 210	23
Ej. 216 diastereómero 2	28
Ej. 223	79
Ej. 226 racemato	29
Ej. 227 racemato	57
Ej. 232 enantiómero 1	33
Ej. 233 enantiómero 1	59
Ej. 233 enantiómero 2	29
Ej. 236	124
Ej. 240(b)	52
Ej. 250	205
Ej. 252	141
Ej. 253(b)	140
Ej. 262	89
Ej. 270 enantiómero 1	56
Ej. 275	63

Inhibición de 17,20 Liasa (CYP17)

La habilidad de los compuestos de prueba de inhibir la conversión catalizada de 17,20 liasa de 17α-hidroxipregnenolona a dehidroepiandrosterona y ácido acético se midió por un ensayo de liberación de ácido acético (AARA) en la línea celular de carcinoma adrenocortical de H295R humana (Grigoryev, D. N. et al., Analytical Biochemistry 1999; 267:319-330). La línea celular ha demostrado expresar

todas las enzimas esteroidogénicas clave. Para determinar la mitad de la concentración inhibidora máxima (IC_{50}) de los compuestos de prueba en la inhibición de 17,20 liasa, las células se trataron durante la noche (16-19 h) con concentraciones crecientes de los compuestos de prueba en la presencia de 17α-[21-^{3}H]hidroxipregnenolona (American Radiolabelled Chemicals). La concentración final de DMSO fue de 1%. El medio de cultivo celular se extrajo con una suspensión de carbón vegetal revestido con dextrano (Isomaa, V. et al., Endocrinology 1982; 111(3):833-843). El áido acético de H^3 de determinó al mezclar 100 µl de la fracción sobrenadante en 200 µl de fluido de centelleo (OptiPhase SuperMix, Perkin Elmer). La radioactividad se midió usando un contador de centelleo Microbeta (1450 MicroBeta Trilux, Wallac). Todos los compuestos de prueba se estudiaron en cuadruplicados.

Tabla 2. Inhibición de 17,20 Liasa (CYP17)

Compuesto del Ejemplo No.	CYP17 inhibition
Ej. 2 enantiómero 1	27
Ej. 6 enantiómero 1	74
Ej. 12 *cis*-diastereómero	18
Ej. 13	92
Ej. 21	76
Ej. 31 enantiómero 1	23
Ej. 46 *cis*-enantiómero 2	49

Ej. 47 *cis*-enantiómero 3	18
Ej. 51 enantiómero 2	166
Ej. 53	19
Ej. 61	108
Ej. 63	70
Ej. 84 3,4-isómero	96
Ej. 86 *trans*-enantiómero 1	27
Ej. 91 *cis*-diastereómero	36
Ej. 97	66
Ej. 100	36
Ej. 103	29
Ej. 107	33
Ej. 130 racemato	14
Ej. 133	7
Ej. 150	17
Ej. 160	111
Ej. 203 enantiómero 1	16
Ej. 208 1,5-isómero	137
Ej. 209 *cis*-diastereómero	154
Ej. 219	105
Ej. 220	10
Ej. 224 *cis*-diasteromer	59
Ej. 226 racemato	43
Ej. 227 racemato	19
Ej. 233 enantiómero 1	66
Ej. 236	247
Ej. 240(b)	33
Ej. 244 diastereómero 1	116
Ej. 245	97
Ej. 250	27
Ej. 252	33
Ej. 253(b)	124
Ej. 270 enantiómero 1	321
Ej. 275	82

EJEMPLOS

Ejemplo del Intermedio 1.

Ácido (1-Etil-1H-imidazol-5-il)borónico

a) ácido (2-cloro-1-etil-1H-imidazol-5-il)borónico

A una solución agitada de 2-cloro-1-etil-1H-imidazol (1.19 g, 9.11 mmol) en THF seco (60 ml) bajo N_2 (enfriado a -78°C) se agregaron TMEDA (2.04 ml, 13.66 mmol) y *n*-BuLi 2.5 M (5.46 ml, 13.66 mmol) por un peryodo de 45 min. La mezcla se agitó a esta temperatura por 45 min. Luego, borato de triisopropilo (3.15 ml, 13.66 mmol) se agregó. La mezcla se agitó por 1.5 h y luego se calentó a TA por un peryodo de 30 min. HCl acuoso se agregó hasta que el pH alcanzó 5. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó. La trituración con éter dietílico dio 1.29 g del compuesto del título. [M+1] = 175. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.30 (t, 3 H) 4.28 (q, 2 H) 7.38 (s, 1 H).

b) ácido (1-etil-1H-imidazol-5-il)borónico

El compuesto del Ejemplo del Intermedio 1(a) (500mg, 2.87mmol) se disolvió en metanol (55 ml). La mezcla se hidrogenó en H-Cube usando 10% Pd/C como un catalizador (20 bar, 20 °C, 1 ml/min). El metanol se evaporó dando 0.41 g del compuesto del título. [M+1]= 140. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.50 (t, 3 H) 4.48 (q, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H).

Ejemplo 1.

4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(2,2-dimetil-5-oxociclohexilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2.12 g, 11.4 mmol), 3,4-dihidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona (59 mg, 0.51 mmol), y 4,4-dimetilciclohex-2-enona (1.5 ml, 1.42 g, 11.4 mmol) se agitó a 60 °C por 12 h. La mezcla se trituró en 1:1 éter dietílico-heptano otorgando 2.74 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.01 (3H, s), 1.07 (3H, s), 1.61-1.80 (2H, m), 2.17-2.26 (1H, m), 2.33-2.48 (3H, m), 3.80-3.92 (1H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 7.21 (1H, amplia s), 7.70 (1H, d).) *m/z* = 311.3 $(M+1)^+$.

b) 4-(5-hidroxi-2,2-dimetilciclohexilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

La mezcla del compuesto del Ejemplo 1(a) (5.48 g, 17.7 mmol) en metanol seco (100 ml) y $NaBH_4$ (0.67 g, 17.7 mmol) se agitó a 0 °C por 1.5 h. Rendimiento 5.50 g del compuesto del título. *m/z* = 313.3 $(M+1)^+$.

c) 4-(5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilciclohexilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 1(b) (5.50 g, 17.6 mmol), 1*H*-imidazol (3.60 g, 52.8 mmol) y TBSCl

(3.98 g, 26.4 mmol) en DCM seco (105 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea. Rendimiento 6.90 g. *m/z* = 427.4 $(M+1)^+$.

d) 4-((5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

La mezcla del compuesto del Ejemplo 1(c) (4.05 g, 9.5 mmol), 60% de dispersión de NaH en aceite mineral (1.14 g, 28.5 mmol) y yodoetano (2.29 ml, 4.44 g, 28.5 mmol) en DMF seco (45 ml) se calentó a 80 °C hasta que la reacción se completó. El producto crudo se cristalizó de heptano otorgando 3.13 g del compuesto del título. *m/z* = 455.5 $(M+1)^+$.

e) 4-(etil(5-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 1(d) (3.11 g, 6.8 mmol) y $SOCl_2$ (2.0 ml, 3.26 g, 27.4 mmol) en MeOH seco (50 ml). Rendimiento 2.32 g. *m/z* = 341.4 $(M+1)^+$.

f) 4-((2,2-dimetil-5-oxociclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 1(e) (2.38 g, 7.0 mmol) y peryodinano Dess-Martin (4.45 g, 10.5 mmol) en DCM seco (75 ml). Rendimiento 2.14 g. *m/z* = 339.4 $(M+1)^+$.

g) 4-(3-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)-

1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-N,N-dimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida

El compuesto se preparó de 4-yodo-N,N-dimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida (0.58 g, 1.92 mmol), solución de EtMgBr 3 M en Et_2O (0.74 ml, 2.22 mmol) y el compuesto del Ejemplo 1(f) (0.50 g, 1.48 mmol) en DCM seco (18 ml). El producto crudo se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 0.32 g. *m/z* = 514.5 $(M+1)^+$.

h) 4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 1(g) (1.09 g, 2.12 mmol) se enfrió en un baño de hielo. H_2SO_4 concentrado helado (5.66 ml, 106 mmol) se agregó y la mezcla se agitó por 15 min en un baño helado y se dejó calentar a TA. Después de agitar por 1 h 50 g de hielo picado se agregó. El pH se ajustó a 9 con solución de NaOH al 25%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron, y evaporaron. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (6 ml), y HCl concetrado (6.11 ml, 74.5 mmol) se agregó. La solución resultante se agitó por 1.5 h a 90 °C, se enfrió y diluyó con agua. El pH se ajustó a 9 con NaOH 2 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron y evaporaron como en lo anterior. El residuo se purificó con cromatografía

instantánea (gradiente de heptanos-acetato de etilo) otorgando 219 mg del racemato. Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo (Daicel Chiralpack IA, 2 cm x 25 cm, 97% TBME+0.2% DEA – 3% EtOH+0.2% DEA, 20 ml/min, tiempo de ejecución 35 min), otorgando 57 mg del enantiómero 1 (tr 15 min), y 41 mg del enantiómero 2 (tr 25 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.01 (3H, s), 1.07 (3H, s), 1.21 (3H, t), 2.13-2.34 (2H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.48-3.63 (2H, m), 4.16-4.21 (1H, m), 6.27-6.34 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 6.96 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.65 (1H, s).

Ejemplo 2.

4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enil)(metil)amino)-2-clorobenzonitrilo

a) 2-cloro-4-(2,2-dimetil-5-oxociclohexilamino)benzonitrilo

El compuesto se preparó de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (1.74 g, 11.4 mmol), 3,4-dihidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona (59 mg, 0.51 mmol) y 4,4-dimetilciclohex-2-enona (1.5 ml, 1.42 g, 11.4 mmol). Rendimiento 2.71 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.00 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.59-1.78 (2H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 2.31-2.47 (3H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 6.75 (1H, dd), 6.94 (1H, d), 7.50 (1H, d).) *m/z* = 277.3 $(M+1)^+$.

b) 2-cloro-4-(5-hidroxi-2,2-dimetilciclohexilamino)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 2(a) (2.20 g, 8.0 mmol) y $NaBH_4$ (0.30 g, 8.0 mmol) en MeOH (50 ml). Rendimiento 2.20 g. *m/z* = 279.3 $(M+1)^+$.

c) 4-(5-(tert-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilciclohexilamino)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 2(b) (2.20 g, 7.9 mmol), 1*H*-imidazol (1.61 g, 23.7 mmol) y TBSCl (1.78 g, 11.8 mmol). Rendimiento 2.65 g. *m/z* = 393.4, 395.4 $(M+1)^+$.

d) 4-((5-(tert-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilciclohexil)(metil)amino)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 2(c) (2.38 g, 6.1 mmol), dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (0.48 g, 12.1 mmol) y yodometano (0.75 ml, 1.72 g, 12.1 mmol) en DMF (20 ml). El producto crudo (2.61 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adiconal. *m/z* = 407.5, 409.4 $(M+1)^+$.

e) 2-cloro-4-((5-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)(metil)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 2(d) (2.38 g, 6.1 mmol) y $SOCl_2$ (1.76 ml, 2.88 g, 24.2 mmol) en metanol (50 ml). Rendimiento 1.63 g. *m/z* = 293.4, $(M+1)^+$.

f) 2-cloro-4-((2,2-dimetil-5-oxociclohexil)(metil)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 2(e) (1.62 g, 5.5 mmol) y peryodinano Dess-Martin (3.52 g, 8.3 mmol) en DCM (50 ml). Rendimiento 1.43 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.05 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.61-1.80 (2H, m), 2.36-2.52 (3H, m), 2.79-2.87 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.97 (1H, dd), 6.69 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 7.43 (1H, d).) *m/z* = 291.3, $(M+1)^+$.

g) 4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enil)(metil)amino)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó de 4-yodo-1-tritil-1*H*-imidazol (2.56 g, 5.9 mmol), EtMgBr 3 M en Et_2O (2.12 ml, 6.4 ml) y el compuesto del Ejemplo 2(f) (1.42 g, 4.9 mmol) en DCM seco (55 ml). El producto crudo se purificó usando cromatografía instantánea, y el residuo (1.15 g) se trató con H_2SO_4 (8 ml, 151 mmol), otorgando 290 mg del racemato. Los enantiómeros se separaron en HPLC preparativo (Daicel Chiralpack IA, 2 cm x 25 cm, 95% TBME+0.2% DEA – 5% EtOH + 0.2% DEA, 20 ml/min, tiempo de ejecución 30 min), otorgando 99 mg del enantiómero 1 (tr 15 min) y 97 mg del enantiómero 2 (tr 20 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.06-2.15 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.62-2.69 (2H, m), 2.95 (3H, s), 4.09 (1H, t), 6.24-6.33 (1H, m), 6.71 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.61 (1H, d).

Ejemplo 3.

4-((-3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) dioxima de 2,2,4,4-tetrametilciclobutano-1,3-diona

Una mezcla de HCl de hidroxilamina (5.95 g, 86 mmol) y 2,2,4,4-tetrametil-1,3-ciclobutanodiona (3.00 g, 21.4 mmol) en piridina (15 ml) se agitó por 3 días a TA. Agua se agregó, el precipitado se filtró y se lavó con agua otorgando 3.57 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.27 (3H, s), 1.37 (6H, s), 1.49 (3H, s), 10.26 (1H, s), 10.31 (1H, s).

b) diclorhidrato de 2,2,4,4-tetrametilciclobutano-1,3-diamina

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 3(a) (1.00 g, 5.9 mmol) y aleación de Ni/Al (4.02 g, 46.9 mmol) en THF (20 ml) se agitó por 30 min a 60 °C. NaOH (2.18 g, 9.3 mmol) en agua (20 ml) se agregó lentamente y el reflujo se continuó por 2 h. La mezcla enfriada se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la torta de filtrado se lavó con THF. El filtrado se evaporó casi a sequedad, se agregó salmuera, y la solución se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y evaporaron. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se filtró. HCl 1 M en Et_2O (12 ml) se agregó al filtrado con agitación. El precipitado se filtró y lavó con EtOAc y Et_2O otorgando 0.84 g del compuesto

del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.16 (3H, s), 1.24 (9H, s), 3.00 (2H, m), 8.54 (6H, amplia s).

c) 4-(3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-fluoro-(2-trifluorometil)benzonitrilo (0.29 g, 1.53 mmol), el compuesto del Ejemplo 3(b) (0.83 g, 3.83 mmol), DIPEA (1.60 ml. 1.19 g, 9.20 mmol), y DMSO (7 ml) se calentó en microondas por 2 h a 120 °C. Agua se agregó, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, y evaporaron. El residuo se disolvió en EtOAc (5 ml) y HCl 1 M en Et_2O (2 ml) se agregó. Los solventes se decataron y el residuo se trituró en 1:5 EtOAc-Et_2O otorgando 0.21 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.07 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.28 (3H, s), 2.94-3.16 (1H, m), 3.58-3.68 (1H, m), 6.88 (1H, d), 7.34 (1H, m), 7.75 (1H, d), 8.37 (3H, amplia s).

d) 4-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 3(c) (0.20 g, 0.58 mmol) se disolvió en agua y el pH se ajustó a 10 con NaOH 2 M. La base libre se extrajo en EtOAc, se secó, y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml), y solución acuosa 30% en peso de glioxal (0.22 g, 1.15 mmol), NH_4OAc (89 mg, 1.15 mmol), y

formaldehído acuoso al 37% (0.051 ml, 1.15 mmol) se agregaron. El residuo se purificó con cromatografía instantánea otorgando 0.14 g del compuesto del título. *m/z* = 363.4, $(M+1)^+$.

e) 4-((-3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 3(d) (0.14 g, 0.39 mmol), NaH al 60% (50 mg, 1.27 mmol) y yodoetano (0.092 ml, 0.18 g, 1.15 mmol) en DMF seco (3 ml). El residuo crudo se filtró a través de un tapón de sílice. Los *trans*- y *cis*-isómeros se separaron en HPLC preparativo de fase inversa otorgando 22 mg de *trans*-isómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.06 (3H, t), 1.20 (6H, s), 1.30 (6H, s), 3.42 (2H, q), 4.04 (1H, s), 4.05 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.68 (1H, d), y 23 mg de *cis*-isómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.00 (3H, t), 1.20 (6H, s), 1.36 (6H, s), 3.37 (2H, q), 3.63 (1H, s), 3.92 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.24 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.70 (1H, d).

Ejemplo 4.

4-(etil-3-(4-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(3-(4-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-

il)ciclohexilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de 3-(4-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexanamina (139 mg, 0.62 mmol) (*cis*-enantiómero 1), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (117 mg, 0.62 mmol) y DIPEA (0.27 ml, 200 mg, 1.55 mmol) en DMSO (4 ml), 100 °C, 3 h. Rendimiento 110 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.39-1.62 (2H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.15 (1H, d), 2.25 (1H, d), 2.88-3.00 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.44-3.58 (1H, m), 3.63 (2H, t), 4.10 (2H, t), 6.17 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.48 (1H, d), 8.18 (1H, s).

b) 4-(etil(3-(4-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 4(a) (110 mg, 0.28 mmol), dispersión de NaH al 60% (22 mg, 0.56 mmol), y yodoetano (0.045 ml, 87 mg, 0.56 mmol). Rendimiento 100 mg (*cis*-enantiómero 1). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3H, t), 1.53-2.19 (8H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.44 (2H, q), 3.58-3.68 (2H, m), 3.77-3.87 (1H, m), 4.11 (2H, t), 6.82 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.54 (1H, d), 8.16 (1H, d).

Ejemplo 5.

4-(etil(3-(4-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(3-(4-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de 3-(4-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexanamina (109 mg, 0.49 mmol) (*cis*-enantiómero 2), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (92 mg, 0.49 mmol) y DIPEA (0.21 ml, 157 mg, 1.22 mmol) en DMSO (3 ml), 120 °C, 3 h. Rendimiento 70 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.39-1.62 (2H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.15 (1H, d), 2.25 (1H, d), 2.88-3.00 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.44-3.58 (1H, m), 3.63 (2H, t), 4.10 (2H, t), 5.85 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.48 (1H, d), 8.18 (1H, s).

b) 4-(etil(3-(4-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 5(a) (70 mg, 0.18 mmol), dispersión de NaH al 60% (14 mg, 0.36 mmol), y yodoetano (0.029 ml, 56 mg, 0.36 mmol). Rendimiento 55 mg (*cis*-enantiómero 2). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3H, t), 1.53-2.19 (8H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.44 (2H, q), 3.58-3.68 (2H, m), 3.77-3.87 (1H, m), 4.11 (2H, t), 6.82 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.54 (1H, d), 8.16 (1H, d).

Ejemplo 6.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-clorociclohex-2-enona

A una solución de ciclohexano-1,3-diona (5.0 g, 0.045 mol) en DCM (50 ml) se agregaron cloruro de oxalilo (5.8 ml,

0.067 mol) y DMF (1 drop) a 0°C y se agitó a TA por 3 h. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4 anhidro), se filtró y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando EtOAc al 10% en hexano como el eluyente para dar 2.52 g del compuesto del título. ^{1}H-RMN (400 MHz; $CDCl_3$): 6.22 (s, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.05-2.16 (m, 2H); MS: *m/z* 131.12 $[M+H]^+$.

b) 3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-enona

A una solución del compuesto del Ejemplo 6(a) (2.5 g, 0.019 mol) en DMF (15 ml) se agregaron K_2CO_3 (7.96 g, 0.058 mol) e imidazol (1.96 g, 0.029 mol). La mezcla se agitó por 5 h a TA, se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre alúmina básica usando MeOH al 5% en DCM como el eluyente. Rendimiento 800 mg. ^{1}H-RMN (400 MHz; $CDCl_3$): 8.33 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.93 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 163.0 $[M+H]^+$.

c) 3-(1H-Imidazol-1-il)ciclohex-2-enol

A una solución del compuesto del Ejemplo 6(b) (8.5 g, 0.052 mol) en MeOH (100 ml) se agregaron $CeCl_3$ (25.8 g, 0.105

mol) y $NaBH_4$ (1.9 g, 0.052 mol). La mezcla se agitó a TA por 1 h, se apagó con solución acuosa de HCl al 10% y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. El producto crudo se purificó por recristalización de DCM/hexano. Rendimiento 6.9 g. ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6): 7.94 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.91 (bs, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.22 (bs, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.45-1.54 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 165.09 $[M+H]^+$.

d) 1-(3-Azidociclohex-1-enil)-1H-imidazol

A una mezcla del compuesto del Ejemplo 6(c) (1.6 g, 9.75 mmol) y DPPA (4.02 g, 14.62 mmol) en tolueno (40 ml) se agregó DBU (2.52 g, 16.57 mmol) a 0°C seguido por agitación a TA durante la noche. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando MeOH al 3% en DCM como el eluyente. Rendimiento 1.31 g. ^{1}H-RMN (400 MHz; $CDCl_3$): 7.74 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.86 (bs, 1H), 4.16 (bs, 1H), 2.40-2.58 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 190.31 $[M+H]^+$.

e) 3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-enamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 6(d) (0.35 g,

1.852 mmol) en THF (15 ml) y H_2O (5 ml) se agregaron PPh_3 (0.53 g, 2.036 mmol) y KOH (0.1 g, 1.852 mmol) a TA seguido por agitación por 12 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando NH_3 al 0.1% y MeOH al 4.9% en DCM como el eluyente. Rendimiento 180 mg. ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6): 7.89 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.84 (bs, 1H), 3.40 (bs, 1H), 2.32-2.46 (m, 2H), 1.74-1.92 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.23-1.33 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 164.12 $[M+H]^+$.

f) 4-(3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 6(e) (0.55 g, 3.4 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.64 g, 3.4 mmol) y DIPEA (1.47 ml, 1.09 g, 8.4 mmol) en DMSO (8 ml), 90 °C, 3 h. Rendimiento 0.70 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.71-1.82 (1H, m), 1.86-2.07 (3H, m), 2.48-2.63 (2H, m), 4.27-4.37 (1H, m), 4.67 (1H, d), 5.80-5.86 (1H, m), 6.74 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.14 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.71 (1H, s).

g) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 6(f)

(0.70 g, 2.1 mmol), dispersión de NaH al 60% (0.17 g, 4.2 mmol) y yodometano (0.20 ml, 0.45 g, 3.2 mmol) en DMF (7 ml), 1 h, otorgando 0.32 g del compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron en HPLC preparativo (Daicel Chiralpack IA, 2 cm x 25 cm, 96% TBME+0.2% DEA – 4% EtOH+0.2% DEA, 25 ml/min, tiempo de ejecución 52 min) de 0.27 g de mezcla racémica otorgando 79 mg del enantiómero 1 (tr 22 min) y 65 mg del enantiómero 2 (tr 43 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.66-1.77 (1H, m), 1.87-2.17 (3H, m), 2.49-2.70 (2H, m), 2.96 (3H, s), 4.70-4.79 (1H, m), 5.71-5.76 (1H, m), 6.89 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 7.12 (1H, m), 7.17 (1H, t), 7.59 (1H, dd), 7.74 (1H, t).

Ejemplo 7.

4-(etil(2-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-(etil(1-(piridin-3-il)-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(tert-butildimetilsililoxi)piperazin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

Dispersión de NaH al 60% (1.12 g, 28.0 mmol) se lavó con heptano seaco. DMF seco (11 ml) se agregó. Hidrazodiformiato de di-*tert*-butilo (2.95 g, 12.7 mmol) en DMF seco (22 ml) se agregó gota a gota. Después de agitar por 30 min a TA, *tert*-butil(1,4-dibromobutan-2-iloxi)dimetilsilano (4.40 g, 12.7

mmol), se preaparó como en Kumar, A. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 4740, en DMF seco (5 ml) se agregó gota a gota. La mezcla se agitó a TA durante la noche y agua se agregó. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó otorgando 4.97 g del compuesto del título. *m/z* = 417.4, $(M+1)^+$.

b) 4-hidroxipiperazin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

El compuesto del Ejemplo 7(a) (4.40 g, 10.6 mmol) se disolvió en THF seco (50 ml). TBAF 1 M en THF (13.2 ml, 13.2 mmol) se agregó, y la solución resultante se agitó durante la noche a TA, se evaporó, y el residuo se purificó usando cromatografía instantánea. Rendimiento 3.12 g. *m/z* = 325.2, $(M+Na)^+$.

c) 4-(metilsulfoniloxi)piperazin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

El compuesto del Ejemplo 7(b) (0.75 g, 2.5 mmol) se disolvió en DCM seco (15 ml) y se enfrió a 0 °C. TEA (0.69 ml, 0.50 g, 5.0 mmol) se agregó, seguido por cloruro de metansulfonilo (0.29 ml, 0.43 g, 3.7 mmol). Después de agitar por 1 h, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución de NH_4Cl saturado, agua y salmuera, se secó, y se evaporó. Rendimiento 0.83 g. *m/z* = 381.2, $(M+1)^+$.

d) 4-azidopiperazin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

El compuesto del Ejemplo 7(c) (0.81 g, 2.1 mmol) se disolvió en DMF (8 ml) y NaN_3 (0.28 g, 4.3 mmol) se agregó. La mezcla se agitó por 3 h a 70 °C, luego durante la noche a TA, 1 h a 80 °C, 8 h a 90 °C y durante la noche a TA. Agua se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó. Rendimiento 0.67 g. *m/z* = 328.3, $(M+1)^+$.

e) 4-aminopiperazin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

El compuesto del Ejemplo 7(d) (0.66 g, 2.0 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml) y 10% Pd/C (0.22 g) se agregó. La mezcla se hidrogenó bajo presión atmosférica por 2.5 h, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se evaporó otorgando 0.55 g del compuesto del título. *m/z* = 302.3, $(M+1)^+$.

f) 4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)piperazin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

El el compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 7(e) (0.54 g, 1.8 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.34 g, 1.8 mmol) y DIPEA (0.78 ml, 0.58 g, 4.5 mmol) en DMSO (8 ml), 90 °C, 3 h. Rendimiento 0.33 g. *m/z* = 471.4, $(M+1)^+$.

g) 4-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)-piperazin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 7(f)

(0.32 g, 0.68 mmol), dispersión de NaH al 60% (0.054 g, 1.4 mmol) y yodoetano (0.11 ml, 0.21 g, 1.4 mmol) en DMF (5 ml). Rendimiento 0.33 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3H, t), 1.50 (18H, amplia s), 1.91 (2H, m), 2.73-3.27 (2H, m), 3.38 (2H, q), 3.79-3.92 (1H, m), 4.16-4.47 (2H, m), 6.91 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.62 (1H, d).

h) diclorhidrato de 4-(etil(piperazin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 7(g) (0.33 g, 0.68 mmol) se disolvió en EtOAc (2 ml) y HCl 1 M en Et_2O (2.73 ml, 2.7 mmol) se agregó. Después de agitar por 1.5 h a TA, otros 2.73 ml de HCl 1 M en Et_2O se agregaron. Después de agitar durante la noche, MeOH (8 ml) se agregó y la agitación se continuó por 13 días. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró con una mezcla de EtOAc (5 ml) y Et_2O (2 ml) otorgando 0.19 g del compuesto del título. *m/z* = 299.3, $(M+1)^+$.

i) 4-(etil(2-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-(etil(1-(piridin-3-il)-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 7(h) (177 mg, 0.48 mmol), tolueno seco (4 ml) y DIPEA (0.17 ml, 128 mg, 0.99 mmol) se agitaron por 15 min mientras se burbujeaba con N_2. 3-Bromopiridina (0.051 ml, 83 mg, 0.52 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (22 mg,

0.024 mmol), *rac*-BINAP (30 mg, 0.048 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (64 mg, 0.67 mmol) se agregaron. La mezcla se agitó por 8 h a 80 °C, se diluyó con TBME, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó con cromatografía instantánea, y los regioisómeros se separaron usando HPLC de fase inversa otorgando 20 mg de 4-(etil(2-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.27 (3H, t), 2.50-2.67 (2H, m), 3.35-3.50 (3H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 4.39-4.47 (1H, m), 6.89 (1H, dd), 6.95 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 7.21 (1H, q), 7.52 (1H, dq), 7.63 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.49 (1H, d), y 41 mg de 4-(etil(1-(piridin-3-il)-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30 (3H, t), 2.26-2.35 (2H, m), 3.43-3.59 (2H, m), 3.65-3.76 (1H, m), 3.88-3.99 (1H, m), 4.47-4.56 (1H, m), 6.72 (1H, d), 6.87 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 7.57 (1H, dq), 7.62 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 8.53 (1 H, d).

Ejemplo 8.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilciclopent-2-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilciclopent-2-enona

El compuesto se preparó de 3-cloro-2-metilciclopent-2-enona (2.00 g, 15.3 mmol) preparada como en E. Mewshaw,

Tetrahedron Lett., 1989, 30, 3753, 1*H*-imidazol (2.09 g, 30.6 mmol), TEA (10.7 ml, 7.75 g, 77 mmol) y $KHCO_3$ (0.31 g, 3.1 mmol) en tolueno (10 ml), 160 °C, 1.5 h. Rendimiento 1.89 g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.03 (3H, t), 2.62-2.67 (2H, m), 2.99-3.04 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.41 (1H, s), 8.02 (1H, s).

b) Oxima de 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilciclopent-2-enona

Al compuesto del Ejemplo 8(a) (2.00 g, 12.3 mmol) en piridina (3 ml) HCl de hidroxilamina (1.71 g, 24.7 mmol) se agregó. La mezcla se agitó durante la noche y se diluyó con agua. El precipitado se filtró y lavó con agua. Rendimiento 1.79 g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.00 (3H, t), 2.84-2.94 (4H, m), 7.19 (1H, s), 7.22 (1H, m), 7.29 (1H, amplia s), 7.80 (1H, s).

c) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilciclopent-2-enamina

El compuesto del Ejemplo 8(b) (0.75 g, 4.2 mmol) se disolvió en una mezcla de EtOH (25 ml) y AcOH (25 ml) y se enfrió a 0 °C. Polvo de Zn (1.66 g, 25.4 mmol) se agregó en porciones y la mezcla se calentó a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó. Agua se agregó, el pH se ajustó a 10 con NH_4OH y la mezcla se saturó con NaCl, se extrajo con THF, se secó y evaporó otorgando 0.10 g del compuesto del título el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adiconal. *m/z* = 163.9, $(M+1)^+$.

d) 4-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilciclopent-2-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 8(c) (0.10 g, 0.61 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.12 g, 0.61 mmol) y DIPEA (0.32 ml, 0.24 g, 1.8 mmol) en DMSO (4 ml), 120 °C, 2 h. Rendimiento 0.17 g. *m/z* = 333.4, $(M+1)^+$.

e) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilciclopent-2-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 8(d) (0.17 g, 0.51 mmol), dispersión de NaH al 60% (41 mg, 1.0 mmol) y yodoetano (0.061 ml, 0.12 g, 0.77 mmol) en DMF (4 ml). Rendimiento 20 mg después del HPLC preparativo de fase inversa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.75 (3H, s), 1.92-2.03 (1H, m), 2.46-2.58 (1H, m), 2.78-2.99 (2H, m), 3.34-3.50 (2H, m), 4.92-5.02 (1H, m), 6.91 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.70 (1H, s).

Ejemplo 9.

4-(etil(3-(5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) metansulfonato de 3-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclohexilo

4-(etil(3-hidroxiciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)

(1.75 g, 5.6 mmol) y TEA (1.17 ml, 0.85 g, 8.4 mmol) se disolvieron en DCM seco (60 ml) y se enfrió a 0 °C. Cloruro de metansulfonilo (0.65 ml, 0.96 g, 8.4 mmol) se agregó gota a gota. La agitación se continuó por 1 h, y la mezcla se calentó a TA y se agitó por 4 h. La mezcla se lavó con solución de NH_4Cl saturado, agua y salmuera, se secó y evaporó. Rendimiento 2.11 g. *m/z* = 391.3, $(M+1)^+$.

b) 4-((3-Azidociclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 9(a) (2.10 g, 5.4 mmol) y 15-Crown-5 (0.11 ml, 0.12 g, 0.54 mmol) se disolvieron en DMF (30 ml). NaN_3 (0.70 g, 10.8 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante la noche a TA, seguido por 12 h a 70 °C y durante la noche a TA Agua se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y evaporaron. Rendimiento 1.67 g. *m/z* = 338.5, $(M+1)^+$.

c) 4-(etil(3-(5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 9(b) (1.65 g, 4.9 mmol) se disolvió en tolueno seco (20 ml). 1-(Trifenilfosforaniledeno)propan-2-ona (1.56 g, 4.9 mmol) se agregó y la mezcla se calentó a reflujo por 17 h. Después de la evaporation, el residuo se purificó por cromatografía

instantánea seguido por separación de diastereómeros por HPLC preparativo de fase inversa otorgando 190 mg del *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.56-1.72 (2H, m), 1.94-2.23 (5H, m), 2.34 (3H, s), 2.39-2.50 (1H, m), 3.45 (2H, q), 3.81-3.93 (1H, m), 4.20-4.33 (1H, m), 6.82 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d) y 50 mg del *trans*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.67-2.01 (6H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.25-2.30 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.29-3.52 (2H, m), 4.72-4.79 (1H, m), 5.01-5.13 (1H, m), 7.02 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, d).

Ejemplo 10.

4-((3-(1*H*-tetrazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

HCl de 4-((3-Aminociclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.00 g, 2.9 mmol), NaN_3 (0.22 g, 3.5 mmol) y ortoformiato de trietilo (0.62 ml, 0.55 g, 3.7 mmol) se mezclaron en AcOH (5 ml) y se agitaron por 7 h a 100 ^{o}C. Agua se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea y los diastereómeros se separaron usando HPLC preparativo de fase inversa otorgando 4 mg del *trans*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t),

1.60-1.82 (2H, m), 1.87-2.10 (4H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 3.34-3.52 (2H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.67 (1H, s), y 36 mg del *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 1.60-1.75 (2H, m), 1.86-2.05 (2H, m), 2.11-2.22 (2H, m), 2.29-2.37 (1H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 3.45 (2H, q), 3.89-4.00 (1H, m), 4.69-4.79 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.58 (1H, d), 8.69 (1H, s).

Ejemplo 11.

4-(etil(3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-(etil(3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluoro-metil)benzonitrilo

a) 4-((3-Cianociclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 9(a) (2.39 g, 6.1 mmol) se disolvió en DMF (40 ml). NaN_3 (0.90 g, 18.4 mmol) y 15-Crown-5 (0.12 ml, 0.14 g, 0.61 mmol) se agregaron, y la mezcla se calentó por 20 h a 100 °C. Agua se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y evaporaron. Rendimiento 1.96 g. *m/z* = 322.3, $(M+1)^+$.

b) 4-((3-(1*H*-tetrazol-5-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 11(a) (1.96 g, 6.1 mmol) se disolvió en tolueno (50 ml). NaN_3 (1.19 g, 18.3 mmol) y HCl de trietilamina (2.52 g, 18.3 mmol) se agregaron. La mezcla se calentó por 29 h a 100 °C. La mezcla se extrajo con agua y el pH de las fases acuosas combinadas se ajustó a 1.5 con HCl 2 M. La mezcla acuosa ácida se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de NH_4Cl saturado y salmuera, se secó y evaporó. El residuo se disolvió en solución de $NaHCO_3$ diluido y se lavó con EtOAc. Después de la acidificación la fase acuosa se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de NH_4Cl sautado, se secó y evaporó otorgando 0.47 g del compuesto del título el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adiconal. *m/z* = 365.3, $(M+1)^+$.

c) 4-(etil(3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-(etil(3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 11(b) (0.45 g, 1.2 mmol) se disolvió en ACN (10 ml). K_2CO_3 (0.34 g, 2.5 mmol) se agregó y la mezcla se agitó por 10 min. Yodometano (0.12 ml, 0.26 g, 1.9 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante la noche. Agua se agregó y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se

secaron y evaporaron. El residuo se purificó usando HPLC preparativo de fase inversa otorgando 9 mg del *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.56-1.76 (3H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.07-2.17 (3H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.44 (2H, q), 3.81-3.91 (1H, m), 4.05 (3H, s), 6.81 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.57 (1H, d), y 38 mg del *trans*-diastereómero del primer compuesto del título, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 1.50-1.91 (6H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 3.30-3.52 (2H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.91-5.02 (1H, s), 7.15 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.57 (1H, d), y 10 mg del *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.51-1.68 (3H, m), 1.81-1.98 (2H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 3.11-3.21 (1H, m), 3.42 (2H, q), 3.80-3.90 (1H, m), 4.31 (3H, s), 6.81 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 7.57 (1H, d), y 41 mg del *trans*-diastereómero del segundo compuesto del título, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.37-1.51 (1H, m), 1.62-1.95 (5H, m), 2.23-2.40 (2H, m), 3.31-3.54 (2H, m), 3.59-3.67 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 4.38 (3H, s), 6.92 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 7.56 (1H, d).

Ejemplo 12.

4-(-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2,6-difluorobenzonitrilo

a) 4-(3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexilamino)-2,6-difluorobenzonitrilo

El compuesto era de 3-(1H-imidazol-1-il)ciclohexanamina (0.53 g, 3.2 mmol), 2,4,6-trifluorobenzonitrilo (0.50 g, 3.2 mmol) y DIPEA (1.66 ml, 1.23 g, 9.5 mmol) en DMSO (13 ml), 100 °C, 2 h. Rendimiento 88 mg. *m/z* = 303.5, $(M+1)^+$.

b) 4-(-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2,6-difluorobenzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 12(a) (0.16 g, 0.53 mmol), dispersión de NaH al 60% (57 mg, 1.4 mmol) y yodoetano (0.078 ml, 0.15 g, 0.98 mmol) en DMF (4 ml), otorgando, después de la separación de diastereómeros usando HPLC preparativo de fase inversa, 11 mg del *trans*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.00 (3H, t), 1.62-1.75 (2H, m), 1.78-1.94 (3H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 3.35 (2H, q), 3.73-3.80 (1H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 6.59-6.69 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.56 (1H, s), y 28 mg del *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.12 (3H, t), 1.47-1.68 (3H, m), 1.82-1.91 (1H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 3.23-3.37 (2H, m), 3.86-3.96 (1H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 6.36-6.46 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.57 (1H, s).

Ejemplo 13.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

a) 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexanamina diclorhidrato

Cloruro de acetilo (0.67 ml, 0.74 g, 9.4 mmol) se agregó a MeOH (5ml) y se agitó por 1 h. *tert*-butil-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexilcarbamato (*cis*-enantiómero 1) (0.25 g, 0.94 mmol) disuelto en MeOH (5 ml) se agregó, y la solución resultante se agitó durante la noche y se evaporó. Rendimiento 0.22 g (*cis*-enantiómero 1). *m/z* = 166.2, $(M+1)^+$.

b) 4-(3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 13(a), *cis*-enantiómero 1, (0.22 g, 0.92 mmol), 2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzonitrilo (0.16 g, 0.92 mmol) y Cs_2CO_3 (0.90 g, 2.8 mmol) en DMSO (4 ml) se calentó por 3 h a 140 °C. Agua se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea. Rendimiento 60 mg (*cis*-enantiómero 1). *m/z* = 315.6, $(M+1)^+$.

c) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

El el compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 13(b), *cis*-enantiómero 1, (60 mg, 0.19 mmol), dispersión de NaH al 60% (23 mg, 0.58 mmol) y yodoetano (0.033 ml, 64 mg, 0.41 mmol) en DMF (3 ml), otorgando 15 mg del compuesto del título (*cis*- enantiómero 1). ^{1}H RMN (400

MHz, $CDCl_3$): 0.92 (3H, t), 1.24-1.64 (3H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.88-2.14 (3H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.84-2.96 (1H, m), 3.08-3.22 (2H, m), 3.86-3.98 (1H, m), 6.94 (1H, amplia s), 7.00-7.09 (2H, m), 7.46 (1H, d), 7.52 (1H, amplia s).

Ejemplo 14.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

a) diclorhidrato de 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexanamina

El el compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 13(a) usando 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (*cis*-enantiómero 2) (0.16 g, 0.60 mmol) otorgando 0.14 g del compuesto del título (*cis*-enantiómero 2). *m/z* = 166.1, $(M+1)^+$.

b) 4-(3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

Una mezcla de 2-cloro-4-yodo-3-metil benzonitrilo (0.16 g, 0.59 mmol), el compuesto del Ejemplo 14(a), *cis*-enantiómero 2, (0.14 g, 0.59 mmol) y Cs_2CO_3 (0.77 g, 2.4 mmol) en DMF (8 ml) se burbujeó con N_2. X-Phos (71 mg, 0.15 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (53 mg, 0.06 mmol) se agregaron. La mezcla se calentó por 21 h a 90 °C. Solución de NH_4Cl y agua se agregaron, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se

secaron y evaporaron. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea otorgando 20 mg del compuesto del título (*cis*-enantiómero 2). *m/z* = 315.3, $(M+1)^+$.

c) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 14(b), *cis*-enantiómero 2, (20 mg, 0.06 mmol), dispersión de NaH al 60% (10 mg, 0.25 mmol) y yodoetano (0.020 ml, 40 mg, 0.25 mmol) en DMF (2 ml), otorgando 5 mg del compuesto del título (*cis*-enantiómero 2). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.92 (3H, t), 1.24-1.64 (3H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.88-2.14 (3H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.84-2.96 (1H, m), 3.08-3.22 (2H, m), 3.86-3.98 (1H, m), 6.94 (1H, amplia s), 7.00-7.09 (2H, m), 7.46 (1H, d), 7.52 (1H, amplia s).

Ejemplo 15.

4-((6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-enona

sal sódica de 1,2,4-triazol (0.80 g, 8.8 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). 3-cloro-6,6-dimetilciclohex-2-enona (1.00 g, 6.3 mmol) se agregó. La mezcla se agitó por 2.5 h a 90 °C. Agua se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y evaporaron. Rendimiento 1.20 g. *m/z* = 192.5,

$(M+1)^+$.

b) 6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-enol

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 15(a) (1.08 g, 5.7 mmol), $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (2.32 g, 6.2 mmol) y $NaBH_4$ (0.26 g, 6.8 mmol) en MeOH (15 ml). Rendimiento 0.96 g. *m/z* = 194.5, $(M+1)^+$.

c) 1-(3-Azido-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-1*H*-1,2,4-triazol

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 15(b) (0.95 g, 4.9 mmol), DPPA (1.59 ml, 2.03 g, 7.4 mmol) y DBU (1.18 ml, 1.20 g, 7.9 mmol) en una mezcla de tolueno (20 ml) y THF (20 ml). Rendimiento 0.90 g. *m/z* = 219.6, $(M+1)^+$.

d) 6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-enamina

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 15(c) (0.89 g, 4.1 mmol) y PPh_3 (2.14 g, 8.2 mmol) en MeOH (25 ml). Rendimiento 0.55 g. *m/z* = 193.2, $(M+1)^+$.

e) 4-(6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 15(d) (0.54 g, 2.8 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.53 g, 2.8 mmol) y DIPEA (1.22 ml, 0.91 g, 7.0 mmol) en DMSO (9 ml), 4,5 h, 120 °C. Rendimiento 0.63 g. *m/z* = 362.7, $(M+1)^+$.

f) 4-((6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 15(e) (0.62 g, 1.7 mmol), dispersión de NaH al 60% (0.14 g, 3.4 mmol) y yodoetano (0.27 ml, 0.54 g, 3.4 mmol) en DMF (10 ml), otorgando 0.51 g del compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo (Daicel Chiralpack AD, 4.8 cm x 27 cm, 80% heptano – 20% EtOH, 220 ml/min, tiempo de ejecución 15 min) de 300 mg de la mezcla racémica, otorgando 133 mg del enantiómero 1 (tr 5.6 min) y 122 mg del enantiómero 2 (tr 8.8 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.16-1.23 (2H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 2.73-2.83 (1H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 4.49-4.57 (1H, m), 6.22-6.26 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.31 (1H, s).

Ejemplo 16.

4-((6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 15(e) (0.52 g, 1.4 mmol), dispersión de NaH al 60% (0.12 g, 2.9 mmol) y yodometano (0.18 ml, 0.41 g, 2.9 mmol) en DMF (8 ml), otorgando 0.35 g del compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC

preparativo (Daicel Chiralpack IA, 2 cm x 25 cm, 95% TBME+0.2% DEA – 5% EtOH+0.2% DEA, 20 ml/min, tiempo de ejecución 30 min) otorgando 115 mg del enantiómero 1 (tr 15 min) y 78 mg del enantiómero 2 (tr 20 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.75-1.88 (2H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.99 (3H, s), 4.55-4.61 (1H, m), 6.12-6.17 (1H, m), 6.95 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.61 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.33 (1H, s).

Ejemplo 17.

(*S*)-4-(etil(1-(pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (*S*)-4-((1-(2-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Clorhidrato de (*S*)-4-(etil(pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.40 g, 1.3 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (0.24 g, 1.6 mmol) se disolvieron en MeOH (6 ml). DIPEA (0.76 ml, 0.57 g, 4.4 mmol) se agregó, y la mezcla se agitó por 3 h a TA. Sílice se agregó y la solución se evaporó. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.22 g del compuesto del título. *m/z* = 396.7, $(M+1)^+$.

b) (*S*)-4-(etil(1-(pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 17(a) (0.22 g, 0.56 mmol) y NaOAc anhidro (91 mg, 1.1 mmol) se disolvieron en EtOH (15

ml). 10% Pd/C (0.12 g) se agregó, y la mezcla se hidrogenó a presión atmosférica por 6 h. El catalizador se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó. Rendimiento 0.15 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 2.22-2.32 (1H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 3.38-3.61 (4H, m), 3.76 (1H, amplia s), 3.91 (1H, amplia s), 4.52-4.64 (1H, m), 6.34 (1H, d), 6.90 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.64 (1H, s).

Ejemplo 18.

4-((2,2-dimetil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 15(f), racémico, (0.15 g, 0.39 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml) y se hidrogenó (10% Pd/C, RT, 10 bar) en H-Cube otorgando 26 mg del compuesto del título (*cis*-diastereómero). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.97 (3H, s), 1.14 (3H, t), 1.18 (3H, s), 1.54-1.75 (2H, m), 1.99-2.19 (3H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.87-3.93 (1H, m), 4.36-4.46 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.16 (1H, s).

Ejemplo 19.

4-((3-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexano-

carboxilato de metilo

El compuesto se preparó de *cis*-diastereómero de 3-aminociclohexanocarboxilato de metilo (1.00 g, 6.4 mmol) (WO 2011/110612), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.20 g, 6.4 mmol) y DIPEA (2.77 ml, 2.06 g, 15.9 mmol) en DMSO (15 ml), 3 h, 100 °C, otorgando 1.01 g del compuesto del título (*cis*-diastereómero). *m/z* = 327.4, $(M+1)^+$.

b) 3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexanocarbohidrazida

El compuesto del Ejemplo 19(a), *cis*-diastereómero, (1.00 g, 3.1 mmol) se disolvió en 1-BuOH (10 ml) y monohidrato de hidrazina (0.75 ml, 0.77 g, 15.3 mmol) se agregó. La mezcla se calentó por 12 h a 130 °C. Agua se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó otorgando 0.88 g del compuesto del título (*cis*-diastereómero). *m/z* = 327.4, $(M+1)^+$.

c) 4-(3-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)ciclohexilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 19(b), *cis*-diastereómero, (0.88 g, 2.7 mmol) y ortoformiato de trietilo (3.59 ml, 3.20 g, 21.6 mmol) se calentó por 3 h a 160 °C. Después de la evaporación, el residuo se trituró con 1:1 heptano/Et_2O y Et_2O otorgando 0.50 g del compuesto del título (*cis*-diastereómero). *m/z* = 337.3, $(M+1)^+$.

d) 4-((3-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 19(c), *cis*-diastereómero, (0.50 g, 1.5 mmol), dispersión de NaH al 60% (0.12 g, 3.0 mmol) y yodoetano (0.24 ml, 0.46 g, 3.0 mmol) en DMF (10 ml), 4 h, otorgando 0.22 g del compuesto del título (*cis*-diastereómero). Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo (Daicel Chiralpack IA, 2 cm x 25 cm, 97% TBME+0.2% DEA – 3% THF+0.2% DEA, 20 ml/min, tiempo de ejecución 35 min) otorgando 87 mg del *cis*-enantiómero 1 (tr 14 min) y 86 mg del *cis*- enantiómero 2 (tr 19 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 1.53-1.68 (5H, m), 1.84-2.16 (3H, m), 2.19-2.34 (2H, m), 3.09-3.20 (1H, m), 3.42 (2H, q), 3.78-3.89 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.35 (1H, s).

Ejemplo 20.

4-(etil(3-(4-isopropil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 19, *cis*-diastereómero, (0.15 g, 0.41 mmol), isopropilamina (0.11 ml, 73 mg, 1.2 mmol) y acetato de piridinio (0.46 g, 3.3 mmol) se calentaron con microondas por 12 h a 110 °C. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea otorgando 17 mg del

compuesto del título (*cis*-diastereómero). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3H, t), 1.48-1.57 (6H, m), 1.56-2.12 (8H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 3.44 (2H, q), 3.77-3.87 (1H, m), 4.29-4.40 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.17 (1H, s).

Ejemplo 21.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo (enantiómero 1)

a) 3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enamina (enantiómero 1)

El compuesto del Ejemplo 96(e) (150.71 g, 788 mmol) disuelto en 950 ml de metanol se calentó a 60 °C. D-(-)-ácido tartárico (118 g, 788 mmol) en 320 ml de metanol se agregó a 60-65 °C. Después de esto la solución se enfrió lentamente a 45 °C y la agitación se continuó a 45 °C por 30 min. Luego, la mezcla se enfrió lentamente a TA. La agitación se continuó a TA por 2.5 h. El precipitado se filtró a TA, se lavó con metanol helado (2x100 ml) y se secó durante la noche a 40 °C bajo vacío. Rendimiento 127.66 g, pureza óptica de HPLC 80.4%. El precipitado se disolvió en la mezcla de metanol (2067 ml) y agua (10 ml) a 65 °C. La solución caliente se dejó enfriar lentamente a TA durante la noche. Luego, el precipitado se filtró a TA, se lavó con metanol helado y se secó a 40 °C bajo vacío durante la noche para dar el

compuesto del título (enantiómero 1) como una sal de D-(-)-ácido tartárico. Rendimiento 73.90 g, Pureza óptica de HPLC 94.8%. La sal se disolvió en agua. La solución se hizo básica (pH >9) con NaOH acuoso y se extrajo con DCM (4x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtró y se evaporó para obtener el enantiómero 1 como una base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): *d* 0.91 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.52-1.62 (1H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 2.45 (1H, m), 3.19 (1H, m), 5.70 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.70 (1H, s).

b) 4-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enilamino)-2-clorobenzonitrilo (enantiómero 1)

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 21(a), enantiómero 1, (0.30 g, 1.6 mmol), 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0.25 g, 1.6 mmol) y DIPEA (0.69 ml, 0.51 g, 4.0 mmol) en DMSO (4 ml), 5 h, 100 °C. Rendimiento 0.19 g. *m/z* = 327.3, $(M+1)^+$.

c) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo (enantiómero 1)

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 21(b), enantiómero 1, (0.13 g, 0.40 mmol), dispersión de NaH al 60% (47 mg, 1.2 mmol) y yodoetano (0.084 ml, 0.16 g, 1.1 mmol) en DMF (4 ml), otorgando 81 mg del compuesto del título (enantiómero 1). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.97 (3H, s), 1.10

(3H, s), 1.18 (3H, t), 1.66-1.83 (2H, m), 2.49-2.69 (2H, m), 3.43 (2H, q), 4.39-4.46 (1H, m), 5.70 (1H, d), 6.70 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.76 (1H, s).

Ejemplo 22.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-clorobenzonitrilo (enantiómero 1)

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 21(b), enantiómero 1, (60 mg, 0.18 mmol), dispersión de NaH al 60% (30 mg, 0.75 mmol) y yodometano (0.024 ml, 55 mg, 0.39 mmol) en DMF (2 ml). Rendimiento 47 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.69-1.84 (2H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.93 (3H, s), 4.45-4.51 (1H, m), 5.62 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.76 (1H, s).

Ejemplo 23.

4-((6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-enona y 6,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)ciclohex-2-enona

Una mezcla de 3-cloro-6,6-dimetilciclohex-2-enona (5.00 g, 31.5 mmol), 1*H*-1,2,3-triazol (4.35 g, 63.0 mmol) y TEA (16 g, 22 ml, 158 mmol) en tolueno (30 ml) se agitó por 5 h a 80 °C. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y

salmuera, se secó, y evaporó. Los regioisómeros se separaron usando cromatografía instantánea otorgando 0.75 g de 6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-enona, *m/z* = 192.2, $(M+1)^+$, y 1.04 g de 6,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)ciclohex-2-enona. *m/z* = 192.2, $(M+1)^+$.

b) 6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-enol

El compuesto se preparó de 6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-enona (0.74 g, 3.9 mmol), $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (1.59 g, 4.3 mmol) y $NaBH_4$ (0.18 g, 4.6 mmol) en MeOH (30 ml). Rendimiento 0.73 g. *m/z* = 194.2, $(M+1)^+$.

c) 1-(3-Azido-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 23(b) (0.72 g, 3.7 mmol), DPPA (1.33 g, 1.04 ml, 4.8 mmol) y DBU (0.85 g, 0.84 ml, 5.6 mmol) en tolueno (15 ml) y THF (5 ml) otorgando 1.13 g del compuesto impuro del título el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* = 219.6, $(M+1)^+$.

d) 6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-enamina

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 23(c) (1.10 g) y PPh_3 (1.95 g, 7.4 mmol) en MeOH (20 ml). Rendimiento 0.46 g. *m/z* = 193.2, $(M+1)^+$.

e) 4-((6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-

en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 23(d) (0.46 g, 2.4 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.45 g, 2.4 mmol) y DIPEA (0.77 g, 1.04 ml, 6.0 mmol) en DMSO (4 ml). Rendimiento 0.47 g. *m/z* = 362.7, $(M+1)^+$.

f) 4-((6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 23(e) (0.24 g, 0.65 mmol), dispersión de NaH al 60% (0.052 g, 1.3 mmol) y yodoetano (0.20 g, 0.11 ml, 1.3 mmol) en DMF (4 ml) otorgando 0.18 g del compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo (Daicel Chiralpack IA, 2 cm x 25 cm, 95% TBME+0.2% DEA – 5% THF+0.2% DEA, 20 ml/min, tiempo de ejecución 30 min) otorgando enantiómero 1 (tr 9 min) y enantiómero 2 (tr 15 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.01 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.21 (3H, t), 1.73-1.87 (2H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 2.87-2.98 (1H, m), 3.45-3.56 (2H, m), 4.52-4.59 (1H, m), 6.19-6.25 (1H, m), 6.95 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.82 (1H, d).

Ejemplo 24.

4-((6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 23(e)

(0.24 g, 0.65 mmol), dispersión de NaH al 60% (0.052 g, 1.3 mmol) y yodometano (0.19 g, 0.081 ml, 1.3 mmol) en DMF (4 ml) otorgando 0.22 g del compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo (Daicel Chiralpack IA, 2 cm x 25 cm, 97% TBME+0.2% DEA – 3% EtOH+0.2% DEA, 20 ml/min, tiempo de ejecución 15 min) otorgando 78 mg del enantiómero 1 (tr 10 min) y 77 mg del enantiómero 2 (tr 13 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.01 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.76-1.90 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.89.2.99 (1H, m), 3.00 (3H, s), 4.58-4.64 (1H, m), 6.10-6.15 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.81 (1H, d).

Ejemplo 25.

4-((6,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 6,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)ciclohex-2-enol

El compuesto se preparó 6,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-enona del Ejemplo 23(a) (1.85 g, 9.7 mmol), $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (3.96 g, 10.6 mmol) y $NaBH_4$ (0.44 g, 11.6 mmol) en MeOH (80 ml). Rendimiento 1.87 g. *m/z* = 194.2, $(M+1)^+$.

b) 1-(3-Azido-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-2*H*-1,2,3-triazol

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 25(a) (1.87 g, 9.7 mmol), DPPA (3.46 g, 2.71 ml, 12.6 mmol) y DBU

(2.21 g, 2.17 ml, 14.5 mmol) en tolueno (30 ml) otorgando 2.91 g del compuesto crudo del título el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* = 219.2, $(M+1)^+$.

c) 6,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-enamina

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 25(b) (2.90 g) y PPh_3 (5.05 g, 19.2 mmol) en MeOH (50 ml). Rendimiento 1.18 g. *m/z* = 193.2, $(M+1)^+$.

d) 4-((6,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 25(c) (1.17 g, 6.1 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.15 g, 6.1 mmol) y DIPEA (1.97g, 2.65 ml, 15.2 mmol) en DMSO (10 ml). Rendimiento 0.90 g. *m/z* = 362.3, $(M+1)^+$.

e) 4-((6,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 25(d) (0.45 g, 1.2 mmol), dispersión de NaH al 60% (0.10 g, 2.5 mmol) y yodoetano (0.39 g, 0.20 ml, 2.5 mmol) en DMF (8 ml) otorgando 0.37 g del compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo (Daicel Chiralpack IA, 2 cm x 25 cm, 90% hexano+0.2% DEA – 10% EtOH+0.2% DEA, 20 ml/min, tiempo de

ejecución 30 min) otorgando enantiómero 1 (0.15 g, ta 8 min) y enantiómero 2 (0.16 g, ta 13 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.20 (3H, t), 1.68-1.86 (2H, m), 2.75-2.87 (1H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.42-3.60 (2H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 6.45-6.50 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.72 (2H, s).

Ejemplo 26.

4-((6,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 25(d) (0.45 g, 1.2 mmol), dispersión de NaH al 60% (0.10 g, 2.5 mmol) y yodometano (0.35 g, 0.16 ml, 2.5 mmol) en DMF (8 ml) otorgando 0.34 g del compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo (Daicel Chiralpack IA, 2 cm x 25 cm, 80% hexano+0.2% DEA – 20% EtOH+0.2% DEA, 20 ml/min, tiempo de ejecución 25 min) otorgando 0.14 g del enantiómero 1 (tr 13 min) y 0.14 g del enantiómero 2 (tr 16 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.72-1.88 (2H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.00 (3H, s), 4.58-4.64 (1H, m), 6.36-6.41 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.73 (2H, s).

Ejemplo 27.

N-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)-

N,3-dimetil-4-nitroanilina

a) *N*-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)-3-metil-4-nitroanilina

El compuesto se preparó de 3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enamina (0.30g, 1.6 mmol), 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenceno (0.24 g, 1.6 mmol) y DIPEA (0.51 g, 0.68 ml, 3.9 mmol) en DMSO (5 ml). Rendimiento 0.065 g. *m/z* = 327.3, $(M+1)^+$.

b) *N*-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)-*N*,3-dimetil-4-nitroanilina

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 27(a) (0.065 g, 0.20 mmol), dispersión de NaH al 60% (16 mg, 0.4 mmol) y yodometano (0.057 g, 0.025 ml, 0.4 mmol) en DMF (2 ml). Rendimiento 24 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.97 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.69-1.85 (2H, m), 2.50-2.72 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.97 (3H, s), 4.55-4.61 (1H, m), 5.63-5.67 (1H, m), 6.58 (1H, d), 6.69 (1H, dd), 7.16 (1H, amplia s), 7.22 (1H, amplia s), 7.79 (1H, amplia s), 8.12 (1H, dd).

Ejemplo 28.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-fluorobenzonitrilo

a) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)amino)-2-fluorobenzonitrilo

El compuesto se preparó de 3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-

dimetilciclohex-2-enamina (0.30 g, 1.6 mmol), 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (0.31 g, 1.6 mmol), tert-butóxido de sodio (0.21 g, 2.2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.072 g, 0.08 mmol) y *rac*-BINAP (0.098 g, 0.16 mmol) en tolueno (10 ml). Rendimiento 0.15 g. *m/z* = 311.3, $(M+1)^+$.

b) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-fluorobenzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 28(a) (0.15 g, 0.48 mmol), yodometano (0.14 g, 0.06 ml, 0.97 mmol) en DMF (3 ml) y dispersión de NaH al 60% (39 mg, 0.97 mmol). Rendimiento 14 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.97 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.68-1.85 (2H, m), 2.49-2.71 (2H, m), 2.92 (3H, s), 4.43-4.48 (1H, m), 5.62-5.66 (1H, m), 6.52 (1H, dd), 6.61 (1H, dd), 7.14 (1H, amplia s), 7.17 (1H, amplia s), 7.37-7.43 (1H, m), 7.81 (1H, amplia s).

Ejemplo 29.

N-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 96(f), enantiómero 1, (0.16 g, 0.44 mmol), dispersión de NaH al 60% (36 mg, 0.89 mmol) y cloruro de acetilo (0.070 g, 0.063 ml, 0.89 mmol) en DMF (2 ml), otorgando, después de la purificación usando HPLC preparativo de fase inversa, 5 mg del compuesto del título, enantiómero 1. ^{1}H RMN (400 MHz,

$CDCl_3$): 1.09 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.23-1.44 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.15-2.26 (1H, m), 2.34-2.46 (1H, m), 5.31-5.65 (1H, m), 5.76-5.83 (1H, m), 7.08 (1H, amplia s), 7.14 (1H, amplia s), 7.57 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.69 (1H, amplia s), 7.88 (1H, d).

Ejemplo 30.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(difluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(difluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de 3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enamina (0.44 g, 2.3 mmol), 2-(difluorometil)-4-fluorobenzonitrilo (0.36 g, 2.3 mmol) y DIPEA (0.82 g, 1.10 ml, 6.3 mmol) en DMSO (8 ml). Rendimiento 0.24 g. *m/z* = 343.3, $(M+1)^+$.

b) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(difluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 30(a) (0.24 g, 0.70 mmol), dispersión de NaH al 60% (42 mg, 1.1 mmol) y yodometano (0.12 g, 0.052 ml, 0.84 mmol) en DMF (4 ml) otorgando, después de la purificación usando HPLC preparativo de fase inversa, 12 mg del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.97 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.50-2.73 (2H, m), 2.97 (3H, s), 4.54-4.59 (1H, m),

5.62-5.66 (1H, m), 6.87 (1H, t), 6.90 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.76 (1H, s).

Ejemplo 31.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(etil)amino)-2-(difluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 30(a) (0.36 g, 1.0 mmol), dispersión de NaH al 60% (62 mg, 1.6 mmol) y yodoetano (0.19 g, 0.10 ml, 1.2 mmol) en DMF (5 ml) otorgando 60 mg del compuesto del título después de la purificación usando HPLC de fase inversa como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo (Daicel Chiralpack IA, 2 cm x 25 cm, 95% TMBE+0.2% DEA – 5% THF+0.2% DEA, 20 ml/min, tiempo de ejecución 50 min) otorgando 26 mg del enantiómero 1 (tr 22 min) y 25 mg del enantiómero 2 (tr 39 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.98 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.19 (3H, t), 1.67-1.76 (1H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 2.51-2.71 (2H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 4.47-4.55 (1H, m), 5.69-5.74 (1H, m), 6.85 (1H, t), 6.89 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.76 (1H, s).

Ejemplo 32.

4-(etil(3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 19(d) (0.22 g, 0.60 mmol), 1-

amino-2-metilpropan-2-ol (0.16 g, 1.8 mmol) y acetato de piridinio (0.67 g, 4.8 mmol) se calentaron con microondas por 12 h a 110 °C. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó. El residuo se purificó usando HPLC preparativo de fase inversa otorgando 18 mg del compuesto del título (*cis*-diastereómero). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (3H, t), 1.29 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.50-2.14 (9H, m), 2.95-3.15 (1H, m), 3.35-3.47 (2H, m), 3.70-3.84 (2H, m), 3.86-3.91 (1H, m), 6.79 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.14 (1H, s).

Ejemplo 33.

4-((3-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)ciclohexil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 19(c) (0.75 g, 2.2 mmol), dispersión de NaH al 60% (0.18 g, 4.5 mmol) y yodometano (0.48 g, 0.21 ml, 3.4 mmol) en DMF (15 ml) otorgando 0.21 g del compuesto del título (*cis*-diastereómero). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.51-1.70 (3H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.07-2.14 (1H, m), 2.20-2.29 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.11-3.21 (1H, m), 3.79-3.90 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.35 (1H, s).

Ejemplo 34.

4-(5-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 5-cloro-2,2-dimetil-2*H*-piran-3(6*H*)-ona

El compuesto se preparó de 2,2-dimetil-2*H*-piran-3,5(4*H*,6*H*)-diona (2.00 g, 14.1 mmol) y cloruro de oxalilo (2.32 g, 1.55 ml, 18.3 mmol) en DCM (30 ml). Rendimiento 1.82 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.37 (6H, s), 4.43 (2H, s), 6.23 (1H, s).

b) 5-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-2*H*-piran-3(6*H*)-ona

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 34(a) (1.80 g, 11.2 mmol), 1H-imidazol (1.53 g, 22.4 mmol), TEA (3.40 g, 4.69 ml, 33.6 mmol) y $KHCO_3$ (0.22 g, 2.2 mmol) en tolueno (12 ml). Rendimiento 1.35 g. *m/z* = 193.1, $(M+1)^+$.

c) 5-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ol

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 34(b) (1.34 g, 7.0 mmol), $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (2.86 g, 7.7 mmol) y $NaBH_4$ (0.32 g, 8.4 mmol) en MeOH (35 ml). Rendimiento 1.06 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.32 (3H, s), 1.33 (3H, s), 3.92-3.99 (1H, m), 4.36-4.47 (2H, m), 5.96-6.00 (1H, m), 7.06-7.08 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.63-7.66 (1H, m).

d) 1-(5-Azido-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il)-1H-imidazol

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 34(c) (1.04 g, 5.4 mmol), DPPA (1.92 g, 1.50 ml, 7.0 mml) y DBU (1.22 g, 1.20 ml, 8.0 mmol) en tolueno (15 ml)/THF (13 ml).

Rendimiento 0.82 g. *m/z* = 220.2, $(M+1)^+$.

e) 5-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-amina

El compuesto del Ejemplo 34(d) (0.81 g, 3.7 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml) y 10% Pd/C (0.10 g) se agregó. La mezcla se hidrogenó a TA y presión atmosférica por 2 h. El catalizador se filtró y el solvente se evaporó. Rendimiento 0.66 g. *m/z* = 194.2, $(M+1)^+$.

f) 4-(5-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-ilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 34(e) (0.64 g, 3.3 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.63 g, 3.3 mmol) y DIPEA (1.07 g, 1.44 ml, 8.3 mmol) en DMSO (10 ml) por 6 h a 100 °C otorgando, después de la trituración con heptano/Et_2O 0.24 g del compuesto del título. *m/z* = 363.7, $(M+1)^+$.

g) 4-((5-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 34(f) (0.28 g, 0.77 mmol), dispersión de NaH al 60% (62 mg, 1.5 mmol) y yodometano (0.17 g, 0.072 ml, 1.2 mmol) en DMF (4 ml) otorgando 0.20 g del compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo (Daicel Chiralpack IA, 2 cm x 25 cm, 80%

hexano+0.2% DEA – 20% EtOH+0.2% DEA, 20 ml/min, tiempo de ejecución 35 min) otorgando 66 mg del enantiómero 1 (tr 13 min) y 64 mg del enantiómero 2 (tr 17 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (3H, s), 1.45 (3H, s), 3.03 (3H, s), 4.29-4.36 (1H, m), 4.46-4.66 (2H, m), 5.77-5.83 (1H, m), 6.91 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.12-7.14 (1H, m), 7.15-7.18 (1H, m), 7.61 (1H, d), 7.70 (1H, s).

Ejemplo 35.

4-((3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclopentil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El el compuesto del título se preparó de 4-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopentilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.06 g, 3.3 mmol), dispersión de NaH al 60% (0.26 g, 6.6 mmol) y yodometano (0.70 g, 0.31 ml, 5.0 mmol) en DMF (10 ml) otorgando 0.75 g del compuesto del título en forma de racemato. Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo (Daicel Chiralpack IA, 2 cm x 25 cm, 97% TBME+0.2% DEA – 3% EtOH+0.2% DEA, 10 ml/min, tiempo de ejecución 50 min) otorgando 58 mg del *trans*-enantiómero 1 (tr 26 min), 92 mg del *cis*-enantiómero 1 (tr 27.3 min), 100 mg de *cis*-enantiómero 2 (tr 34.4 min) y 71 mg de *trans*-enantiómero 2 (tr 37.7 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): *cis*; 1.83-1.93 (1H, m), 2.10-2.50 (5H, m), 2.96 (3H, s), 4.81-4.97 (2H, m), 6.92 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.12 (1H,

s), *trans*; 2.00-2.33 (5H, m), 2-55-2.62 (1H, m), 3.04 (3H, s), 4.40-4.51 (1H, m), 4.79-4.89 (1H, m), 6.89 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.13 (1H, s).

Ejemplo 36.

4-((2,2-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclopent-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (2,2-dimetil-3-oxociclopentil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de 3-amino-2,2-dimetilciclopentanona (1.3 g, 0.010 mol) en MeCN (50 ml) se agregaron diisopropilamina (3.1 g, 0. 031 mol) y Boc_2O (4.5 g, 0.021 mol) y la mezcla se calentó a 60 °C por 3 h. El solvente se removió de la mezcla y el residuo crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 15% EtOAc en hexano como el eluyente. Rendimiento 1.3 g. *m/z* 228.1 $[M+H]^+$.

b) trifluorometansulfonato de 4-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-5,5-dimetilciclopent-1-en-1-il

A una mezcla del compuesto del Ejemplo 36(a) (0.5 g, 0.002 mol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metansulfonamida (1.57 g, 0.004 mol) en THF (30 ml) se agregó bis(trimetilsilil)amida de potasio (solución 0.5 M en THF, 13.2 ml, 0.007 mol) a -78 °C seguido por agitación por 2 h. La mezcla se apagó por solución de NaOH 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica

se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando EtOAc al 10% en hexano como el eluyente. Rendimiento: 1.0 g (crudo). ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6: 0.90 (s, 3H) , 1.09 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H), 3.93-4.04 (m, 1H), 5.61 (br, s, 1H), 11.80 (br, s, 1H).

c) (2,2-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

A una mezcla del compuesto del Ejemplo 36(b) (1.0 g, 2.78 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (0.450 g, 3.62 mmol) en tolueno (40 ml) y EtOH (20 ml) se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (0.3 g, 0.278 mmol), Na_2CO_3 (1.5 g, 13.9 mmol) y agua (1 ml) bajo una atmósfera de argón. La reacción se calentó a 100 °C por 2 h. La mezcla se filtró a través de una cama de Celite, se lavó con EtOH y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 30% EtOAc en hexano como el eluyente para dar 0.380 g del compuesto del título. LCMS: *m/z* = 289.16 $[M+H]^+$.

d) clorhidrato de 2,2-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclopent-3-enamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 36(c) (0.6 g, 2.08 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agregó HCl 4 N en 1,4-

dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a TA por 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el sólido formado se trituró con Et_2O, se filtró y secó bajo vacío para dar 0.402 g del compuesto del título. LCMS: *m/z* = 189.13 $[M+H]^+$.

e) 4-(2,2-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó comenzando del compuesto del Ejemplo 36(d) (0.200 g), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.168 g) y DIPEA (0.465 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash C18-RP, eluyente A: 0.5% HCOOH/H2O, B: MeOH, B: 40-90%) para obtener 0.135 g del compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.19 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 2.24-2.31 (m, 1 H), 2.88-2.95 (m, 1 H), 4.00-4.06 (m, 1 H), 4.61 (d, 1 H), 5.85 (t, 1 H), 6.79 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.57 (d, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 8.54 (dd, 1 H), 8.58 (d, 1 H).

f) 4-((2,2-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclopent-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 36(e) (0.135 g), yodoetano (0.038 ml) e hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.044 g). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash C18-RP, eluyente A: 0.5% HCOOH/H2O, B: MeOH, B: 35-90%) para obtener 0.066 g del

compuesto del título como una mezcla de enantiómeros.^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.01 (s, 3 H), 1.25 (t, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 2.64 - 2.77 (m, 1 H), 2.92-2.99 (m, 1 H), 3.37 - 3.63 (m, 2 H), 4.51 (dd, 1 H), 5.89 (t, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 8.51 - 8.59 (m, 2 H).

Ejemplo 37.

4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-3-hidroxiciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(etil(3-(1-etil-4-yodo-1H-imidazol-5-il)-3-hidroxiciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de 1-etil-4,5-diyodo-1H-imidazol (0.80 g), y 4-(etil(3-oxociclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.71 g), y bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico, 0.84 ml). Rendimiento 1.29 g. LCMS: M+1 533. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

b) 4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-3-hidroxiciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 37(a) (producto crudo, 0.75 g) y EtMgBr (3M en éter dietílico, 1.88 ml), 2 h, -30 °C. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash C18-RP, eluyente A: 0.5% HCOOH/H2O, B: MeOH, B: 50-90%) para obtener 42 mg del compuesto del

título como una mezcla de isómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.18 – 1.22 (m, 3 H), 1.40 – 1.46 (m, 3 H), 1.58 – 1.65 (m, 1 H), 1.68 - 2.14 (m, 7 H), 2.19 – 2.22 (m, 1 H), 3.28 - 3.48 (m, 2 H), 4.18 - 4.38 (m, 3 H), 6.68 - 6.79 (m, 1 H), 6.84 - 6.93 (m, 1 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 1 H).

Ejemplo 38.

4-(etil(3-hidroxi-3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4,5-diyodo-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol

El compuesto se preparó de metil éter de 2-bromoetilo (1.32 ml), 4,5-diyodo-1H-imidazol (3.00 g), hidróxido de sodio 50% (20 ml) y yoduro de tetrabutilamonio (3.46 g) en tolueno (120 ml), 9 h, 40 °C. Rendimiento 3.03 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3.32 (s, 3 H), 3.59 (t, 2 H), 4.14 (t, 2 H), 7.68 (s, 1 H).

b) 4-(etil(3-hidroxi-3-(4-yodo-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 38(a) (3.0 g), 4-(etil(3-oxociclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2.46 g) y EtMgBr (3M en éter dietílico, 2.91 ml). El tiempo de reacción fue durante la noche a TA. Rendimiento 4.47 g. LCMS: M+1 564. El producto

se usó en la siguiente etapa sin purificación.

c) 4-(etil(3-hidroxi-3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 38(b) (2.0 g), carbonato de potasio (1.23 g) y Pd 10% en C activado (0.035 g) en MeOH (120 ml). La mezcla se hidrogenó bajo presión (2.3 bar) por 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a sequedad. 0.50 g del producto crudo del título se purificó por cromatografía (CombiFlash C18-RP, eluyente A: 0.5% HCOOH/H2O, B: MeOH, B: 50-90%). Rendimiento 0.120 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (t, 3 H), 1.56 – 2.18 (m, 9 H), 3.30 (s, 3H), 3.33 - 3.46 (m, 2 H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.39-4.46 (m, 3 H), 6.85-6.88 (m, 2 H), 7.07 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.57 (d, 1 H).

Ejemplo 39.

4-(etil(3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-5-il)ciclohex-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del título del Ejemplo 38 (0.75 g) y ácido sulfúrico (4.58 ml), 30 min, 0 °C. El producto crudo se purificó por cromatografía (Columna de sílice CombiFlash, eluyente: heptano-EtOAc) para obtener 0.046 g del compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (t, 3 H), 1.80 - 2.06 (m, 2 H), 2.28 - 2.48 (m, 4 H), 3.33 (s, 3H), 3.39 -

3.49 (m, 2 H), 3.62-3.65 (m, 2 H), 4.02 - 4.15 (m, 3 H), 5.83 (m, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (d, 1 H).

Ejemplo 40.

4-(etil(3-hidroxi-3-(1-isobutil-1H-imidazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4,5-Diyodo-1-isobutil-1H-imidazol

El compuesto se preparó de 1-yodo-2-metilpropano (2.59 g), 4,5-diyodo-1H-imidazol (3.0 g), NaOH 50% (20 ml) y yoduro de tetrabutilamonio (3.46 g) en tolueno (120 ml), 4 h, 40 °C. Rendimiento 2.51 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.94 (d, 6 H), 2.05-2.15 (m, 1 H), 3.77 (d, 2 H), 7.56 (s, 1 H).

b) 4-(etil(3-hidroxi-3-(4-yodo-1-isobutil-1H-imidazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 40(a) (2.5 g), 4-(etil(3-oxociclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2.063 g) y EtMgBr (3M en éter dietílico, 2.44 ml). El tiempo de reacción fue durante la noche a TA. Rendimiento 3.73 g. LCM: M+1 562. El compuesto se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 4-(etil(3-hidroxi-3-(1-isobutil-1H-imidazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 40(b) (3.80 g), carbonato de potasio (2.34 g) y Pd 10% en C

activado (0.035 g). La mezcla se hidrogenó bajo presión (2.3 bar) por 1 h. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash C18-RP, eluyente A: 0.5% HCOOH/H2O, B: MeOH, B: 50-90%). Rendimiento 0.473 g como una mezcla de isómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0.81 (d, 3 H), 0.85 (d, 3 H), 1.10 (t, 3 H), 1.63 - 1.92 (m, 7 H), 1.93 - 2.08 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 3.35 - 3.57 (m, 2 H), 3.85 - 4.02 (m, 2 H), 4.18-4.28 (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H).

Ejemplo 41.

4-(etil(3-(1-isobutil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del título del Ejemplo 40 (0.10 g), y ácido sulfúrico (0.613 ml), 30 min, 0 °C. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash C18-RP, eluyente A: 0.5% HCOOH/H2O, B: MeOH, B: 50-90%) para obtener 0.008 g del compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.89 (d, 3 H), 0.91 (d, 3H), 1.26 (t, 3 H), 1.80 - 1.94 (m, 1 H), 1.94 - 2.10 (m, 2 H), 2.42 - 2.50 (m, 4 H), 3.36 - 3.51 (m, 2 H), 3.73 (d, 2 H), 4.03 - 4.13 (m, 1 H), 5.81 - 5.87 (m, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.59 (d, 1 H).

Ejemplo 42.

4-((3-(1H-Imidazol-1-il)ciclohex-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-3-enamina

A una solución de imidazol (57.8 g) en DCM (400 ml) $SOCl_2$ (18.8 ml) se agregó gota a gota a 0 °C seguido por agitación por 30 min. A esta suspensión se agregó lentamente a solución de (3-oxociclohexil)carbamato de bencilo (35 g) en DCM (200 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA por 24 h. La mezcla se ajustó a pH 11 por la adición de solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado. La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM, se lavó con H_2O, se secó y se concentró. El aceite viscoso resultante se purificó por HPLC de fase inversa para dar una mezcla (13 g) de (3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de bencilo y (3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)carbamato (regioisómeros). La mezcla isomérica pura se separó adicionalmente por HPLC quiral de fase normal (OJ-H (20 x 250) mm; 5 µ) usando hexano/ etanol (75% con 0.1% DEA) como el eluyentes. Rendimientos: 4 g, (3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de bencilo (isómero 1); 3 g, bencil (3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)carbamato (isómero 2). MS: *m/z* = 298 $[M + 1]^+$. Grupo benciloxicarbonilo del isómero 1 (0.20 g) se removió al agregar KOH (5 eq) en 1,4-dioxano y calentando la mezcla a 80 °C por 24 h.

Rendimiento del compuesto del título: 0.050 g (pureza alrededor de 85%). MS: *m/z* 164 $[M + 1]^+$.

b) 4-(3-(1H-Imidazol-1-il)ciclohex-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de 0.50 g del compuesto del Ejemplo 42(a), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.579 g, y DIPEA (1.60 ml). Rendimiento 0.88 g. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3): 1.71 - 1.84 (m, 1 H), 2.00 - 2.10 (m, 1 H), 2.35 - 2.50 (m, 3 H), 2.88-2.96 (m, 1 H), 3.89 - 4.02 (m, 1 H), 4.97 (d, 1 H), 5.88 - 5.95 (m, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 7.05 - 7.12 (m, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.64 (t, 1 H).

c) 4-((3-(1H-Imidazol-1-il)ciclohex-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 42(b) (0.88 g), yodoetano (0.42 ml) e hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.265 g). El producto crudo del título se purificó y los isómeros se separaon por cromatografía (1ra columna de sílice, eluyente 0-1% MeOH/DCM, 2nd Chiralpak IA 20x250 mm, 5 µm, A: n-hexano + 0.2% DEA, B: EtOH + 0.2% DEA, B:10%, 20 ml/min) para obtener al enantiómero 1 (rendimiento de 0.17 g, ta 32 min) y enantiómero 2 (rendimiento de 0.16 g, ta 38 min). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3): 1.28 (t, 3 H), 1.84-1.99 (m, 1 H), 1.99 - 2.08 (m, 1 H), 2.40 - 2.50 (m, 2 H), 2.60 - 2.68 (m, 2 H), 3.37 -

3.55 (m, 2 H), 4.13 - 4.24 (m, 1 H), 5.88 - 5.94 (m, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 1 H).

Ejemplo 43.

4-((3-(1H-Imidazol-1-il)ciclohex-3-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de 4-(3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.83 g), yodometano (0.709 g) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0.25 g). El producto crudo se purificó y los isómeros se separaron por cromatografía (1ra columna de sílice, eluyente 0-0.MeOH al 5%/DCM, 2nd Chiralpak IA 20x250 mm, 5 µm, eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, B: EtOH + 0.2% DEA, B: 10%, 20 ml/min) para obtener enantiómero 1 (rendimiento 0.077 g, ta 12.5 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.088 g, ta 16 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.89 - 2.00 (m, 2 H), 2.41 - 2.49 (m, 2 H), 2.62 - 2.69 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 4.12 - 4.26 (m, 1 H), 5.92 (d, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.09-7.10 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H).

Ejemplo 44.

4-((2,2-dimetil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) metansulfonato de 3-(4-Ciano-3-

(trifluorometil)fenilamino)-4,4-dimetilciclohexilo

A una suspensión de 4-(5-hidroxi-2,2-dimetilciclohexilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3.60 g), TEA (3.21 ml) y DCM (40 ml) a 0 °C se agregó lentamente una solución de cloruro de metansulfonilo (1.16 ml) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a TA por 1.5 h. Agua se agregó y la fase orgánica se lavó con agua y HCl 0.5 M, se secó y evaporó para obtener el producto del título en 4.11 g rendimiento como una mezcla de diastereómeros (1H RMN *trans:cis* 85:15). LCMS: M+1 391.

b) 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)-4,4-dimetilciclohexil metansulfonato

El compuesto se preparó de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.615 g) en DMF (10 ml), el compuesto del Ejemplo 44(a) (2.0 g) y yodoetano (0.824 ml) para otorgar 1.786 g del producto del título como una mezcla de diastereómeros (1H RMN *trans:cis* 85:15). LCMS: M+1 419.

c) 4-((2,2-dimetil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 44(b) (0.50 g), derivado de sodio de 1,2,4-triazol (0.218 g) y DMF (5 ml) bajo N_2 se calentó a 100 °C por 0.5 h. Acetato de etilo y agua se agregaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad. El producto crudo del compuesto del

título se purificó y los isómeros se separaron por cromatografía (1ra columna de sílice, eluyente DCM + 0, MeOH al 5%, 2da Chiralpak IA 20 x 250 mm, 5 µm, eluyente MTBE + 0.2% DEA, 20 ml/min) para obtener diastereómeros puros del compuesto del título. Tiempos de retención y rendimientos: (1) 8 min, 0.075 g, (2) 9 min, 0.095 g, (3) 16 min, 0.006 g y (4) 20 min, 0.005 g. *Trans*-isómeros (1) y (2): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.88 (s, 3 H), 1.13-1.18 (m, 6 H), 1.37-1.43 (m, 1 H), 1.79-1.87 (m, 1 H), 1.91 - 2.19 (m, 2 H), 2.19 - 2.35 (m, 1 H), 2.40-2.46 (m, 1 H), 3.33 - 3.58 (m, 2 H), 4.70 (dd, 1 H), 4.78-4.83 (m, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H). *Cis*-isómeros (3) y (4): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.97 (s, 3 H), 1.14 (t, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.52 - 1.65 (m, 1 H), 1.66-1.75 (m, 1 H), 1.94 - 2.22 (m, 3 H), 2.49 (q, 1 H), 3.46 (q, 2 H), 3.88 (dd, 1 H), 4.35-4.43 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H).

Ejemplo 45.

4-((2,2-dimetil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(metil)amino)-4,4-dimetilciclohexil metansulfonato

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 44(a) (2.0 g), yodometano (0.638 ml) e hidruro de sodio (60%

dispersión en aceite mineral, 0.615 g). Rendimiento 1.844 g. El producto es una mezcla de diastereómeros (1H RMN *trans:cis* 87:13). LCMS: M+1 405.

b) 4-((2,2-dimetil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 45(a) (0.75 g), y derivado de sodio de 1,2,4-triazol (0.338 g). El producto crudo del compuesto del título se purificó y los isómeros se separaron por cromatografía (1ra columna de sílice, eluyente DCM + 0.MeOH al 5% dio la mezcla de isómeros, 2da y 3ra Chiralpak IA 20 x 250 mm, 5 µm, 1er eluyente: A: MTBE + 0.2% DEA, B: EtOH + 0.2% DEA, B: 15%, 20 ml/min, dio la mezcla de *trans*-isómeros (1) y (2), tr 6.5 min, y *cis*-isómeros puros (3), tr 14 min, y (4), tr 16 min, 2do eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, B: EtOH + 0.2% DEA, B: 3%, 20 ml/min, *trans*-isómeros separados (1), tr 43 min, y (2), tr 59 min). Rendimientos: (1) 0.086 g, (2) 0.105 g, (3) 0.010 g, (4) 0.010 g. *Trans*-isómeros (1) y (2): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.90 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.37-1.46 (m, 1 H), 1.76 - 1.88 (m, 1 H), 1.98 - 2.23 (m, 3 H), 2.37-2.49 (m, 1 H), 2.92 (s, 3H), 4.64 (dd, 1 H), 4.74 - 4.85 (m, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H). *Cis*-isómeros (3) y (4): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.00 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.54-1.66 (m, 1 H), 1.68 - 1.79

(m, 1 H), 1.98 - 2.20 (m, 3 H), 2.51 (q, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 3.85 (dd, 1 H), 4.34-4.46 (m, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H).

Ejemplo 46.

4-((5-(1H-Imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 44(b) (1.20 g) y imidazol-1-ida de sodio (0.65 g). La mezcla se calentó a 100 °C por 45 min. El producto crudo se purificó y los isómeros se separaron por cromatografía (1ra columna de sílice, eluyente DCM + 0-1.MeOH al 5%, 2da Chiralpak IA 20 x 250 mm, 5 µm, eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, B: IPA + 0.2% DEA, B: 8%, 20 ml/min) para obtener diastereómeros puros. Tiempos de retención y rendimientos: (1) 10 min, 0.183 g, (2) 14 min, 0.008 g, (3) 19 min, 0.010 g y (4) 22 min, 0.187 g. *Trans*-isómeros (1) y (4): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.86 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H), 1.42 - 1.54 (m, 1 H), 1.60-1.72 (m, 1 H), 1.99 - 2.15 (m, 1 H), 2.17 - 2.31 (m, 2 H), 2.41-2.52 (m, 1 H), 3.41-3.51 (m, 2 H), 3.86-3.93 (dd, 1 H), 4.52-4.58 (m, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.65 (t, 1 H). *Cis*-isómeros (2) y (3): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (s, 3 H), 1.12 - 1.16 (m, 6 H), 1.53-1.62 (m, 1 H), 1.65-1.72 (m, 1 H), 1.90-1.99 (m, 1 H), 2.00 - 2.16 (m, 2 H), 2.26 (q, 1 H), 3.41-3.48 (m,

2 H), 3.87 (dd, 1 H), 4.12-4.19 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.98 - 7.02 (m, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 2 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H).

Ejemplo 47.

4-((5-(1H-Imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(metil)amino)-2-(trifluoro-metil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 45(a) (0.90 g) e imidazol-1-ida de sodio (0.50g). El producto crudo del compuesto del título se purificó y los isómeros se separaron por cromatografía (1ra columna de sílice, eluyente DCM + 0-2% MeOH, 2da Chiralpak IA 20 x 250 mm, 5 µm, eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, B: IPA + 0.2% DEA, B: 2%, 20 ml/min) para obtener diastereómeros puros. Tiempos de retención y rendimientos: (1) 25 min, 0.027 g, (2) 31 min, 0.027 g, (3) 49 min, 0.005 g y (4) 62 min, 0.005 g. *Trans*-isómeros (1) y (2): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.88 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.45 - 1.56 (m, 1 H), 1.62-1.75 (m, 1 H), 2.01 - 2.21 (m, 2 H), 2.21 - 2.32 (m, 1 H), 2.44-2.54 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 3.86 (dd, 1 H), 4.53-4.58 (m, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 7.02 (t, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H). *Cis*-isómeros (3) y (4): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.55-1.64 (m, 1 H), 1.68-1.75 (m, 1 H), 1.87 - 1.99 (m, 1 H), 1.99 - 2.12 (m, 2

H), 2.29 (q, 1 H), 2.93 (s, 3H), 3.84 (dd, 1 H), 4.12-4.22 (m, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.98 - 7.02 (m, 1 H), 7.07 - 7.12 (m, 2 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H).

Ejemplo 48.

4-((-3-(1H-pirazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.143 g) en DMF (10 ml), pirazol (0.122 g) y el compuesto del Ejemplo 9(a) (0.70 g) en DMF (5 ml). El producto crudo del compuesto del título se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-2% MeOH/DCM) para obtener 0.055 g de una mezcla de *trans*-isómeros y 0.013 g de una mezcla de *cis*-isómeros del compuesto del título. *Trans*-isómeros: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (t, 3 H), 1.62 - 1.89 (m, 5 H), 1.89 - 2.02 (m, 1 H), 2.18 - 2.29 (m, 1 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 3.27 - 3.53 (m, 2 H), 4.43-4.57 (m, 1 H), 4.59 - 4.69 (m, 1 H), 6.32-6.37 (m, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.60 (d, 1 H). *Cis*-isómeros: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (t, 3 H), 1.53 - 1.67 (m, 2 H), 1.78 - 1.97 (m, 2 H), 2.03 - 2.15 (m, 2 H), 2.15 - 2.24 (m, 1 H), 2.24 - 2.35 (m, 1 H), 3.43 (q, 2 H), 3.80-3.90 (m, 1 H), 4.22-4.34 (m, 1 H), 6.23 - 6.28 (m, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H).

Ejemplo 49.

4-(etil(1-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(dibencilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 g, 125 mmol) en acetona (200 ml) se agregó K_2CO_3 (51.81 g, 375 mmol) a TA y la mezcla se agitó por 10 min. Una solución de bromuro de bencilo (40.94 g, 239 mmol) se agregó gota a gota y la agitación continuó a TA por 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, agua (250 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×500 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para obtener el compuesto crudo. El compuesto se purificó por columna instantánea usando 100-200 gel de sílice en malla y se eluyó EtOAc en éter de petróleo. Rendimiento 20 g. m/z = 381.2 $(M+1)^+$.

b) N,N-dibencilpiperidin-3-amina

Una solución del Ejemplo 49 (a) (20.00 g), en ácido trifluoroacético (100 ml) se agitó a TA por 16h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2×500 ml). La capa orgánica se lavó con solución 2N de NaOH, se secó, se filtró y se concentró para obtener el compuesto crudo. El compuesto se usó directamente

para la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 281.2 $(M+1)^+$.

c) 5-Bromo-1-etil-1H-1,2,4-triazol

A una solución de 3-bromo-4H-1,2,4-triazol (5.0g, 34.2 mmol) en DMF (100 ml) se agregó K_2CO_3 (9.45 g, 68.5 mmol) a TA y se agitó por 10 min. Una solución de yoduro de etilo (11.70 g, 75 mmol) se agregó gota a gota seguido por agitación por 16 h. La mezcla se vertió en agua helada (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2× 200 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar compuesto crudo. Esto se purificó por columna instantánea usando 230-400 gel de sílice en malla y se eluyó con EtOAc en éter de petróleo. Rendimiento 3.5 g. m/z = 176.0, 178.0 $(M+1)^+$.

d) N,N-dibencil-1-(1-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-3-amina

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 49 (b) (1.5 g, 5.33 mmol) y el compuesto del Ejemplo 49 (c) (1.39 g, 7.99 mmol) en DMSO (25 ml) se agregaron K_2CO_3 (2.2 g, 16.0 mmol), L-prolina (0.06 g, 0.53 mmol) y CuI (0.101 g, 0.53 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó por 16 h a 100 °C, se vertió en agua helada (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2× 200 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto crudo. Este se purificó por columna instantánea usando 230-400 gel de sílice en malla y se eluyó

con 70% EtOAc en éter de petróleo. Rendimiento 0.66 g. m/z = 376.2 $(M+1)^+$.

e) 1-(1-Etil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 49 (d) (0.15 g, 0.401 mmol) en metanol (10 ml) se agregó $Pd(OH)_2$ (0.01 g) y la mezcla se hidrogenó a 80 psi por 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título. El compuesto crudo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 0.050 g.

f) (1-(1-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo

Al compuesto del Ejemplo 49 (e) (0.2 g, 1.02 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó Et_3N (0.155 g, 1.54 mmol) y $(Boc)_2O$ (0.34 g, 1.54 mmol) seguido por agitación por 16 h a TA. La mezcla se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2× 100 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. Esta se purificó por columna instantánea usando 230-400 malla de gel de sílice y se eluyó con 50% EtOAc en éter de petróleo. Rendimiento 0.20 g. 1H RMN (400 MHz, CDCl3): 1.40-1.11 (m, 12H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.00 (q, 2H), 4.87-4.92 (m, 1H), 7.62 (s,

1H).

g) Clorhidrato de 1-(1-Etil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-3-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 49 (f) (0.2 g) en HCl en dioxano (2 ml) se agitó por 3 h a TA. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Rendimiento 0.13 g. m/z = 196.1 $(M+1)^+$.

h) 4-(1-(1-Etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-3-ilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 49(g) (0.310 g), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.253 g) y DIPEA (1.16 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-1% MeOH/DCM) para obtener 0.070 g del compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.46 (t, 3 H), 1.63-1.73 (m, 1 H), 1.75 - 1.99 (m, 3 H), 3.10 - 3.27 (m, 3 H), 3.50 (dd, 1 H), 3.77-3.86 (m, 1 H), 3.99 (q, 2 H), 5.93 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.66 (s, 1 H).

i) 4-(etil(1-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 49(h) (0.035 g), yodoetano (0.012 ml) e hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.008 g). El compuesto se

purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0 - 2% MeOH/DCM) para obtener 0.010 g del compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (t, 3 H), 1.47 (t, 3 H), 1.74 - 1.97 (m, 3 H), 2.05 - 2.13 (m, 1 H), 2.90 - 3.01 (m, 2 H), 3.27-3.34 (m, 1 H), 3.35 - 3.55 (m, 3 H), 4.01 (q, 2 H), 4.20-4.29 (m, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.66 (s, 1 H).

Ejemplo 50.

4-((1-(1-Etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-3-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 49(a) (0.035 g), yodometano (0.009 ml) e hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.008 g). Rendimiento 0.036 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.47 (t, 3 H), 1.75 - 1.96 (m, 3 H), 1.97 - 2.05 (m, 1 H), 2.87 - 2.96 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 3.03 (dd, 1 H), 3.27-3.37 (m, 1 H), 3.35-3.41 (m, 1 H), 4.01 (q, 2 H), 4.18-4.27 (m, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.66 (s, 1 H).

Ejemplo 51.

4-(etil(3-(1-isopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(1-isopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó de 3-formilciclopent-3-enil-

carbamato de *tert*-butilo (0.47 g), isopropilamina (0.263 g), isocianuro de tosilmetilo (0.521 g) y DBU (0.677 g). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-1% MeOH/DCM). Rendimiento 0.346 g como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.46 (s, 9 H), 1.48-1.53 (m, 6 H), 2.36 - 2.45 (m, 1 H), 2.52 - 2.68 (m, 1 H), 2.89-2.98 (m, 1 H), 3.03-3.13 (m, 1 H), 4.28 - 4.45 (m, 1 H), 4.48-4.58 (m, 1 H), 4.77 (br. s., 1 H), 5.74 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H).

b) Diclorhidrato de 3-(1-isopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 51(a) (0.42 g) y HCl, 4 M en dioxano (0.90 ml). La mezcla se agitó durante la noche a TA Rendimiento 0.43 g. LCMS: M+1 192. El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 4-(3-(1-isopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 51(b) (0.30 g), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.215 g) y DIPEA (0.99 ml). El producto obtenido se purificó al triturarse con éter. Rendimiento 0.15 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.53 (m, 6 H), 2.52 (d, 1 H), 2.59 - 2.70 (m, 1 H), 3.02 - 3.16 (m, 1 H), 3.20-3.60 (m, 1 H), 4.23-4.35 (m, 1 H), 4.52-4.62 (m, 1 H), 4.83 (d, 1 H), 5.81 (m, 1 H), 6.71 (dd, 1

H), 6.88 (d, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H).

d) 4-(etil(3-(1-isopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 51(c) (0.60 g), yodoetano (0.133 ml) e hidruro de sodio (55% dispersión en aceite mineral, 0.200 g). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-1% MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. Rendimiento 0.480 g. Los enantiómeros se separaron por cromatografía quiral (columna Chiralpak IA 20x250 mm, 5 µm, eluyente A: n-hexan + 0.2% DEA, B: EtOH + 0.2% DEA, B: 10%, 20 ml/min). Tiempos de retención y rendimientos: (1) 29 min, 0.167 g y (2) 37 min, 0.155 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (t, 3 H), 1.52 - 1.58 (m, 6 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.80 - 2.93 (m, 1 H), 2.95 - 3.04 (m, 1 H), 3.07 - 3.18 (m, 1 H), 3.42-3.58 (m, 2 H), 4.53 - 4.75 (m, 2 H), 5.85 - 5.93 (m, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.66 (s, 1 H).

Ejemplo 52.

4-((3-(1-isopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 51(c) (0.090 g), yodometano (0.071 g) e hidruro de sodio (55%

dispersión en aceite mineral, 0.020 g). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-1% MeOH/DCM). Rendimiento 0.045 g como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.52-1.57 (m, 6 H), 2.60-2.70 (m, 1 H), 2.75-2.85 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.98-3.08 (m, 1 H), 3.09-3.19 (m, 1 H), 4.53-4.63 (m, 1 H), 4.76-4.85 (m, 1 H), 5.87 (m., 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H).

Ejemplo 53.

4-((3-(1-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó de 3-formilciclopent-3-enil-carbamato de *tert*-butilo (0.42 g), ciclopropilamina (0.227 g), isocianuro de tosilmetilo (0.466 g) y DBU (0.600 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-2% MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. Rendimiento 0.14 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.01 - 1.04 (m, 2 H), 1.07 - 1.11 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 2.51 - 2.61 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 4.37 (br. s., 1 H), 4.77 (br. s., 1 H), 6.10 - 6.18 (m, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H).

b) Diclorhidrato de 3-(1-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 53(a) (0.14 g) y HCl, 4 M en dioxano (0.30 ml). Rendimiento 0.127 g. El producto obtenido crudo del compuesto del título se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 4-(3-(1-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 53(b) (0.127 g), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.092 g) y DIPEA (0.313 g). El producto se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-1% MeOH/DCM). Rendimiento 0.040 g como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.00-1.09 (m, 2 H), 1.12-1.18 (m, 2 H), 2.52-2.59 (m, 1 H), 2.65-2.71 (m, 1 H), 3.07-3.15 (m, 1 H), 3.18-3.25 (m, 1 H), 3.38-3.42 (m, 1 H), 4.28-4.35 (m, 1 H), 6.33-6.30 (m, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.66 (s, 1 H).

d) 4-((3-(1-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 53(c) (0.040 g), yodoetano (0.026 g) e hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.009 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 1%

MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. Rendimiento 0.010 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.03 - 1.10 (m, 2 H), 1.11 - 1.17 (m, 2 H), 1.24 (t, 3 H), 2.65 - 2.77 (m, 1 H), 2.80-2.89 (m, 1 H), 2.95-3.08 (m, 1 H), 3.08-3.15 (m, 1 H), 3.26 - 3.35 (m, 1 H), 3.45-3.52 (m, 2 H), 4.61 - 4.73 (m, 1 H), 6.27-6.31 (m, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H).

Ejemplo 54.

4-((3-(1-*tert*-butil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(1-*tert*-butil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó de 3-formilciclopent-3-enil-carbamato de *tert*-butilo (0.42 g), *tert*-butilamina (0.418 ml), isocianuro de tosilmetilo (0.466 g) y DBU (0.600 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-2.MeOH al 5%/DCM) para obtener el producto del título como una mezcla de enantiómeros. Rendimiento 0.23 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.45 (s, 9 H), 1.59 (s, 9 H), 2.24 - 2.37 (m, 1 H), 2.43 - 2.56 (m, 1 H), 2.89 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 4.38 (br. s., 1 H), 4.76 (br. s., 1 H), 5.78-5.82 (m, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H).

b) 3-(1-*tert*-butil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

diclorhidrato

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 54(a) (0.23 g), y HCl, 4 M en dioxano (0.47 ml). Rendimiento 0.21 g. El producto obtenido crudo del compuesto del título se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 4-(3-(1-*tert*-butil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 54(b) (0.210 g), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.142 g) y DIPEA (0.657 ml). Rendimiento 0.21 g como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.61 (s, 9 H), 2.42 - 2.51 (m, 1 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 3.01 - 3.11 (m, 1 H), 3.11 - 3.23 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 4.89 (d, 1 H), 5.89 (m, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H).

d) 4-((3-(1-*tert*-butil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 54(c) (0.210 g), yodoetano (0.064 ml) e hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.043 g). El producto crudo se purificó por cromatografía (Columna: Aguas XBridge C18 30-100 mm, eluyente A: 0.1% NH_4OH, B: 0.1% NH_4OH/ACN, B: 30-9 0% 1-20 min, 30 ml/min). Rendimiento 0.003 g como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (t, 3 H), 1.63 (s,

9 H), 2.62 - 2.73 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 2.87-2.98 (m, 1 H), 3.00-3.09 (m, 1 H), 3.50 (q, 2 H), 4.57 - 4.82 (m, 1 H), 5.97 (m, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.70 (s, 1 H).

Ejemplo 55.

4-((3-(1-(3-(1H-Imidazol-1-il)propil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó de 3-formilciclopent-3-enil-carbamato de *tert*-butilo (0.60 g), 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0.711 g), isocianuro de tosilmetilo (0.665 g) y DBU (0.856 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-8% MeOH/DCM). Rendimiento 0.29 g como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.46 (s, 9 H), 2.23-2.30 (m, 2 H), 2.32 - 2.42 (m, 1 H), 2.47 - 2.58 (m, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 3.05 (dd, 1 H), 3.86 - 4.05 (m, 4 H), 4.35 (br. s., 1 H), 4.92 (br. s., 1 H), 5.46 - 5.56 (m, 1 H), 6.91 (t, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H).

b) Diclorhidrato 3-(1-(3-(1H-Imidazol-1-il)propil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 55(a)

(0.23 g), y HCl, 4 M en dioxano (0.563 ml). Rendimiento 0.21 g. El producto se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 4-(3-(1-(3-(1H-Imidazol-1-il)propil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 55(b) (0.21 g), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.212 g) y DIPEA (0.976 ml). Rendimiento 0.24 g ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.24 - 2.36 (m, 2 H), 2.39-2.45 (m, 1 H), 2.51 - 2.59 (m, 1 H), 2.94 - 3.05 (m, 1 H), 3.15 - 3.24 (m, 1 H), 3.80 - 4.05 (m, 4 H), 4.25 (m, 1 H), 5.45 - 5.51 (m, 1 H), 5.79 (d, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.91 (t, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 7.30 (s, 1H), 7.50 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H).

d) 4-((3-(1-(3-(1H-Imidazol-1-il)propil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 55(c) (0.21 g), yodoetano (0.040 ml) e hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.039 g). El producto crudo se purificó por cromatografía (1ra columna de sílice, eluyente 0-4% MeOH/DCM, 2da C18-RP, eluyente 0.1% HCOOH en gradiente de H_2O-ACN). Rendimiento 0.031 g como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.23 (t, 3 H), 2.33 - 2.45 (m, 2 H), 2.65 - 2.78 (m, 1 H), 2.80-2.87 (m, 1 H), 3.02 (dd, 1 H), 3.13 (dd, 1 H), 3.54 (q, 2 H), 4.19 - 4.36 (m, 4

H), 4.75 - 4.88 (m, 1 H), 5.87 - 5.96 (m, 1 H), 7.03 (dd, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.85 - 7.97 (m, 1 H), 8.17 - 8.31 (m, 3 H).

Ejemplo 56.

4-((3-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó de 3-formilciclopent-3-enil-carbamato de *tert*-butilo (0.60 g), 2-(1H-pirazol-1-il)etilamina (0.631 g), isocianuro de tosilmetilo (0.665 g) y DBU (0.856 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-2% MeOH/DCM). Rendimiento 0.15 g como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.46 (s, 9 H), 2.36 - 2.49 (m, 1 H), 2.49 - 2.61 (m, 1 H), 2.96 (dd, 1 H), 3.07 (dd, 1 H), 4.33 - 4.45 (m, 3 H), 4.45 - 4.56 (m, 2 H), 4.85 (br, 1H), 5.69 - 5.79 (m, 1 H), 6.18 (t, 1 H), 6.97 (s, 2 H), 6.99 (dd, 1 H), 7.57 (dd, 1 H).

b) Diclorhidrato de 3-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 56(a)

(0.19 g), y HCl, 4 M en dioxano (0.484 ml). Rendimiento 0.19 g. El producto se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 4-(3-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 56(b) (0.19 g), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.114 g) y DIPEA (0.523 ml). El producto crudo del título se trituró con éter. Rendimiento 0.080 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.48 - 2.56 (m, 1 H), 2.59 - 2.69 (m, 1 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 4.23 - 4.33 (m, 1 H), 4.39 - 4.45 (m, 2 H), 4.49 - 4.58 (m, 2 H), 5.01 (d, 1 H), 5.76 - 5.85 (m, 1 H), 6.21 (t, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 2 H).

d) 4-((3-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 56(c) (0.080 g), yodoetano (0.019 ml) e hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.016 g). El compuesto crudo del título se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-2% MeOH/DCM). Rendimiento 0.038 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (t, 3 H), 2.66 - 2.77 (m, 1 H), 2.80 - 2.90 (m, 1 H), 2.95 - 3.15 (m, 2 H), 3.47 (q, 2 H), 4.41 - 4.48 (m, 2 H), 4.54 - 4.60 (m, 2 H), 4.68 (m, 1 H), 5.88 (m, 1 H),

6.20 (t, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 2 H), 7.01 - 7.07 (m, 2 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H).

Ejemplo 57.

4-(etil(3-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(3-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de 4-(3-formilciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.35 g), 3-oxetanemetanamina, 3-metil- (0.133 g), isocianuro de tosilmetilo (0.293 g) y DBU (0.380 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-MeOH al 3%/DCM). Rendimiento 0.25 g como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.35 (s, 3 H), 2.48-2.56 (m, 1 H), 2.62-2.69 (m, 1 H), 3.03 - 3.16 (m, 1 H), 3.19-3.27 (m, 1 H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.27 (s, 2 H), 4.37 (d, 2 H), 4.49 (dd, 2 H), 4.74 (d, 1 H), 5.77-5.82 (m, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H).

b) 4-(etil(3-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 57(a) (0.100 g), yodoetano (0.030 ml) e hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.020 g). El producto crudo se

purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0 - 2% MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. Rendimiento 0.045 g. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3): 1.24 (t, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 2.63 - 2.78 (m, 1 H), 2.82-2.90 (m, 1 H), 2.92 - 3.05 (m, 1 H), 3.06-3.15 (m, 1 H), 3.46 (q, 2 H), 4.28 (d, 2 H), 4.38 (d, 2 H), 4.55 (dd, 2 H), 4.63-4.72 (m, 1 H), 5.83-5.87 (m, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.05 (br. s., 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.57 (dd, 1 H).

Ejemplo 58.

4-(etil(3-(1-(2-(2-metiltiazol-4-il)etil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(3-(1-(2-(2-metiltiazol-4-il)etil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de 4-(3-formilciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.355 g), 2-(2-metiltiazol-4-il)etanamina (0.189 g), isocianuro de tosilmetilo (0.300 g) y DBU (0.380 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-2% MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. Rendimiento 0.21 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.49 - 2.58 (m, 1 H), 2.62 - 2.72 (m, 4 H), 3.05 - 3.27 (m, 4 H), 4.23 - 4.35 (m, 1 H), 4.41 (t, 2 H), 4.89 (d, 1 H), 5.86 - 5.95 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.71 (dd, 1 H),

6.87 (d, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H).

b) 4-(etil(3-(1-(2-(2-metiltiazol-4-il)etil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 58(a) (0.210 g), yodoetano (0.057 ml) e hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.038 g). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-1% MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. Rendimiento 0.078 g. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.23 (t, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.69 - 2.79 (m, 1 H), 2.79 - 2.90 (m, 1 H), 2.98 - 3.23 (m, 4 H), 3.55 (q, 2 H), 4.50 (t, 2 H), 4.78-4.87 (m, 1H), 6.09-6.14 (m, 1 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H).

Ejemplo 59.

4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclohex-1-en-1-il trifluorometansulfonato

4-(etil(3-oxociclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2 g, 6.45 mmol) se disolvió en THF seco (50 ml) bajo una atmósfera de N_2. La solución se

enfrió a -78 °C y bis(trimetilsilil)amida de litio (9.67 ml, 9.67 mmol) se agregó. La solución se agitó a -78 °C por 30 min y luego N-feniltrifluorometansulfonimida (2.76 g, 7.73 mmol) se agregó. La mezcla se agitó a -78 °C por 2 h y se dejó alcanzar TA durante la noche. La mezcla de reacción se apagó al agregar NH_4Cl saturado, agua y acetato de etilo. La fase de agua se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron y evaporaron. El producto se purificó con cromatografía instantánea usando acetato de etilo/heptano (3:7) como un eluyente que dio 1.205 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.12 (t, 3 H), 1.21 - 1.31 (m, 1 H), 1.46 - 1.66 (m, 1 H), 1.74 - 1.98 (m, 3 H), 2.25 - 2.39 (m, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 2 H), 4.88 - 5.02 (m, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 7.09 - 7.16 (m, 2 H), 7.79 (d, 1 H).

b) 4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 59(a) (0.253 g, 0.57mmol), el compuesto del Ejemplo del Intermedio 1 (0.08 g, 0.57mmol), triciclohexilfosfina (3.85 mg, 0.014mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5.23 mg, 5.72 µmol) y fosfato de potasio (0.206 mg, 0.97 mmol) se disolvieron en la mezcla de 1,4-dioxano (3.5 ml) y agua (1.25 ml) bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se calentó en microondas (100 °C, 2 h). Una pequeña cantidad de $Pd_2(dba)_3$ y

triciclohexilfosfina se agregaron y la mezcla se calentó por otras 2 h (100 °C). La mezcla luego se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró. El producto crudo se purificó con HPLC preparativo dando 10 mg del producto del título como mezcla de enantiómeros. Los enantiómeros se separaron con a HPLC preparativo quiral usando Daicel Chiralpak IA –colon (tamaño de partícula 5 µm), eluyente: linea A: n-hexano + 0.2% éter dietílico y linea B: etanol+ 0.2% éter dietílico. B = 10%, 20 ml/min, 35 min, 300 nm. 22.24 mg del enantiómero 1 (tr 20.61 min) y 19.21 mg del enantiómero 2 (tr 24.48 min) se obtuvieron. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) 1.24 (t, 3 H), 1.38 (t, 3 H), 1.73 - 1.97 (m, 2 H), 1.97 - 2.09 (m, 2 H), 2.31 - 2.54 (m, 2 H), 3.42 - 3.64 (m, 2 H), 4.09 (q, 2 H), 4.75 (dd, 1 H), 5.79 (br. s., 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.59 - 7.72 (m, 2 H).

Ejemplo 60.

4-(etil(3-(piridin-4-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 59(a) (0.05 g, 0.11mmol.), ácido piridin-4-il borónico (0.021 g, 0.17 mmol), triciclohexilfosfina (0.761 mg, 2.71 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.04 mg, 1.13 µmol) y fosfato de potasio (0.041 mg, 0,192 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (0.6 ml) y agua (0.3 ml) bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó en microondas (100 °C, 1

h). Acetato de etilo (30 ml) se agregó y la mezcla se filtró a través de un tapón corto de sílice. El producto se purificó con cromatografía de columna (100% EtOAc) dando 0.027 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 - 1.30 (m, 3 H), 1.68 - 1.94 (m, 2 H), 1.99 - 2.20 (m, 2 H), 2.42 - 2.65 (m, 2 H), 3.31 - 3.55 (m, 2 H), 4.61 (m, 1 H), 6.16 (dd, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.19 - 7.31 (m, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 8.52 - 8.61 (m, 2 H).

Ejemplo 61.

cis-4-(etil(3-(piridin-4-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 60 (0.14g, 0.377mmol) se disolvió en metanol y se hidrogenó en H-Cube (Pd/C, 20 bar, 20 °C, 1 ml/min). El producto crudo se purificó con cromatografía instantánea (eluyente 100% EtOAc). Rendimiento 10 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.15 - 1.30 (m, 3 H), 1.36 - 1.52 (m, 1 H), 1.53 - 1.73 (m, 3 H), 1.89 - 2.16 (m, 4 H), 2.74 (tt, 1 H), 3.42 (q, 2 H), 3.77 - 3.93 (m, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 7.15 (d, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 8.48 - 8.58 (m, 2 H).

Ejemplo 62.

4-(etil(3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 59(a) (0.1 g, 0.23 mmol), 1-

metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.047 g, 0.23 mmol), triciclohexilfosfina (1.52 mg, 5.43 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (4.14 mg, 4.52 µmol) y fosfato de potasio (0.144 g, 0.6 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (1 ml) bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se calentó en microondas (100 °C, 1 h). Acetato de etilo se agregó y la mezcla se filtró. El producto crudo se purificó con cromatografía de columna (100% EtOAc). Rendimiento 0.020 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.19 - 1.29 (m, 3 H), 1.68 - 1.92 (m, 2 H), 1.99 - 2.10 (m, 2 H), 3.34 - 3.56 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.55 - 4.66 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.17 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H).

Ejemplo 63.

4-((3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.189 g, 1.0 mmol), sal de HCl de 3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-enamina (0.20 g, 1.00 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.52 ml, 3.0 mmol) y DMSO (4 ml) se cargaron en un vial de microondas y se calentaron en microondas a 90 °C por 2 h. La mezcla se vertió en una gran cantidad de agua y se extrajo en acetato de etilo. La fase

orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó. El producto crudo se purificó con cromatografía instantánea usando DCM-MeOH como un eluyente. Rendimiento 81 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.65 - 1.80 (m, 1 H), 1.83 - 2.08 (m, 3 H), 2.50 - 2.67 (m, 2 H), 4.37 (br. s., 1 H), 5.92 - 6.01 (m, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 6.99 - 7.08 (m, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.94 (s, 1 H).

b) 4-((3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 63(a) (160 mg, 0.481mmol) en DMF (2.5 ml), 60% hidruro de sodio en aceite (30.8 mg, 0.77 mmol) y yodoetano (77 µl, 0.96 mmol). El producto crudo se purificó con cromatografía instantánea usando 2.MeOH al 5%-DCM como un solvete. Rendimiento 169 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.25 (t, 3 H), 1.72 - 1.88 (m, 1 H), 1.88 - 2.16 (m, 3 H), 2.52 - 2.77 (m, 2 H), 3.41 - 3.62 (m, 2 H), 4.79 - 4.84 (m, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.36 - 7.49 (m, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.96 (s, 1 H).

Ejemplo 64.

4-(etil(3-(1-(2-oxobutil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Pivalato de (4-(4-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclopent-1-en-1-il)-1H-

imidazol-1-il)metilo (0.05 g, 0.109 mmol) se mezcló con 0.55 ml (5.43 mmol) de 1-bromobutan-2-ona. La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Amoníaco (7 M) en metanol (1 ml) se agregó y la mezcla se agitó a TA por 1 h. Los solventes se evaporaron y heptano se agregó. El producto se recolectó por filtración a través de un tapón corto de sílice primero con heptanos, luego con EtOAc y metanol. El producto se purificó cen HPLC preparativo. Rendimiento 2.1 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.11 (t, 3 H), 1.16 - 1.28 (m, 3 H), 2.43 (q, 2 H), 2.57 - 2.70 (m, 1 H), 2.82 (dd, 1 H), 2.94 (dd, 1 H), 3.08 (dd, 1 H), 3.43 (q, 2 H), 4.55 - 4.73 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 5.58 (s, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 7.08 (br. s., 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.58 (d, 1 H).

Ejemplo 65.

4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Hidruro de sodio (55 mg, 1.387 mmol) se disolvió en DMF seco (4 ml) a 0 °C. 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (186 mg, 0.555 mmol) en DMF seco (1 ml) se agregó gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C por 1 h. Yodometano (0.069 ml, 1.1 mmol) se agregó a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 1 h y TA por 2 h. Agua helada (20 ml) se agregó y el producto se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y

salmuera, se secó y evaporó. El producto crudo se purificó con cromatografía instantánea usando DCM-acetona como un solvete. *Trans*-diastereómero (42 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.63 - 1.82 (m, 2 H), 1.82 - 2.02 (m, 4 H), 2.12 - 2.28 (m, 1 H), 2.46 (d, 1 H), 2.87 - 2.98 (m, 3 H), 4.51 (ddd, 1 H), 4.79 (br. s., 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H). *Cis*-diastereómero (51 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.53 - 1.73 (m, 2 H), 1.77 - 1.96 (m, 2 H), 2.07 - 2.36 (m, 4 H), 2.95 (s, 3 H), 3.83 - 3.97 (m, 1 H), 4.36 - 4.48 (m, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H). Los *trans*-enantiómeros se separaron usando HPLC quiral (Columna: Chiralpak AD, 4.6x250 mm, 20 µm. Eluyente: n-heptano/etanol = 70:30 (v:v), Q=2 ml/min) para otorgar 16.7 mg del enantiómero 1 (tr 4.9 min) y 16.21 mg del enantiómero 2 (tr 8.49 min). Los *cis*-enantiómeros se separaron usando HPLC quiral (Columna: Chiralpak AD, 4.6x250 mm, 20 µm. Eluyente: n-heptano/isopropanol= 90:10 (v:v), Q=2 ml/min) para otorgar 13 mg del enantiómero 1 (tr 12.88 min) y 16.5 mg del enantiómero 2 (tr 18.99 min).

Ejemplo 66.

4-(etil(3-metil-3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-metil-3-(piridin-3-il)ciclohexanona

Yoduro de cobre (3.3 g, 17.33 mmol) se disolvió en éter dietílico seco (40 ml) bajo atmósfera de N_2 a 0 °C. Metilitio (3 molar, 9.81 ml, 29.4 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min y después se enfrió a -78 °C. Una mezcla de 3-(piridin-3-il)ciclohex-2-enona (0.51 g, 2.94 mmol) en 20 ml de éter seco se agregó gota a gota. Después de agitar por 30 min a -78 °C la mezcla se dejó alcanzar TA durante la noche. La reacción se apagó al agregar NH_4Cl y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con 1M HCl y la fase acuosa se basificó con 5 M NaOH (acuoso). Se extrajo con acetato de etilo, secándose y la evaporación dio 0.47 g del producto del título. [M+1]= 189.

b) Oxima de 3-metil-3-(piridin-3-il)ciclohexanona

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 66(a) (0.5 g, 2.64 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0.193 g, 2.77 mmol) y piridina (5 ml) se agitó a TA por 2 días. La piridina se evaporó y el material crudo (0.6 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adiconal. [M+1]= 204.

c) 3-metil-3-(piridin-3-il)ciclohexanamina

El compuesto del Ejemplo 66(b) (0.5 g, 2.448 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y se hidrogenó en H-Cube (RaNi, 60 bar, 80 °C, 1 ml/min). Los solventes se evaporaron dando 0.475 mg del producto del título el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adiconal. [M+1]=190.

d) 4-((3-metil-3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

4-Fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (348 mg, 1.839 mmol), el compuesto del Ejemplo 66(c) (350 mg, 1.839 mmol), DIPEA (0.96 ml, 5.52 mmol) y DMSO (7 ml) se mezclaron y calentaron a 100 °C. Cuando la reacción estuvo completa la mezcla se vertió en agua y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó. El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 0.22 g. [M+1]=360.

e) 4-(etil(3-metil-3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Hidruro de de sodio al 60% (0.061g, 1.53 mmol) se lavó con pentano. DMF seco (20 ml) se agregó y la mezcla se enfrió a 0 °C. El compuesto del Ejemplo 66(d) (220 mg, 0.612 mmol) en DMF seco (7 ml) se agregó y la mezcla se agitó a 0 °C por 1 h. Yodoetano (0.098 ml, 1.224 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 0 °C por 1 h y después de esto se dejó alcanzar TA durante la noche. Yodoetano (1 eq.) y NaH (1 eq.) se agregaron y la mezcla se agitó por 2 h. Agua se agregó y el producto se extrajo en EtOAc, se secó y evaporó. El producto crudo se purificó por HPLC preparativo. Rendimiento 52 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20-1.24 (m, 6 H), 1.43 - 1.46 (m, 2 H), 1.63 – 1.69 (m, 1 H), 1.75 – 1.87 (m, 2 H),

1.87 – 2.04 (m, 1 H), 2.30 – 2.45 (dd, 2 H), 3.39 - 3.43 (m, 3 H), 6.57 – 6.63 (dd, 1 H), 6.80 (dd, 1 H), 7.29 (dd, 2 H), 7.52 (d, 1 H), 8.63 (d, 2 H).

Ejemplo 67.

4-((6,6-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-((6,6-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) trifluorometansulfonato de 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 59(a) usando 4-((2,2-dimetil-5-oxociclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (317 mg, 0.94 mmol) como un material de partida. Rendimiento 212 mg. [M+1]=471. Trifluorometansulfonato de 5-((4-ciano-3-(trifluorometil)-fenil)(etil)amino)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il se obtuvo como un prodcuto secundario en menos de 20 mg.

b) 4-((6,6-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-((6,6-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 67(a) (0.091 g, 0.193 mmol), ácido 3-piridinaborónico (0.036 g, 0.29 mmol),

triciclohexilfosfina (2.7 mg, 0.00967 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8.86 mg, 9.67 µmol) y fosfato de potasio (0.070 mg, 0.329 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (1.2 ml) y agua (0.6 l) bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se calentó en microondas (100 °C, 1 h). Acetato de etilo se agregó y la mezcla se filtró. El producto crudo se purificó con HPLC preparativo dando 15.9 mg de 4-((6,6-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo ^{1}H RMN (400 MHz,$CDCl_3$): 0.97 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H), 1.31 (t, 1 H), 1.63 - 1.81 (m, 2 H), 2.37 - 2.66 (m, 2 H), 3.33 - 3.63 (m, 2 H), 4.47 (br. s., 1 H), 5.93 - 6.07 (m, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.71 (dt, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.70 (br. s., 1 H) y 5 mg de 4-((6,6-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)-(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.02 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.16 - 1.35 (m, 3 H), 2.04 - 2.27 (m, 1 H), 2.28 - 2.43 (m, 1 H), 2.58 - 2.72 (m, 1 H), 2.74 - 2.92 (m, 1 H), 3.46 - 3.71 (m, 2 H), 4.22 (dd, 1 H), 6.17 (d, 1 H), 6.89 - 7.02 (m, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.52 - 7.60 (m, 1 H), 7.67 (dt, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.67 (s, 1 H).

Ejemplo 68.

4-(etil(3-(4-metilpiridin-3-il)ciclopent-2-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclopent-1-en-1-il trifluorometansulfonato

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 59(a) usando 4-(etil(3-oxociclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1 g, 3.38 mmol) como un material de partida. Rendimiento 0.90 g. [M+1]=429.

b) 4-(etil(3-(4-metilpiridin-3-il)ciclopent-2-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó usando las condiciones de la reacción Suzuki descritas en Ejemplo 67(b) comenzando del compuesto del Ejemplo 68(a) (0.15 g, 0.35 mmol) y ácido (4-metil-3-piridinil)borónico (0.048 g, 0.35mmol). Rendimiento de 50 mg después de la cromatografía instantánea. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral (Columna: Chiralpak AD, 20x250 mm. Eluyente: MTBE+0.2% DEA/isopropanol + 0.2% DEA= 95:5 (v:v), Q=2 ml/min) para otorgar 12 mg del enantiómero 1 (tr 6.93 min) y 12.6 mg del enantiómero 2 (8.61 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.15 - 1.34 (m, 3 H), 1.75 - 1.93 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.62 (dtd, 1 H), 2.76 - 2.96 (m, 2 H), 3.35 - 3.60 (m, 2 H), 5.17 (ddd, 1 H), 5.85 - 5.93 (m, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.45 (s, 1 H).

Ejemplo 69.

4-((3-(2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) Ácido (2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-il)borónico

El compuesto se preparó siguiendo el método descrito en Ejemplo del Intermedio 1 usando 2-cloro-1-metil-1H-imidazol (1 g, 8.58 mmol) como un material de partida. Rendimiento 0.394 g. [M+1] = 161.

b) 4-((3-(2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó usando las condiciones de la reacción Suzuki del Ejemplo 67(b) comenzando de los compuestos del Ejemplo 59(a) (0.30 g, 0.68 mmol) y Ejemplo 69(a) (0.163 g, 1.02 mmol). Rendimiento de 50 mg después de la cromatografía instantánea. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.19 - 1.34 (m, 3 H), 1.68 - 1.93 (m, 2 H), 1.95 - 2.11 (m, 2 H), 2.29 - 2.52 (m, 2 H), 3.34 - 3.54 (m, 2 H), 3.55 - 3.62 (m, 3 H), 4.59 (br. s., 1 H), 5.72 (s, 1 H), 6.83 - 6.94 (m, 2 H), 7.03 (d, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H).

Ejemplo 70.

4-((3-(2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) Trifluorometansulfonato de 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(metil)amino)ciclohex-1-enil

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 59(a) usando 4-(metil(3-oxociclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3 g, 10.13 mmol) como un material de partida. Rendimiento 1.74 g. [M+1]=429.

b) 4-((3-(2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó usando las condiciones de la reacción Suzuki del Ejemplo 67(b) comenzando de los compuestos del Ejemplo 70(a) (0.28 g, 0.66 mmol) y Ejemplo 69(a) (0.158 g, 0.985 mmol). Rendimiento de 58 mg después de la cromatografía instantánea. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 1.76 - 1.94 (m, 1 H), 1.96 - 2.10 (m, 2 H), 2.28 - 2.47 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 4.69 (dd, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 6.83 - 6.93 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 1 H).

Ejemplo 71.

4-(Metil(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 70 (0.58 g, 0.15 mmol) se disolvió en 2.5 ml de metanol seco. La mezcla se hidrogenó en H-Cube usando 10% Pd/C como un catalizador. Velocidad de flujo 0.5 ml/min. Rendimiento de 42 mg. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral (Columna: Phenomex C6-Fenil 30*100mm P36. Eluyente: 0.2% NH_4OH/MeOH + 0.2% NH_4OH (50-95%

de B) Q=30 ml/min) para otorgar 5.7 mg del enantiómero 1 (tr 6.58 min) y 4.8 mg del enantiómero 2 (tr 10.68 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.61 - 1.76 (m, 1 H), 1.78 - 1.93 (m, 1 H), 1.96 - 2.07 (m, 2 H), 2.37 - 2.50 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 4.61 - 4.75 (m, 1 H), 5.70 (s, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 7.00 - 7.07 (m, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 1 H).

Ejemplo 72.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) Oxima de 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexanona

3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexanona (0.695 g, 4.23 mmol) se disolvió en piridina (4 ml). HCl de hidroxilamina (0.294 g, 4.23 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante la noche. La mañana siguiente el producto se filtró y se secó en vacío. El compuesto del título se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+H]^+$ = 180.

b) 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexanamina

El compuesto del Ejemplo 72(a) se disolvió en MeOH (20 ml) y se hidrogenó en un reactor H-Cube (Raney Ni, modo controlado, 60 bar, 80 °C, 1 ml/min) hasta que la mayor parte de la oxima se había reducido a la amina correspondiente. El solvente se evaporó in *vacuo* y la amina cruda (una mezcla de diastereómeros) se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+H]^+$

= 166.

c) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 72(b) (0.301 g, 1.82 mmol), DMSO (7 ml), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.265, 1.4 mmol) y DIPEA (0.61 ml, 0.45 g, 3.5 mmol) se calentaron a 120 °C por 6 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.117 g. $[M+H]^+$ = 335.

d) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 72(c) (0.105 g, 0.31 mmol) se disolvió en DMF. NaH (0.019 mg, 0.47 mmol) se agregó a 0 °C seguido por yodoetano (0.038 µl, 0.073 g, 0.47 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante la noche. La siguiente mañana más NaH (0.015 mg, 0.37 mmol) y yodoetano (0.038 µl, 0.073 g, 0.47 mmol) se agregaron. La reacción se apagó con agua y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. Los Diastereómeros se separaron por HPLC preparativo. Rendimiento del *Cis*-diastereómero 0.032

g, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3 H, t), 1.52 - 1.75 (3 H, m) ,1.83 - 1.99 (2 H, m), 2.06 - 2.14 (1 H, m), 2.19 - 2.32 (2 H, m), 3.42 (2 H, q), 3.86 (1 H, tt), 4.15 (1 H, tt), 6.82 (1 H, dd), 6.96 (1 H, d), 6.99 (1 H, s), 7.07 (1 H, s), 7.55 - 7.61 (2 H, m). $[M+H]^+$ = 363. Los enantiómeros de una muestra de 60 mg de *cis*-diastereómero racémico se separaron por HPLC quiral (Columna: Daicel Chiralpak 20 mm × 250 mm 5 µm, solvente A: *n*-hexano + 0.1% DEA, solvente B: EtOH + 0.1% DEA, isocrático B 15%, 20 ml/min) para obtener al primer enantiómero eluído (enantiómero 1), rendimiento 0.025 g, tr 14 min y el segundo enantiómero eluído (enantiómero 2), rendimiento 0.024 g, tr 17 min. Rendimiento del *Trans*-diastereómero 0.012 g, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3 H, t), 1.66 - 1.89 (3 H, m), 1.89 - 1.99 (2 H, m), 2.05 (1 H, m), 2.28 - 2.36 (1 H, m), 2.38 - 2.46 (1 H, m), 3.35 - 3.49 (2 H, m), 3.73 - 3.82 (1 H, m), 4.57 (1 H, m), 6.63 (1 H, dd), 6.85 (1 H, d), 7.08 (1 H, m), 7.19 (1 H, m), 7.52 (1 H, d), 7.68 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 363. Los enantiómeros de una muestra de 0.103 g de *trans*-diastereómero racémico se separaron por HPLC quiral (Columna: Daicel Chiralpak 20 mm × 250 mm 5 µm, solvente A: *n*-hexano + 0.1% DEA, solvente B: EtOH + 0.1% DEA, isocrático B 20%, 20 ml/min) para obtener el primer enantiómero eluído (enantiómero 1), tr 13 min y el segundo enantiómero eluído (enantiómero 2), tr 14 min.

Ejemplo 73.

4-(etil(-3-(5-etil-1H-imidazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-Aminociclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

1,3-Ciclohexanodiamina (a 4:1 mezcla de *cis*:*trans*-isómeros) (0.36 ml, 0.34 g, 3.0 mmol), DMSO (20 ml), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.189 g, 1.0 mmol) y DIPEA (0.52 ml, 0.39 g, 3.0 mmol) se mezclaron. La mezcla se calentó a 100 °C por 4 h después de que la reacción se apagara con la adición de agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron. El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+H]^+$ = 284.

b) 4-((3-(5-Etil-1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 73(a) se disolvió en DMF (2 ml) y propionaldehído (0.082 g, 1.41 mmol) se agregó. La solución se agitó a TA por 1.5 h antes de que isocianuro de tosilmetilo (0.184 g, 0.94 mmol) y K_2CO_3 (0.13 g, 0.94 mmol) se agregaran. La mezcla se agitó a TA durante la noche. La reacción se apagó con agua y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El

producto crudo se purificó por cromatografía de columna (134 mg, impuro). $[M+H]^+$ = 363.

c) 4-(etil(-3-(5-etil-1H-imidazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 73(b) (134 mg), DMF (2 ml), NaH (17.6 mg, 0.44 mmol) y yodoetano (0.041 ml, 0.081 g, 0.52 mmol). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativo. Rendimiento: 0.0081 mg (*cis*-isómero). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3 H, t), 1.30 (3 H, t), 1.54 - 1.64 (2 H, m), 1.65 - 1.73 (1 H, m), 1.83 (1 H, m), 1.94 - 2.02 (1 H, m), 2.07 - 2.26 (3 H, m), 2.53 - 2.61 (2 H, m), 3.42 (2 H, q), 3.77 - 3.87 (1 H, m), 3.95 (1 H, tt), 6.76 - 6.84 (2 H, m), 6.95 (1 H, d), 7.54 (1 H, s), 7.60 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 391.

Ejemplo 74.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-cloro-5,5-dimetilciclohex-2-enona

Un matraz enjuagado con N_2 se cargó con 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (2.8 g, 20 mmol), DMF (2 ml) y DCM (40 mol) y se enfrió a 0 °C. Cloruro de oxalilo (2 ml, 2.96 g, 23.3 mmol) en DCM (10 ml) se agregó. El baño de hielo se removió y la solución se dejó reaccionar a TA durante la noche. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ saturado. La capa

acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El compuesto del título se usó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 2.69 g. $[M]^+$ = 158.

b) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclohex-2-enona

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 74(a) (2.69 g, 17 mmol), tolueno (10 ml), imidazol (2.31 g, 34 mmol), $KHCO_3$ (0.34 g, 3.4 mmol) y trietilamina (12 ml, 8.7 g, 86 mmol) se calentó a 160 °C en un reactor de microondas. Dentro de una hora la reacción se completó. La mezcla se diluyó con agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron. El compuesto del título se usó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 2.77 g. $[M+H]^+$ = 191.

c) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclohex-2-enol

Un matraz se cargó con el compuesto del Ejemplo 74(b) (0.76 g, 4 mmol) y MeOH (15 ml) y se enfrió a 0 °C. $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (1.64 g, 4.4 mmol) se agregó y la mezcla se agitó por 5 min. $NaBH_4$ (0.182 g, 4.8 mmol) luego se agregó. La mezcla se agitó por 30 min y luego se apagó con agua y NH_4Cl saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. EL compuesto del título se usó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento 0.68 g. $[M+H]^+$ = 193.

d) 1-(3-Azido-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)-1*H*-imidazol

Un matraz enjuagado con N_2 se cargó con el compuesto del Ejemplo 74(c) (0.62 g, 3.2 mmol), tolueno (15 ml), THF (15 ml) y DPPA (1.04 ml, 1.33 g, 4.85 mmol). Se enfrió a 0 °C y DBU (0.83 ml, 0.84 g, 5.5 mmol) se agregó. La mezcla se calentó a TA lentamente y se dejó durante la noche. La reacción se apagó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se trataron con HCl 1 M y las fases se separaron. La capa acuosa ácida se basificó con solución 2 M NaOH y se extrajo con EtOAc. Las capas combinadas de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.313 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.05 (3 H, s), 1.16 (3 H, s), 1.53 (1 H, dd), 1.89 (1 H, dd), 2.16 - 2.25 (1 H, m), 2.36 - 2.45 (1 H, m), 4.16 (1 H, m), 5.77 - 5.81 (1 H, m), 7.10 - 7.12 (1 H, m), 7.13 - 7.15 (1 H, m), 7.72 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 218.

e) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclohex-2-enamina

Un matraz se cargó con PPh_3 apoyado por polímero (3 mmol/g, 0.951 g, 2.85 mmol), MeOH (15 ml) y el compuesto del Ejemplo 74(d) (0.31 g, 1.42 mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 4 h. La resina se filtró y el residuo se evaporó a sequedad. El compuesto crudo del título (0.194 g) se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+H]^+$ = 192.

f) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 74(e), DMSO (2 ml), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.189 g, 1 mmol) y DIPEA (0.45 ml, 0.33 g, 2.6 mmol) se calentó a 100 °C por 4 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y agua se agregó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.229 g. $[M+H]^+$ = 361.

g) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Un matraz enjuagado con N_2 se cargó con el compuesto del Ejemplo 74(f) (229 g, 0.63 mmol) y DMF (4 ml) y se enfrió a 0 °C. NaH (0.041 g, 1.02 mmol) se agregó y la mezcla se dejó reaccionar por 10 min antes de que yodoetano (0.066 ml, 0.129 g, 0.82 mmol) se agregara. El baño de hielo se removió y la mezcla se dejó calentar a RT. La reacción se completó dentro de una hora. Agua se agregó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativo para otorgar 0.146 g del compuesto del título. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA 20 mm × 250 mm 5 µm, solvente

A: *n*-hexano + 0.1% DEA, solvente B: EtOH + 0.1% DEA, isocrático B 3%, 20 ml/min) para obtener enantiómero 1 (rendimiento 0.057 g, tr 48 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.0527 g, tr 54 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.15 (3 H, s), 1.18 (3 H, s), 1.25 (3 H, t), 1.52 - 1.61 (1 H, m), 1.71 - 1.80 (1 H, m), 2.24 (1 H, m), 2.51 (1 H, m), 3.40 (2 H, m), 4.62 - 4.71 (1 H, m), 5.71 - 5.76 (1 H, m), 6.85 (1 H, dd), 7.02 (1 H, d), 7.09 - 7.14 (2 H, m), 7.59 (1 H, d), 7.72 (1 H, s). $[M+H]^+$ =389.

Ejemplo 75.

2-cloro-4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

a) 2-cloro-4-(etil(3-hidroxi-3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)benzonitrilo

3-Bromopiridina (237 mg, 1.5 mmol) se disolvió en THF seco (6 ml). La solución se enfrió a -78 °C y n-butilitio (1.6 M en hexanos, 1.0 ml, 1.6 mmol) se agregó. La mezcla se dejó reaccionar por 30 min antes de que el 2-cloro-4-(etil(3-oxociclohexil)amino)benzonitrilo (277 mg, 1.0 mml) se disolviera en THF (4 ml) se agregó. La mezcla se calentó a TA y se dejó durante la noche. Al día siguiente la reacción se apagó con solución de NH_4Cl saturado y se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y

finalmente se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna para otorgar 164 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. $[M+H]^+$ = 356.

b) 2-cloro-4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 75(a) (164 mg, 0.46 mmol) se disolvió en H_2SO_4 concentrado (2.5 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó reaccionar a 0 °C por 30 min y la solución se dejó calentar a TA. La reacción se completó en 1.5 h. La mezcla se vertió en agua helada. Aqueous phase se hizo básica (pH >10) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 99 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (3 H, t), 1.82 - 1.94 (1 H, m), 1.95 - 2.03 (1 H, m), 2.43 - 2.62 (4 H, m), 3.42 (2 H, m), 4.03 - 4.13 (1 H, m), 6.16 - 6.21 (1 H, m), 6.64 (1 H, dd), 6.77 (1 H, d), 7.22 - 7.26 (1 H, m), 7.42 (1 H, d), 7.60 - 7.65 (1 H, m), 8.49 (1 H, dd), 8.64 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 338.

Ejemplo 76.

2-cloro-4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 75 (100 mg, 0.296 mmol) se disolvió en HCl 1 M/EtOH (1:3, 4 ml) y se hidrogenó en un reactor H-Cube (10% Pd/C, H_2 lleno, 50 °C, 1 ml/min). EtOH se

evaporó y el residuo se repartió entre solución de $NaHCO_3$ saturado y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativo para otorgar *cis*-diastereómero del compuesto del título (7.3 mg), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (3 H, t), 1.42 - 1.72 (4 H, m), 1.90 - 2.11 (4 H, m), 2.76 (1 H, tt), 3.37 (2 H, q), 3.80 (1 H, tt), 6.59 (1 H, dd), 6.71 (1 H, d), 7.22 - 7.28 (1 H, m), 7.41 (1 H, d), 7.54 (1 H, dt), 8.48 (1 H, dd), 8.52 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 340, y *trans*-diastereómero del compuesto del título (9.3 mg), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (3 H, t), 1.62 - 1.83 (3 H, m), 1.83 - 1.91 (2 H, m), 2.02 (1 H, ddd), 2.18 - 2.26 (1 H, m), 2.28 - 2.36 (1 H, m), 3.32 - 3.44 (3 H, m), 3.54 - 3.64 (1 H, m), 6.36 (1 H, dd), 6.46 (1 H, d), 7.33 (1 H, d), 7.38 (1 H, dd), 7.70 - 7.77 (1 H, m), 8.54 (1 H, d), 8.68 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 340.

Ejemplo 77.

4-(etil(3-(piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexanamina

A una solución agitada de 3-aminociclohexanol (40.0 g, 0.348 mol) en DCM (350 ml) se agregaron imidazol (71.0 g, 1.042 mol) y TBDMS-Cl (78.0 g, 0.520 mol) a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a TA por 24 h. La reacción se apagó por H_2O,

se extrajo con DCM, se lavó con solución de salmuera, se secó, se filtró y se concentró para dar compuesto del título. Rendimiento 78.1 g (crudo); $[M+H]^+$ = 230.

b) (3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 77(a) (78.1 g, 0.341 mol) en DCM (350 ml) se agregaron Et_3N (94.0 ml, 0.681 mol) y Boc_2O (74.1 ml, 0.341 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA por 6 h. Se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución de salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 26.0 g. $[M+H]^+$ = 330.

c) (3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)(etil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución agitada de NaH (18.9 g, 0.474 mol) en DMF (350 ml) se agregó el compuesto del Ejemplo 77(b) (26.0 g, 0.079 mol) en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min y EtBr (14.7 ml, 21.5 g, 0.198 mol) se agregó. La mezcla se calentó a 70 °C por 16 h y se apagó con agua helada, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución de salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 19.5 g. $[M+H]^+$ = 358.

d) etil(3-hidroxiciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del Ejemplo 77(c) (7.15 g, 20 mmol) se disolvió en THF (20 ml). TBAF (1 M en THF, 24 ml, 24 mmol) se agregó y la solución se dejó reaccionar por 120 h a TA Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por filtración a través de una almohadilla de sílice. Rendimiento 4.66 g. $[M+H]^+$ = 244.

e) etil(3-oxociclohexil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del Ejemplo 77(d) (4.5 g, 18.5 mmol) se disolvió en DMSO seco (35 ml). La solución se enfrió en un baño helado y trietilamina (15.46 ml, 11.23 g, 111 mmol) seguido por complejo de dióxido-piridina de sulfuro (7.36 g, 46.2 mmol) se agregaron. La mezcla se agitó en un baño helado por 10 min adicionales antes de que se dejara calentar a TA. La reacción se completó dentro de 1 h. Agua y EtOAc se agregaron. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. Cetona cruda (4.31 g) se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+H]^+$ = 242.

f) etil(3-hidroxi-3-(piridin-4-il)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de clorhidrato de 4-Bromopiridina (1.011 g, 5.2 mmol), n-butilitio (1.6 M en hexanos, 7.0 ml, 11.2 mmol) y el compuesto del Ejemplo 77(e) (0.965 g, 4 mmol) como se describe en el Ejemplo 75(a).

Rendimiento: 0.269 g. $[M+H]^+$ = 321.

g) *N*-etil-3-(piridin-4-il)ciclohex-3-enamina

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 77(f) (0.250 g, 0.78 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (4 ml) como se describe en el Ejemplo 75(b). Rendimiento: 0.101 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.17 (3 H, t), 1.49 (1 H, m), 1.93 - 2.02 (1 H, m), 2.18 - 2.34 (2 H, m), 2.34 - 2.44 (1 H, m), 2.67 (1 H, m), 2.78 (2 H, m), 2.90 - 2.99 (1 H, m), 6.34 (1 H, m), 7.23 - 7.27 (2 H, m), 8.48 - 8.53 (2 H, m).

h) 4-(etil(3-(piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 77(g) (100 mg, 0.50 mmol) se disolvió en DMSO (2 ml). 4-Fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (85 mg, 0.45 mmol) seguido por carbonato de cesio (220 mg, 0.68 mmol) se agregaron. La solución se mantuvo a 100 °C por 9 h. La solución se repartió entre agua y DCM y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía preparativa. Rendimiento 2.5 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.30 (3 H, t), 1.85 - 1.97 (1 H, m), 1.99 - 2.07 (1 H, m), 2.40 - 2.69 (4 H, m), 3.38 - 3.55 (2 H, m), 4.14 (1 H, m), 6.43 - 6.48 (1 H, m), 6.86 (1 H, dd), 7.01 (1 H, d),

7.31 - 7.35 (2 H, m), 7.59 (1 H, d), 8.54 - 8.59 (2 H, m). $[M+H]^+$ = 372.

Ejemplo 78.

2-cloro-4-(etil(3-(4-metoxipiridin-3-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)benzonitrilo y 2-cloro-4-(etil(3-(4-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

a) 5-((*tert*-Butoxicarbonil)(etil)amino)ciclohex-1-en-1-il trifluorometansulfonato y 3-((*tert*-Butoxicarbonil)(etil)amino)ciclohex-1-en-1-il trifluorometansulfonato

Etil(3-oxociclohexil)carbamato de *tert*-butilo (241 mg, 1 mmol) se disolvió en THF seco (6 ml). La solución se enfrió a -78 °C y bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 1.5 ml, 1.5 mmol) se agregó. La solución se dejó reaccionar por 30 min antes de que *N*-feniltrifluorometansulfonimida (429 mg, 1.2 mmol) disuelta en THF (3 ml) se agregara. La solución se mantuvo a -78 °C por otras 2 h antes de que se dejara calentar a TA. La reacción completada se apagó con solución de NH_4Cl saturado y se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna para otorgar los compuestos del título como una mezcla de regioisómeros de doble enlace (368 mg). $[M+H]^+$ = 374.

b) etil(3-(4-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo y etil(3-(4-metoxipiridin-3-il)ciclohex-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

El producto del Ejemplo 78(a) (360 mg, 0.964 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml). A esta solución se agregaron ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico (192 mg, 1.253 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 0.02 mmol) y fosfato de potasio (307 mg, 1.45 mmol) disueltos en agua (2 ml). La solución se calentó a 80 °C por 3 h antes de que se dejara calentar a TA. La capa acuosa se basificó con solución 2 M de NaOH, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna para otorgar los compuestos del título como una mezcla 3:2 de regioisómeros de doble enlace (166 mg). $[M+H]^+$ = 333.

c) N-etil-3-(4-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-enamina y *N*-etil-3-(4-metoxipiridin-3-il)ciclohex-2-enamina

El producto del Ejemplo 78(b) (165 mg, 0.50 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño helado. Ácido trifluoroacético (0.6 ml, 921 mg, 8.1 mmol) se agregó y la solución se dejó reaccionar a 0 °C por otros 10 min antes de que se dejara calentar a TA. La reacción se apagó con solución de $NaHCO_3$ saturado. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se

secaron y se concentraron para otorgar los compuestos del título como una 3:2 mezcla de regioisómeros de doble enlace (119 mg). $[M+H]^+$ = 233.

d) 2-cloro-4-(etil(3-(4-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

El producto del Ejemplo 78(c) (136 mg, 0.59 mmol) se disolvió en DMSO (2 ml). A esta solución se agregaron 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (91 mg, 0.59 mmol) y DIPEA (0.3 ml, 223 mg, 1.72 mmol). La solución se calentó a 120 °C y se dejó reaccionar durante la noche. La mezcla se apagó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativo para obtener 2-cloro-4-(etil(3-(4-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo (5.6 mg), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3 H, t), 1.86 - 2.03 (2 H, m), 2.38 - 2.52 (3 H, m), 2.52 - 2.63 (1 H, m), 3.31 - 3.48 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 3.99 - 4.10 (1 H, m), 5.78 - 5.84 (1 H, m), 6.64 (1 H, dd), 6.76 - 6.82 (2 H, m), 7.42 (1 H, d), 8.23 - 8.30 (1 H, m), 8.37 - 8.46 (1 H, m), $[M+H]^+$ = 368, y 2-cloro-4-(etil(3-(4-metoxipiridin-3-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)benzonitrilo (7.6 mg): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.18 - 1.27 (3 H, m), 2.00 (2 H, br. s.), 1.67 – 1.90 (2 H, m), 2.33 - 2.54 (2 H, m), 3.32 - 3.55 (2 H, m), 3.89 (3 H, br. s.), 4.48 - 4.58 (1 H, m), 5.67

- 5.74 (1 H, m), 6.65 (1 H, d), 6.81 - 6.86 (1 H, m), 6.76 - 6.81 (1 H, m), 7.41 (1 H, d), 8.27 (1 H, br. s.) ,8.42 (1 H, br. s.). $[M+H]^+$ = 368. Los enantiómeros de 2-cloro-4-(etil(3-(4-metoxipiridin-3-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)benzonitrilo se separaron por HPLC quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA 20 mm × 250 mm 5 µm, solvente A: n-hexano + 0.1% DEA, solvente B: EtOH + 0.1% DEA, isocrático B 10%, 20 ml/min) para obtener enantiómero 1 (rendimiento 0.032 g, tr 28 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.033 g, tr 31).

Ejemplo 79.

2-cloro-4-(etil(3-(4-metilpiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

a) 2-cloro-4-(etil(3-hidroxi-3-(4-metilpiridin-3-il)ciclohexil)amino)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de 3-bromo-4-metilpiridina (1.342 g, 7.8 mmol), n-butilitio (1.6 M en hexanos, 5.5 ml, 8.8 mmol) y 2-cloro-4-(etil(3-oxociclohexil)amino)benzonitrilo (1.661 g, 6 mmol) como se describe en el Ejemplo 75(a). Rendimiento: 0.722 g. $[M+H]^+$ = 370.

b) 2-cloro-4-(etil(3-(4-metilpiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 79(a) (0.840 g, 2.27 mmol) y H_2SO_4 concentrado (9.0

ml) como se describe en el Ejemplo 75(b). Rendimiento 0.799 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3 H, t), 1.84 - 2.06 (2 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.34 - 2.52 (4 H, m), 3.31 - 3.47 (2 H, m), 4.02 - 4.12 (1 H, m), 5.65 - 5.71 (1 H, m), 6.62 (1 H, dd), 6.75 (1 H, d), 7.09 (1 H, d), 7.43 (1 H, d), 8.30 (1 H, s), 8.36 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 352.

Ejemplo 80.

4-((3-(1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-Oxociclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de 4-((3-hidroxiciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.569 g, 2 mmol), complejo de trióxido-piridina de sulfuro (0.637 mg, 4 mmol), trietilamina (2 ml, 1.452 g, 14.4 mmol) y DMSO (5 ml) como se describe en el Ejemplo 77(b). Rendimiento 0.560 g. $[M+H]^+$ = 283.

b) 4-((3-(1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una solución de 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol (0.916 g, 2.100 mmol) y THF (12 ml) se enfrió a -78 °C. n-butilitio (1.6 M en hexanos, 2.0 ml, 3.2 mmol) se agregó y la solución se agitó por 1 hora. El compuesto del Ejemplo 80(a) (0.282 g, 1.0 mmol) disuelto en THF (2 ml) se agregó y la mezcla se

agitó a -78 °C por 45 min y luego se calentó a TA. Después de 70 h la reacción se apagó con solución de NH_4Cl saturada y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron $[M+H]^+$ = 593. El intermedio de alcohol impuro de la reacción anterior se disolvió en H_2SO_4 concentrado (3.0 ml) a 0 °C. La agitación a 0 °C se continuó por 30 min y la mezcla se dejó calentar a TA. La reacción se completó dentro de 4 h después de lo cual se apagó y se trabajó como en lo anterior. El material crudo se purificó por cromatografía de columna para otorgar el compuesto del título (0.126 g). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.69 - 1.80 (1 H, m), 1.95 - 2.04 (1 H, m), 2.27 - 2.41 (3 H, m), 2.79 - 2.89 (1 H, m), 3.82 - 3.93 (1 H, m), 4.76 (1 H, d), 6.31 - 6.40 (1 H, m), 6.71 (1 H, dd) ,6.87 (1 H, d), 6.95 (1 H, s), 7.53 (1 H, d), 7.60 (1 H, d), 10.03 (br. s., 1 H). $[M+H]^+$ = 333.

Ejemplo 81.

4-((3-(1H-imidazol-4-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 80 (60 mg, 0.18 mmol) como se describe en el Ejemplo 76. El producto crudo se purificó por HPLC preparativo. Rendimiento 22.1 mg (5:2 mezcla de diastereómeros). Diastereómero mayor: ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.23 - 1.48 (2

H, m), 1.54 - 1.68 (1 H, m), 1.68 - 1.85 (1 H, m), 1.87 - 2.02 (1 H, m), 2.02 - 2.15 (2 H, m), 2.35 (1 H, m), 2.88 (1 H, tt), 3.54 (1 H, tt), 6.84 (1 H, m), 6.97 (1 H, d), 7.01 - 7.11 (2 H, m), 7.58 (1 H, d), 8.15 (1 H, s), 8.41 (1 H, br. s.). $[M+H]^+$ = 335.

Ejemplo 82.

2-cloro-4-(etil(3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo y 2-cloro-4-(etil(3-(3-metoxipiridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

a) 2-cloro-4-(etil(3-hidroxi-3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohexil)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó de 3-Bromo-5-metoxipiridina (0.530 g, 2.8 mmol), n-butilitio (1.6 M en hexanos, 1.9 ml, 3.0 mmol) y 2-cloro-4-(etil(3-oxociclohexil)amino)benzonitrilo (0.600 g, 2.17 mmol) como se describe en el Ejemplo 75(a). Rendimiento 0.501 g (una mezcla de isómeros de 5-metoxipiridin-3-il y 3-metoxipiridin-4-il). $[M+H]^+$ = 386.

b) 2-cloro-4-(etil(3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo y 2-cloro-4-(etil(3-(3-metoxipiridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

Los compuestos del título se prepararon del compuesto del Ejemplo 82(a) (0.500 g, 1.3 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (4 ml) como se describe en el Ejemplo 75(b). Los

isómeros se separaron por HPLC preparativo para obtener 2-cloro-4-(etil(3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo (0.093 g), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (3 H, t), 1.89 (1 H, m), 1.95 - 2.03 (1 H, m), 2.43 - 2.52 (2 H, m), 2.53 - 2.60 (2 H, m), 3.35 - 3.48 (2 H, m), 3.87 (3 H, s), 4.07 (1 H, m), 6.16 - 6.21 (1 H, m), 6.64 (1 H, dd), 6.76 (1 H, d), 7.12 (1 H, dd), 7.40 - 7.44 (1 H, m), 8.20 (1 H, d), 8.26 (1 H, d), $[M+H]^+$ = 368, y 2-cloro-4-(etil(3-(3-metoxipiridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo (0.026 g), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3 H, t), 1.85 - 2.02 (2 H, m), 2.42 - 2.62 (4 H, m), 3.31 - 3.49 (2 H, m), 3.94 (3 H, s), 3.98 - 4.09 (1 H, m), 5.90 - 5.97 (1 H, m), 6.64 (1 H, dd), 6.78 (1 H, d), 7.07 (1 H, d), 7.42 (1 H, d), 8.21 - 8.31 (2 H, m), $[M+H]^+$ = 368.

Ejemplo 83.

2-cloro-4-(etil(3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohexil)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó de 2-cloro-4-(etil(3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)benzonitrilo del Ejemplo 82 (49 mg, 0.13 mmol) y EtOH (5 ml) como se describe en el Ejemplo 76. El material crudo se purificó por HPLC preparativo para obtener *cis*-diastereómero (9.7 mg), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.19 (3 H, t), 1.38 - 1.50 (1 H, m), 1.53 - 1.70 (3 H, m), 1.89 - 2.10 (4 H, m), 2.75 (1 H, tt), 3.37 (2

H, q), 3.74 - 3.83 (1 H, m), 3.87 (3 H, s), 6.59 (1 H, dd), 6.71 (1 H, d), 7.02 - 7.05 (1 H, m), 7.41 (1 H, d), 8.13 (1 H, d,) 8.17 (1 H, d), $[M+H]^+$ = 370, y *trans*-diastereómero (5.1 mg), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (3 H, t), 1.62 - 1.88 (5 H, m), 1.96 - 2.04 (1 H, m), 2.16 - 2.24 (1 H, m), 2.25 - 2.32 (1 H, m), 3.32 - 3.43 (3 H, m), 3.58 - 3.71 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 6.38 (1 H, dd), 6.47 (1 H, d), 7.17 - 7.19 (1 H, m), 7.33 (1 H, d), 8.23 (1 H, d), 8.28 (1 H, d), $[M+H]^+$ = 370.

Ejemplo 84.

4-(etil(3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-(etil(3-(3-metoxipiridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il) amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) etil(3-hidroxi-3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohexil)carbamato y *tert*-butil etil(3-hidroxi-3-(3-metoxipiridin-4-il)ciclohexil) carbamato de *tert*-butilo

Los compuestos del título se prepararon de 3-bromo-5-metoxipiridina (0.978 g, 5.2 mmol), n-butilitio (1.6 M en hexanos, 3.5 ml, 5.6 mmol) y etil(3-oxociclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0.965 g, 4 mmol) como se describe en el Ejemplo 75(a). Rendimiento 0.720 g. $[M+H]^+$ = 351.

b) *N*-Etil-3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-enamina y *N*-Etil-3-(3-metoxipiridin-4-il)ciclohex-3-enamina

Los compuestos del título se prepararon del producto del Ejemplo 84(a) (0.600 g, 1.71 mmol) y H_2SO_4 concentrado (10 ml) como se describe en el Ejemplo 75(b). Rendimiento 0.373 g. $[M+H]^+$ = 333.

c) 4-(etil(3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-(etil(3-(3-metoxipiridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Los compuestos del título se prepararon del producto del Ejemplo 84(b) (0.209 g, 0.90 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.142 g, 0.75 mmol) y carbonato de cesio (0.489 g, 1.50 mmol) como se describe en el Ejemplo 77(e). Los isómeros se separaron por HPLC preparativo para obtener 4-(etil(3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (31.7 mg), ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (3 H, t), 1.85 - 2.04 (2 H, m), 2.40 - 2.61 (4 H, m), 3.41 - 3.53 (2 H, m), 3.88 (3 H, s), 4.14 (1 H, m), 6.19 - 6.23 (1 H, m), 6.86 (1 H, dd), 7.01 (1 H, d), 7.13 - 7.17 (1 H, m), 7.58 (1 H, d), 8.20 (1 H, d), 8.26 (1 H, d), $[M+H]^+$ = 402, y 4-(etil(3-(3-metoxipiridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (10.8 mg), ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3 H, t), 1.88 - 2.04 (2 H, m), 2.44 - 2.64 (4 H, m), 3.37 - 3.54 (2 H, m), 3.92 (3 H, s), 4.05 - 4.15 (1 H, m), 5.91 - 5.97 (1 H, m), 6.85 (1 H,

dd), 7.02 (1 H, d), 7.06 (1 H, d), 7.58 (1 H, d), 8.21 (1 H, d), 8.25 (1 H, s), $[M+H]^+$ = 402.

Ejemplo 85.

4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Los compuestos del título se prepararon de 4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (245 mg, 0.66 mmol), EtOH (6 ml) y ácido acético (0.15 ml) como en el Ejemplo 76. El producto crudo se purificó por HPLC preparativo para obtener *cis*-diastereómero (11.3 mg), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3 H, t), 1.40 - 1.53 (1 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.67 - 1.71 (1 H, m), 1.90 - 2.12 (4 H, m), 2.77 (1 H, tt), 3.43 (2 H, q), 3.86 (1 H, tt), 6.81 (1 H, dd), 6.96 (1 H, d), 7.24 (1 H, dd), 7.53 (1 H, dt), 7.57 (1 H, d), 8.48 (1 H, dd), 8.52 (1 H, d), $[M+H]^+$ = 374, y *trans*-diastereómero (8.7 mg), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3 H, t), 1.67 - 1.92 (5 H, m), 2.04 (1 H, m), 2.18 - 2.25 (1 H, m), 2.29 - 2.36 (1 H, m), 3.37 - 3.48 (3 H, m), 3.64 - 3.73 (1 H, m), 6.56 (1 H, dd), 6.74 (1 H, d), 7.32 (1 H, dd), 7.48 (1 H, d), 7.66 - 7.71 (1 H, m), 8.53 (1 H, d), 8.66 (1 H, s), $[M+H]^+$ = 374.

Ejemplo 86.

4-((-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) Oxima de 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopentanona

El compuesto del título se preparó de 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopentanona (1.79 g, 9.8 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0.7 g, 10.1 mmol) y piridina (10 ml) como se describe en el Ejemplo 72(a). La oxima cruda se purificó por filtración a través de una almohadilla de sílice. Rendimiento 1.40 g. $[M+H]^+$ = 166.

b) 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopentanamina

Un matraz se cargó con el compuesto del Ejemplo 86(a) (1.40 g, 8.5 mmol) y THF (30 ml). El matraz se colocó en un baño helado y $LiAlH_4$ (0.516 g, 13.6 mmol) se agregó en porciones. El baño de hielo se removió y la mezcla se calentó a 60 °C por 4 h. La mezcla de reacción se apagó con agua/2 M NaOH/agua y se filtró. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se concentraron. El residuo se trató con MeOH. La capa alcoholica se concentró para dar el compuesto del título (0.33 g, una mezcla de diastereómeros), la cual se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+H]^+$ = 152.

c) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 86(b) (0.33 g, 2.18 mmol), 4-fluoro-2-

(trifluorometil)benzonitrilo (0.66 g, 3.49 mmol), DIPEA (1.5 ml, 1.11 g, 8.6 mmol) y DMSO (5 m) como se describe en el Ejemplo 72(c). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.171 g. $[M+H]^+$ = 321.

d) 4-((-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Los compuestos del título se prepararon del compuesto del Ejemplo 86(c) (0.17 g, 0.53 mmol), NaH (0.03 g, 0.74 mmol) y yodoetano (0.055 ml, 0.108 g, 0.69 mmol) como se describe en el Ejemplo 72(d). Los cuatro enantiómeros se separaron por HPLC quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA 20 mm × 250 mm 5 µm, eluyente A: *n*-hexano + 0.1% DEA, eluyente B: EtOH + 0.1% DEA, isocrático B 10%, 20 ml/min) para obtener enantiómero 1 (rendimiento 8.4 mg, tr 28 min) y enantiómero 2 (rendimiento 4.9 mg, tr 51 min) del *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3 H, t), 1.89 - 2.05 (2 H, m), 2.07 - 2.16 (1 H, m), 2.16 - 2.27 (1 H, m), 2.34 - 2.45 (1 H, m), 2.64 (1 H, m), 3.42 (2 H, q), 4.26 - 4.38 (1 H, m), 4.51 - 4.62 (1 H, m), 6.85 (1 H, dd), 7.00 (2 H, d), 7.11 (1 H, s), 7.60 (2 H, d), $[M+H]^+$ = 349, y enantiómero 1 (rendimiento 6.6 mg, tr 31 min) y enantiómero 2 (rendimiento 8.0 mg, tr 33 min) del *trans*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (3 H, t), 1.80 - 1.93 (1 H, m), 1.98 - 2.10 (1 H, m), 2.19 - 2.36 (3 H, m), 2.44 - 2.54 (1 H, m), 3.43 (2 H, q), 4.48 (1

H, m), 4.71 (1 H, m), 6.82 (1 H, dd), 6.96 - 7.01 (2 H, m), 7.12 (1 H, s), 7.56 - 7.61 (2 H, m), $[M+H]^+$ = 349.

Ejemplo 87.

4-(etil(2-(piridin-3-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) Oxima de 2-(Piridin-3-il)dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de 2-(piridin-3-il)dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (0.642 g, 3.6 mmol) y se preparó de acuerdo a WO 2009/124882, HCl de hidroxilamina (0.257 g, 3.6 mmol) y piridina (4 ml) como se describe en el Ejemplo 72(a). La oxima cruda se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+H]^+$ = 193.

b) 2-(Piridin-3-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-amina

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 87(a), $LiAlH_4$ (0.113 g, 3.0 mmol) y THF (10 ml) como se describe en el Ejemplo 86(b). La amina cruda (0.161 g) se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+2H]^+$ = 180.

c) 4-((2-(piridin-3-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 87(b) (0.157 g, 0.88 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.151 g, 0.8 mmol), DIPEA (0.45 ml, 0.334 g, 2.58 mmol) y DMSO (4 ml) como en el Ejemplo 72(c). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.058 g.

$[M+H]^+$ = 348.

d) 4-(etil(2-(piridin-3-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 87(c) (0.056 g, 0.16 mmol), NaH (0.009 g, 0.23 mmol) y yodoetano (0.020 ml, 0.039 g, 0.25 mmol) y DMF (3 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). Los diastereómeros se separaron por HPLC preparativo para obtener *cis*-diastereómero (5.7 mg), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3 H, t), 1.75 - 1.90 (2 H, m), 1.91 - 2.03 (1 H, m), 2.07 (1 H, m), 3.42 (2 H, q), 3.76 (1 H, td), 4.13 (1 H, tt), 4.32 (1 H, ddd), 4.55 (1 H, dd), 6.87 (1 H, dd), 7.01 (1 H, d,) 7.30 (1 H, dd), 7.61 (1 H, d), 7.70 (1 H, m), 8.56 (1 H, d), 8.59 - 8.65 (1 H, m), $[M+H]^+$ = 376, y *trans*-diastereómero (2.8 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3 H, t), 1.76 (1 H, m), 2.07 (1 H, m), 2.25 - 2.35 (1 H, m), 2.35 - 2.43 (1 H, m), 3.43 - 3.54 (2 H, m), 3.71 (1 H, td), 3.88 - 3.99 (2 H, m), 5.29 (1 H, d), 6.76 (1 H, dd), 6.93 (1 H, d), 7.39 (1 H, dd), 7.58 (1 H, d), 7.75 (1 H, m), 8.62 (1 H, d), 8.72 - 8.76 (1 H, m). $[M+H]^+$ = 376.

Ejemplo 88.

4-((3-(1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentanona

El compuesto se preparó usando el proceso de Srivastava,

et al., J. Org. Chem., 2003, 68, 2109-2114 de ciclopentenona (0.834 ml, 0.821 g, 10 mmol), benzimidazol (3.54 g, 30 mmol), $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ (0.97 g, 2 mmol) y DCM (2 ml). Rendimiento 1.87 g. $[M+H]^+ = 201$.

b) Oxima de 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentanona

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 88(a) (1.87 g, 7.94 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0.557 g, 8.02 mmol) y piridina (6 ml) como se describe en el Ejemplo 72(a). Oxima cruda se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+H]^+ = 216$.

c) 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentanamina

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 88(b) (0.30 g, 1.39 mmol), $LiAlH_4$ (0.154 g, 4.0 mmol) y THF (10 ml) como se describe en el Ejemplo 86(b). La amina cruda (0.257 g, una mezcla de diastereómeros) se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+H]^+ = 202$.

d) 4-((3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 88(c) (0.359 g, 1.78 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.281 g, 1.48 mmol), DIPEA (0.77 ml, 0.57 g, 4.42 mmol) y DMSO (3 ml) como en el Ejemplo 72(c). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.141 g. $[M+H]^+ = 371$.

e) 4-((3-(1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de 4-((3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.14 g, 0.38 mmol), NaH (0.021 g, 0.53 mmol) y yodoetano (0.045 ml, 0.088 g, 0.57 mmol) y DMF (3 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). Los diastereómeros se separaron por HPLC preparativo para obtener diastereómero 1 (17.4 mg), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.30 (3 H, t), 1.91 - 2.04 (1 H, m), 2.24 - 2.52 (4 H, m), 2.52 - 2.63 (1 H, m), 3.48 (2 H, q), 4.56 (1 H, m), 4.93 - 5.03 (1 H, m), 6.84 (1 H, dd), 7.00 (1 H, d), 7.29 - 7.37 (2 H, m), 7.40 - 7.46 (1 H, m), 7.59 (1 H, d), 7.79 - 7.88 (1 H, m), 8.03 (1 H, s), $[M+H]^+$ = 399, y diastereómero 2 (15.3 mg).^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3 H, t), 2.00 - 2.12 (1 H, m), 2.14 - 2.25 (1 H, m), 2.25 - 2.40 (2 H, m), 2.45 - 2.57 (1 H, m), 2.72 (1 H, m), 3.45 (2 H, q), 4.36 - 4.47 (1 H, m), 4.81 - 4.91 (1 H, m), 6.88 (1 H, dd), 7.03 (1 H, d), 7.28 - 7.37 (2 H, m), 7.40 - 7.47 (1 H, m), 7.62 (1 H, d), 7.81 - 7.87 (1 H, m), 8.05 (1 H, s), $[M+H]^+$ = 399.

Ejemplo 89.

4-((3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) Oxima de 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclohexanona

El compuesto del título se preparó de 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclohexanona (2.81 g, 11.1 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0.782 g, 11.2 mmol) y piridina (7 ml) como se describe en el Ejemplo 72(a). La oxima cruda se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+H]^+$ = 230.

b) 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclohexanamina

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 89(a) (2.88 g, 10.7 mmol), $LiAlH_4$ (0.97 g, 25.6 mmol) y THF (40 ml) como se describe en el Ejemplo 86(b). La amina cruda se purificó por filtración a través de una almohadilla de sílice. Rendimiento 0.477 g (una mezcla de diastereómeros). $[M+H]^+$ = 216.

c) 4-((3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 89(b) (0.477 g, 2.22 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.349 g, 1.85 mmol), DIPEA (0.97 ml, 0.72 g, 5.55 mmol) y DMSO (4 ml) como se describe en el Ejemplo 72(c). El producto se cristalizó durante el trabajo y se filtró y se lavó con agua. Rendimiento 0.307 g. $[M+H]^+$ = 385.

d) 4-((3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del

Ejemplo 89(c) (0.375 g, 0.98 mmol), NaH (0.059 g, 1.46 mmol) y yodoetano (0.101 ml, 0.198 g, 1.26 mmol) y DMF (3 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). Los diastereómeros se separaron por cromatografía de fase inversa para obtener *cis*-diastereómero (0.102 g), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3 H, t), 1.63 - 1.74 (2 H, m), 1.84 - 1.97 (1 H, m), 1.97 - 2.08 (2 H, m), 2.19 (1 H, m), 2.34 (1 H, m), 2.42 (1 H, m), 3.44 (2 H, q), 3.90 - 4.00 (1 H, m), 4.42 (1 H, tt), 6.84 (1 H, dd), 6.99 (1 H, d), 7.27 - 7.36 (2 H, m), 7.40 - 7.45 (1 H, m), 7.61 (1 H, d), 7.80 - 7.84 (1 H, m), 8.01 (1 H, s), $[M+H]^+$ = 413, y *trans*-diastereómero (0.079 g), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3 H, t), 1.77 - 1.88 (1 H, m), 2.00 - 2.17 (5 H, m), 2.51 (2 H, m), 3.33 - 3.51 (2 H, m), 3.70 - 3.80 (1 H, m), 4.87 - 4.93 (1 H, m), 6.29 (1 H, dd), 6.70 (1 H, d), 7.25 - 7.36 (4 H, m), 7.84 - 7.91 (1 H, m), 8.21 (1 H, s), $[M+H]^+$ = 413.

Ejemplo 90.

4-((3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 89(c) (0.116 g, 0.30 mmol), NaH (0.018 g, 1.46 mmol) y yodometano (0.024 ml, 0.056 g, 0.39 mmol) y DMF (2 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). Rendimiento 0.095 g (~1:1 mezcla de diastereómeros). *cis*-Diastereómero: ^{1}H RMN (400

MHz, $CDCl_3$): 1.66 - 1.74 (2 H, m), 1.92 - 2.19 (4 H, m), 2.39 - 2.50 (2 H, m), 2.94 (3 H, s), 3.98 (1 H, m), 4.45 (1 H, tt), 6.88 (1 H, dd), 7.01 (1 H, d), 7.22 - 7.37 (2 H, m), 7.43 - 7.48 (1 H, m), 7.56 (1 H, d),7.77 - 7.81 (1 H, m), 8.02 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 399.

Ejemplo 91.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo

a) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó de 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexanamina (0.40 g, 2.42 mmol), 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0.377 g, 2.42 mmol), DIPEA (1.27 ml, 0.94 g, 7.26 mmol) y DMSO (5 ml) como en el Ejemplo 72(c). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.424 g. $[M+H]^+$ = 301.

b) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 91(a) (0.420 g, 1.40 mmol), NaH (0.073 g, 1.82 mmol) y yodoetano (0.156 ml, 0.305 g, 1.96 mmol) y DMF (6 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). Los diastereómeros se separaron por cromatografía de fase inversa de columna para obtener *cis*-diastereómero (0.045 g), ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):

1.20 (3 H, t), 1.52 - 1.73 (3 H, m), 1.79 - 1.97 (2 H, m), 2.02 - 2.13 (1 H, m), 2.21 (2 H, m), 3.37 (2 H, q), 3.80 (1 H, tt), 4.13 (1 H, tt), 6.59 (1 H, dd), 6.71 (1 H, d), 6.98 (1 H, s), 7.07 (1 H, s), 7.42 (1 H, d), 7.57 (1 H, s), $[M+H]^+$ = 329, y *trans*-diastereómero (0.033 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3 H, t), 1.62 - 1.73 (1 H, m), 1.78 - 1.87 (1 H, m), 1.87 - 1.98 (3 H, m), 1.98 - 2.08 (1 H, m), 2.32 (1 H, m), 2.41 (1 H, m), 3.35 (2 H, m), 3.66 - 3.75 (1 H, m), 4.52 - 4.58 (1 H, m), 6.41 (1 H, dd), 6.57 (1 H, d), 7.08 (1 H, s), 7.20 (1 H, s), 7.37 (1 H, d), 7.68 (1 H, s), $[M+H]^+$ = 329.

Ejemplo 92.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-4,4-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-4,4-dimetilciclohexanona

El compuesto se preparó usando el proceso de Srivastava, et al., J. Org. Chem., 2003, 68, 2109-2114 de 4,4-dimetilciclohex-2-enona (0.789 ml, 0.745 g, 6 mmol), imidazol (1.23 g, 18 mmol), $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ (0.29 g, 0.6 mmol) y DCM (0.8 ml). Rendimiento del material crudo 1.058 g. $[M+H]^+$ = 193.

b) Oxima de 3-(1*H*-imidazol-1-il)-4,4-dimetilciclohexanona

El compuesto del título se preparó del compuesto crudo

del Ejemplo 92(a), HCl de hidroxilamina (0.421 g, 6.05 mmol) y piridina (6 ml) como se describe en el Ejemplo 72(a). La oxima cruda se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+H]^+$ = 208.

c) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-4,4-dimetilciclohexanamina

El compuesto del título se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 92(b), $LiAlH_4$ (0.47 g, 12.4 mmol) y THF (20 ml) como se describe en el Ejemplo 86(b). La amina cruda se usó como tal en la siguiente etapa. $[M+H]^+$ = 194.

d) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-4,4-dimetilciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 92(c), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.783 g, 4.14 mmol), DIPEA (2.2 ml, 1.63 g, 12.6 mmol) y DMSO (10 ml) como se describe en el Ejemplo 72(c). El aducto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.235 g. $[M+H]^+$ = 363.

e) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-4,4-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 92(d), (0.225 g, 0.62 mmol), NaH (0.036 g, 0.90 mmol) y yodoetano (0.066 ml, 0.129 g, 0.83 mmol) y DMF (4 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). Los cuatro enantiómeros se separaron por HPLC quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA 20 mm

× 250 mm 5 µm, eluyente A: *n*-hexano + 0.1% DEA, eluyente B: EtOH + 0.1% DEA, isocrático B 10%, 20 ml/min) para obtener enantiómero 1 (rendimiento 0.017 g, tr 29 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.019 g, tr 35 min) del *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.94 (3 H, s), 1.00 (3 H, s), 1.26 (3 H, t), 1.48 - 1.59 (1 H, m), 1.72 - 1.90 (3 H, m), 1.96 - 2.04 (1 H, m), 2.24 (1 H, q), 3.47 (2 H, q), 3.84 (1 H, tt), 3.93 (1 H, dd), 6.81 (1 H, dd), 6.90 (1 H, s), 6.95 (1 H, d), 7.05 (1 H, s,) 7.48 (1 H, s), 7.57 (1 H, d), $[M+H]^+$ = 391, y enantiómero 1 (rendimiento 0.007 g, tr 43 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.008 g, tr 52 min) del *trans*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.77 (3 H, s), 1.21 - 1.26 (6 H, m), 1.61 - 1.70 (1 H, m), 1.84 - 2.02 (4 H, m), 2.24 (1 H, ddd), 3.33 - 3.52 (2 H, m), 4.10 - 4.23 (2 H, m), 6.66 (1 H, dd), 6.87 (1 H, d), 7.17 (2 H, s), 7.53 (1 H, d), 7.57 (1 H, s), $[M+H]^+$ = 391.

Ejemplo 93.

4-(etil(3-(5-propil-1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-Aminociclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Un matraz de reacción se cargó con 4-((3-aminociclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2.9 g, 10.2 mmol), benzaldehído (1.04 ml, 1.09 g, 10.2 mmol) y

tolueno (50 ml). Una trampa Dean-Stark se unió y la mezcla se calentó a ebullición. La reacción se completó en 3 h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMF(10 ml) a 0 °C. NaH (0.6 g, 15 mmol) se agregó seguido por yodoetano (0.98 ml, 1.92 g, 12.3 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA. La reacción se apagó con 1 M $NaHSO_4$ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 M NaOH, se secó y se concentró. La imina intermedia se hidrolizó al tratar el residuo con HCl acuoso 6 M en Et_2O y triturando la sal de HCl con Et_2O. El compuesto del título se liberó de su sal de HCl con solución 2 M de NaOH y extracción de EtOAc. Rendimiento del material crudo 3.3 g. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.22 (4 H, t), 1.43 - 1.58 (3 H, m), 1.76 - 1.87 (1 H, m), 1.88 - 1.99 (3 H, m), 1.99 - 2.07 (1 H, m), 2.93 - 3.00 (1 H, m), 3.48 (2 H, q), 3.88 (1 H, m), 7.01 - 7.07 (2 H, m), 7.67 (1 H, d).

b) 4-(etil(3-(5-propil-1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 93(a) (0.311 g, 1 mmol), butiraldehído (0.135 ml, 0.108 g, 1.5 mmol), isocianuro de tosilmetilo (0.293 g, 1.5 mmol), K_2CO_3 (0.207, 1.5 mmol) y DMF (2 ml) como se describe en el Ejemplo 73(b). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativo. Rendimiento 0.040 g (*cis*-diastereómero). ^{1}H RMN

(400 MHz, $CDCl_3$): 1.03 (3 H, t), 1.22 (3 H, t), 1.54 - 1.74 (5 H, m), 1.84 (1 H, m), 1.98 (1 H, m), 2.06 - 2.24 (3 H, m), 2.51 (2 H, t), 3.43 (2 H, q), 3.78 - 3.88 (1 H, m), 3.95 (1 H, tt), 6.78 (1 H, s), 6.81 (1 H, dd), 6.96 (1 H, d), 7.53 (1 H, s), 7.59 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 405.

Ejemplo 94.

4-(etil(3-(5-(2-(piridin-3-il)etil)-1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de 4-((3-aminociclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.409 g, 1.31 mmol), 3-piridin-3-ilpropanal (0.266 g, 1.97 mmol), isocianuro de tosilmetilo (0.385 g, 1.97 mmol), K_2CO_3 (0.272, 1.97 mmol) y DMF (4 ml) como se describe en el Ejemplo 73(b). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativo. Rendimiento 0.065 g (*cis*-diastereómero). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3 H, t), 1.43 - 1.73 (3 H, m), 1.82 (1 H, m), 1.94 (1 H, m), 1.98 - 2.14 (3 H, m), 2.87 (2 H, m), 3.00 (2 H, m), 3.41 (2 H, q), 3.70 - 3.84 (2 H, m), 6.80 (1 H, dd), 6.85 (1 H, s), 6.89 - 6.96 (1 H, m), 7.21 (1 H, dd), 7.48 (1 H, d), 7.54 (1 H, s), 7.56 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 468.

Ejemplo 95.

4-((3-(5-(2-(Benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de 4-((3-

aminociclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.409 g, 2.06 mmol), 3-(benciloxi)propanal (0.338 g, 2.06 mmol), isocianuro de tosilmetilo (0.602 g, 3.08 mmol), K_2CO_3 (0.426, 3.08 mmol) y DMF (4 ml) como en el Ejemplo 73(b). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativo. Rendimiento: 0.013 g (*cis*-diastereómero). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.19 (3 H, t), 1.37 - 1.47 (1 H, m), 1.47 - 1.55 (1 H, m), 1.63 - 1.69 (1 H, m), 1.78 (1 H, m), 1.89 (1 H, m), 1.95 - 2.10 (2 H, m), 2.16 (1 H, m), 2.87 (2 H, t), 3.38 (2 H, q), 3.64 - 3.75 (3 H, m), 4.09 (1 H, tt), 4.43 - 4.52 (2 H, m), 6.74 (1 H, dd), 6.83 (1 H, s), 6.91 (1 H, d), 7.18 - 7.35 (5 H, m), 7.53 (1 H, s), 7.56 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 497.

Ejemplo 96.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-cloro-6,6-dimetilciclohex-2-enona

El compuesto del título se preparó de 4,4-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (5 g, 35.7 mmol), cloruro de oxalilo (3.52 ml, 5.21 g, 41 mmol) y DCM (80 m) como se describe en el Ejemplo 74(a). El compuesto se usó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento 5.31 g. $[M+H]^+$ = 159.

b) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enona

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 96(a) (5.3 g, 33.4 mmol), imidazol (4.55 g, 66.8

mmol), trietilamina (23 ml, 16.7 g, 165 mmol), $KHCO_3$ (0.669 g, 6.7 mmol) y tolueno (100 m) como se describe en el Ejemplo 74(b) excepto que la mezcla se calentó a reflujo en vez de usando un reactor de microondas. Rendimiento del material crudo 6.67 g. $[M+H]^+$ = 191.

c) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enol

El compuesto del título se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 96(b) (6.17 g), $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (13.29 g, 35.7 mmol), $NaBH_4$ (1.47 g, 38.9 mmol) y MeOH (60 ml) como se describe en el Ejemplo 74(c). Rendimiento del material crudo 4.87 g. $[M+H]^+$ = 193.

d) 1-(3-Azido-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-1*H*-imidazol

El compuesto del título se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 96(c) (3.5 g, 18.2 mmol), DPPA (5.9 ml, 7.53 g, 27.4 mmol), DBU (4.6 ml, 4.69 g, 30.8 mmol) y tolueno (60 ml) como se describe en el Ejemplo 74(d). Rendimiento del material crudo 1.98 g. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.04 (3 H, s), 1.08 (3 H, s), 1.64 (1 H, m), 1.77 (1 H, m), 2.52 - 2.68 (2 H, m), 3.83 - 3.88 (1 H, m), 6.00 - 6.05 (1 H, m), 7.05 (1 H, s), 7.46 (1 H, m), 7.98 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 218.

e) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enamina

El compuesto del título se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 96(d) (1.75 g, 8.05 mmol), PPh_3 (4.23 g, 16.1 mmol) y MeOH (50 ml) como se describe en el Ejemplo 74(e).

Cuando toda la azida había reaccionado, el iminofosforano intermedio se hidrolizó con 1 M NaOH a TA MeOH se evaporó y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se basificó con 2 M NaOH y se extrajo con DCM. Las capas de DCM combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. Rendimiento del material crudo 1.078 g. $[M+H]^+ = 192$.

f) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 96(e) (1.22 g, 6.4 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.23 g, 6.5 mmol), DIPEA (2.8 ml, 2.09 g, 16.1 mmol) y DMSO (15 m) como se describe en el Ejemplo 74(f). El compuesto del título se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 1.078 g. $[M+H]^+ = 361$.

g) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 96(f) (1.15 g, 3.2 mmol), NaH (0.191 g, 4.8 mmol) y yodoetano (0.306 ml, 0.597 g, 0.83 mmol) y DMF (15 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). Rendimiento 0.824 g. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA 20 mm × 250 mm 5 µm, solvente A: n-hexano + 0.1% DEA, solvente B: EtOH + 0.1% DEA, isocrático B 10%, 20

ml/min) para obtener de 0.068 g del enantiómero 1 (tr 22 min) y 0.070 g del enantiómero 2 (tr 27 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.98 (3 H, s), 1.11 (3 H, s), 1.20 (3 H, t), 1.67 - 1.76 (1 H, m), 1.76 - 1.86 (1 H, m), 2.51 - 2.71 (2 H, m), 3.43 - 3.55 (2 H, m), 4.46 - 4.52 (1 H, m), 5.69 - 5.73 (1 H, m), 6.93 (1 H, dd), 7.09 (1 H, d), 7.12 - 7.14 (1 H, m), 7.15 - 7.18 (1 H, m), 7.60 (1 H, d), 7.76 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 389.

Ejemplo 97.

4-((2,2-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) Oxima de 3,3,7,7-tetrametil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-ona

El compuesto del título se preparó de 3,3,7,7-tetrametil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-ona (4.89 g, 21.6 mmol) usando un método de Törmakangas, O. et al, Tetrahedron 2002, 58, 2175-81, HCl de hidroxilamina (1.5 g, 21.6 mmol) y piridina (50 ml) como se describe en el Ejemplo 72(a). Rendimiento del material crudo 3.489 g. $[M+H]^+$ = 242.

b) 3,3,7,7-tetrametil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-amina

El compuesto del título se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 97(a) (3.498 g), $LiAlH_4$ (0.825 g, 21.7 mmol) y THF (50 ml) como se describe en el Ejemplo 86(b). La amina cruda (3.6 g) se usó como tal en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.70 (3 H, s), 0.90 (3 H, s), 1.10 (3 H,

s), 1.18 (3 H, s), 1.21 - 1.47 (6 H, m), 1.53 (1 H, m), 1.60 - 1.68 (1 H, m), 2.27 - 2.36 (1 H, m), 2.76 - 2.85 (1 H, m), 3.23 - 3.33 (2 H, m), 3.58 (1 H, d), 3.67 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 228.

c) 4-((3,3,7,7-tetrametil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 97(b) (3.3 g, 14.5 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2.75 g, 14.5 mmol), DIPEA (6.3 ml, 4.67 g, 36.2 mmol) y DMSO (20 m) como en el Ejemplo 72(c). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 3.496 g. $[M+H]^+$ = 397.

d) 4-(etil(3,3,7,7-tetrametil-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 97(c) (3.496 g, 8.8 mmol), NaH (0.529 g, 13.2 mmol) y yodoetano (0.92 ml, 1.79 g, 11.5 mmol) como se describe en el Ejemplo 72(d). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 3.38 g. $[M+H]^+$ = 425.

e) 4-((2,2-dimetil-3-oxociclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 97(d) (3.38 g, 8.0 mmol), THF (20 ml) y 4 M HCl (10 ml) se mezclaron junto a TA. Cuando

todo el cetal se había hidroizado a cetona, la solución se diluyó con agua y EtOAc y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron. El producto se purificó al triturar el producto crudo con EtOAc. Rendimiento 0.833 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.07 (3 H, s), 1.21 (3 H, t), 1.24 (3 H, s), 1.62 - 1.77 (1 H, m), 1.93 - 2.03 (1 H, m), 2.07 - 2.18 (1 H, m), 2.22 - 2.35 (1 H, m), 2.42 (1 H, m), 2.54 - 2.65 (1 H, m), 3.55 (2 H, q), 3.95 (1 H, dd), 6.89 (1 H, dd), 7.03 (1 H, d), 7.58 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 339.

f) 5-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)-6,6-dimetilciclohex-1-en-1-il trifluorometansulfonato

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 97(e) (0.200 g, 0.59 mmol), *N*-feniltrifluorometansulfonimida (0.253 g, 0.71 mmol) y THF (5 ml) como en el Ejemplo 78(a). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.158 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.12 (3 H, s), 1.16 - 1.23 (6 H, m), 1.86 - 1.94 (1 H, m), 2.04 - 2.16 (1 H, m), 2.37 (2 H, m), 3.48 - 3.56 (2 H, m), 4.06 (1 H, dd), 5.79 (1 H, t), 6.96 (1 H, dd), 7.10 (1 H, d), 7.60 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 471.

g) 4-((2,2-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 97(e) (0.158 g, 0.34 mmol), THF (8 ml), ácido piridinaborónico (0.103 g, 0.84 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.024 g, 0.03 mmol) y 2 M Na_2CO_3 (0.67 ml, 1.34 mmol) se degasificó con N_2 y se calentó a 80 °C por 5 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.034 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.87 (3 H, s), 1.15 (3 H, s), 1.22 (3 H, t), 1.88 - 1.98 (1 H, m), 2.18 - 2.31 (1 H, m), 2.37 - 2.45 (2 H, m), 3.47 - 3.66 (2 H, m), 4.16 (1 H, dd), 5.52 (1 H, t), 6.98 (1 H, dd), 7.12 (1 H, d), 7.23 (1 H, dd), 7.48 (1 H, dt), 7.57 (1 H, d), 8.41 (1 H, d), 8.52 (1 H, dd). $[M+H]^+$ = 400.

Ejemplo 98.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-cloro-4-formil-2,2-dimetilciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A matraz se cargó con oxicloruro fosforoso (0.4 ml, 0.66 g, 4.3 mmol) y se enfrió a 0 °C. DMF (0.4 ml) se agregó y la solución se agitó por 15 min a 0 °C antes de que 4-((2,2-dimetil-3-oxociclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo (0.100 g, 0.3 mmol) en $CHCl_3$ (2 ml) se agregara.

Un baño enfriador se removió y la mezcla se calentó a 60 °C por 3.5 h. La reacción se apagó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.047 g (contiene impurezas). $[M+H]^+$ = 385.

b) 4-(etil(4-formil-3-(1H-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 98(a) (0.069 g, impuro), DMF (2 ml), imidazol (0.0366 g, 0.54 mmol) y K_2CO_3 (0.099 g, 0.72 mmol) se calentó a 80 °C por 6.5 h. Agua se agregó mientras el matraz se enfrió en un baño helado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.036 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.03 (3 H, s), 1.18 - 1.31 (6 H, m), 2.05 - 2.13 (1 H, m), 2.19 (1 H, m), 2.32 - 2.47 (1 H, m), 2.72 - 2.85 (1 H, m), 3.49 - 3.62 (2 H, m), 4.18 (1 H, dd), 6.96 - 7.04 (1 H, m), 7.08 (1 H, s), 7.13 (1 H, m), 7.21 (1 H, s), 7.48 (1 H, s), 7.61 (1 H, d), 8.83 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 417.

c) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Un vial de reactor de microondas se cargó con el compuesto del Ejemplo 98(b) (0.036 g, 0.09 mmol), 10% Pd/C (0.037 g) y benzonitrilo (1 ml). El matraz se cerró y se calentó a 200 °C por 3 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.0076 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.89 (3 H, s), 1.19 (3 H, s), 1.22 (3 H, t), 1.92 - 2.00 (1 H, m), 2.16 - 2.28 (1 H, m), 2.42 (2 H, m), 3.55 (2 H, q), 4.16 (1 H, dd), 5.81 (1 H, t), 6.92 (1 H, br. s.), 6.98 (1 H, dd), 7.08 (1 H, br. s.), 7.12 (1 H, d), 7.43 (1 H, br. s.), 7.59 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 389.

Ejemplo 99.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 2,2-dimetilciclohexano-1,3-diona

A una solución de 2-metilciclohexano-1,3-diona (30.0 g, 0.238 mol) en acetona (250 ml) se agregaron MeI (37.1 ml, 84.6 g, 0.595 mol) y K_2CO_3 (65.7 g, 0.476 mol). La mezcla se calentó a reflujo por 8 h, luego se concentró, se apagó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. El crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 23.0 g. ^{1}H-RMN (400 MHz; $CDCl_3$): 1.30 (6H, s), 1.87-1.98 (2H, m), 2.68 (4H, t).

b) 3-(Hidroxiimino)-2,2-dimetilciclohexanona

A una mezcla del compuesto del Ejemplo 99(a) (23.0 g, 0.164 mol) y piridina (26.5 ml, 0.329 mol) en MeOH (200 ml) se agregó $NH_2OH.HCl$ (8.01 g, 0.114 mol) a 0 °C seguido por agitación a TA por 3 h. El solvente se destiló y la masa cruda se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 13.8 g. ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6): 1.21 (6H, s), 1.72-1.80 (2H, m), 2.45 (2H, t), 2.67 (2H, t).

c) 3-Amino-2,2-dimetilciclohexanol

A una suspensión de $LiAlH_4$ (14.7 g, 0.387 mol) en THF (250 ml) se agregó a solución del compuesto del Ejemplo 99(b) (6.0 g, 0.039 mol) en THF (100 ml) a 0 °C gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo por 12 h, se enfrió a 0 °C y se apagó por la adición de solución de Na_2SO_4 acuoso saturado carefully. Una vez que el sólido blanco comenzó a formarse, K_2CO_3 se agregó a la suspension con agitación vigorosa. La suspensión blanca se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Rendimiento 5.5 g (crudo). $[M+H]^+$ = 144

d) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexanol

A una solución del compuesto del Ejemplo 99(c) (5.0 g, 0.035 mol) en MeOH (100 ml) se agregaron glioxal (40% solución solución acuosa, 15.1 ml, 0.104 mol), NH_4OAc (8.02 g, 0.104 mol) y HCHO (35% solución acuosa, 8.9 ml, 0.104 mol). La mezcla se agitó a 60 °C por 8 h. El solvente se evaporó y el residuo se basificó con solución 2 M de KOH

acuoso (pH 10) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 4.1 g. $[M+H]^+$ = 195.

e) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexanona

A una solución del compuesto del Ejemplo 99(d) (1.5 g, 0.007 mol) en DCM (50 ml) se agregó peryodinano Dess-Martin (9.8 g, 0.023 mol). La mezcla se agitó a TA por 12 h. La reacción se apagó por la adición de solución de $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ acuoso seguido por agitación por 30 min y extracción con DCM. La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ acuosa y salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 1.5 g. $[M+1]^+$ = 193.

f) Oxima de 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexanona

A una mezcla del compuesto del Ejemplo 99(e) (1.5 g, 0.007 mol) y piridina (1.6 ml, 0.02 mol) en MeOH (40 ml) se agregó $NH_2OH.HCl$ (0.653 g, 0.009 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA por 2 h. El solvente se destiló y la masa cruda se diluyó con MeCN y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Rendimiento 1.5 g (crudo). $[M+H]^+$ = 208.

g) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexanamina

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 99(f)

(2.0 g, 0.009 mmol), $LiAlH_4$ (1.83 g, 0.048 mol) y THF (150 ml) como se describe en el Ejemplo 99(c). Rendimiento 1.6 g. $[M+H]^+$ = 194.

h) (3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución el compuesto del Ejemplo 99(g) (1.6 g, 0.008 mol) en THF (20 ml) se agregaron solución de $NaHCO_3$ saturado aucoso (10 ml) y Boc_2O (2.5 ml, 0.011 mol) seguido por agitación a TA durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc, washed con agua, se secó, se filtró y se concentró. El residuo crudo se trituró con MeCN y luego se filtró. La torta de filtrado se lavó con MeCN y se secó bajo vacío para dar *trans*-isómero del compuesto del título. Rendimiento 400 mg (*trans*-isómero). $[M+H]^+$ = 294. El filtrado se concentró bajo presión reducida y purified por cromatografía de columna para dar the *cis*-isómero del compuesto del título. Rendimiento 510 mg (*cis*-isómero). $[M+H]^+$ = 294.

i) *Cis*-3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexanamina

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 99(h) (cis-isómero, 450 mg, 1.5 mmol) en dioxano (1 ml) y 4 N HCl en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a TA por 5 h y se concentró bajo presión reducida. El sólido formado se lavó con DCM y se secó bajo vacío. Rendimiento 0.340 g

(crudo); ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6): δ 0.86 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.40-1.61 (2H, m), 1.72-1.80 (1H, m), 1.81-1.94 (2H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.98-3.06 (1H, m), 4.34 (1H, dd), 7.74 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.26 (1H, s); $[M+H]^+$ = 194.

j) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó el compuesto del Ejemplo 99(i) (0.17 g, 0.64 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.123 g, 0.65 mmol), DIPEA (0.40 ml, 0.297 g, 2.3 mmol) y DMSO (2 ml) como en el Ejemplo 72(c). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento: 0.09 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.92 (3 H, s), 0.96 (3 H, s), 1.45 - 1.63 (2 H, m), 1.85 - 2.10 (4 H, m), 3.30 - 3.38 (1 H, m), 3.89 (1 H, dd), 4.38 (1 H, d), 6.73 (1 H, dd), 6.89 (1 H, d), 6.92 (1 H, s), 7.06 (1 H, s), 7.50 (1 H, s), 7.55 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 363.

k) 4-((3-(1H-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 99(j) (0.90 g, 0.25 mmol), NaH (0.020 g, 0.05 mmol) y yodoetano (0.026 ml, 0.05 g, 0.32 mmol) y DMF (1 ml) como en el Ejemplo 72(d). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.02 g. ^{1}H RMN (400

MHz, $CDCl_3$): 0.82 (3 H, s), 1.02 (3 H, s), 1.17 (3 H, t), 1.58 - 1.70 (1 H, m), 1.80 (1 H, m), 1.88 - 1.96 (1 H, m), 2.01 - 2.14 (3 H, m), 3.51 (2 H, q), 3.84 (1 H, dd), 3.93 (1 H, dd), 6.91 (1 H, s), 6.96 (1 H, dd), 7.04 (1 H, s), 7.09 (1 H, d), 7.49 (1 H, s), 7.59 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 391.

Ejemplo 100.

4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)-2,2-dimetilciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(etil(3-hidroxi-2,2-dimetil-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Un matraz se cargó con 4-yodo-1-tritilimidazol (0.567 g, 1.3 mmol) y DCM (4 ml). Bromuro de isopropilmagnesio (1.0 M, 1.8 ml, 1.5 mmol) se agregó. La mezcla se dejó reaccionar a TA por 3 h. 4-((2,2-dimetil-3-oxociclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.321 g, 0.95 mmol) en DCM (4 ml) se agregó. La mezcla se agitó durante la noche y luego se apagó con NH_4Cl saturado. La solución se diluyó con agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas DCM combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.317 g (impuro). $[M+H]^+$ = 649.

b) 4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)-2,2-dimetilciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Un matraz se cargó con el compuesto del Ejemplo 100(a) (0.317 g), DCM (1 ml) y H_2SO_4 concentrado(1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó por 3 h y luego se diluyó con agua y se apagó con solución 48% NaOH. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativo. Rendimiento 0.0317 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.03 (3 H, s), 1.21 (3 H, t), 1.31 (3 H, s), 1.84 - 1.92 (1 H, m), 2.15 - 2.26 (1 H, m), 2.36 - 2.42 (2 H, m), 3.49 - 3.62 (2 H, m), 4.10 (1 H, dd), 5.89 (1 H, t), 6.91 - 6.96 (2 H, m), 7.11 (1 H, d), 7.54 (1 H, d), 7.57 - 7.59 (1 H, m). $[M+H]^+$ = 389.

Ejemplo 101.

N-((1-(3-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclohexil)-1*H*-imidazol-5-il)metil)acetamida

a) ((1-(3-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclohexil)-1*H*-imidazol-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó de 4-((3-aminociclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.600 g, 1.73 mmol), *N*-(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (0.275 g, 1.73 mmol), isocianuro de tosilmetilo (0.505 g, 2.59 mmol), K_2CO_3 (0.358, 2.59 mmol) y DMF (6 ml) como se describe en el Ejemplo 73(b). El producto crudo se purificó

por cromatografía de columna para otorgar el compuesto del título (0.357 g, impuro). $[M+H]^+$ = 492.

b) 4-((3-(5-(Aminometil)-1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Un matraz se cargó con compuesto impuro del Ejemplo 101(a) (0.357 g), TFA (0.35 ml, 0.52 g, 4.57 mmol) y DCM (4 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante la noche a TA La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna para otorgar el compuesto del título. Rendimiento 0.067 g, impuro. $[M+H]^+$ = 392.

c) *N*-((1-(3-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclohexil)-1*H*-imidazol-5-il)metil)acetamida

El compuesto del Ejemplo 101(b) (0.067 g, impuro), DCM (2 ml), DIPEA (0.058 ml, 0.043 g, 0.33 mmol) y cloruro de acetilo (0.014 ml, 0.016 g, 0.2 mmol) se mezclaron junto a 0 °C. Reacción se completó en media hora. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto se purificó por HPLC preparativo. Rendimiento 0.007 g (*cis*-diastereómero). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$); 1.21 (3 H, t), 1.52 - 1.72 (3 H, m), 1.77 (1 H, m),

1.88 - 1.93 (1 H, m), 1.94 (3 H, s), 2.03 - 2.14 (3 H, m), 3.33 - 3.48 (2 H, m), 3.88 - 3.98 (1 H, m), 4.30 - 4.40 (1 H, m), 4.40 - 4.56 (2 H, m), 5.78 - 5.86 (1 H, m), 6.92 (1 H, s), 6.96 (1 H, dd), 7.02 (1 H, d), 7.57 (1 H, s), 7.60 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 434.

Ejemplo 102.

4-(etil(3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo

A una supensión helada agitada de $LiAlH_4$ (4.0 g, 103 mmol) en THF (100 ml) se agregó gota a gota *tert*-butil (3-(metoxi(metil)carbamoyl)ciclopentil)carbamato (28.0 g, 103 mmol, WO 2007/099385) en THF (200 ml). La mezcla se agitó por 1 h a 0 °C y luego se apagó con solución de Na_2SO_4 saturado acuoso. Los sólidos precipitados se filtraron en celite y se lavaron con EtOAc. El filtrado se secó y se concentró para otorgar el producto de aldehído crudo (20 g). Una solución de producto de aldehído (7.0 g, 32.8 mmol) y 2-metoxietanamina (2.5 g, 32.8 mmol) en THF (100 ml) se agitó por 6 h. TosMIC (5.12 g, 26.25 mmol) y piperizina (2.54 g, 29.5 mmol) se agregaron y la mezcla se calentó a 50 °C por 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se

filtró y se concentró para otorgar el compuesto del título (1.7 g, crudo). Los diastereómeros se separaron por HPLC preparativo quiral de fase normal (Chiralpak ADH (4.6X250mm) 5µm, Solvente A: n-Hexano + 0.1% DEA: Solvente B: 2-propanol, isocrático 20% B, 1 ml/min) para obtener 700 mg de *cis*-isómero (como el pico-**1**) y 550 mg de *trans*-isómero (como el pico-**2**); $[M+H]^+$ = 194.

b) *Cis*-3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopentanamina

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 102(a) (*cis*-isómero, 700 mg, 2.26 mmol) se agregó HCl 5 N en metanol (7 ml) a 0 °C seguido por agitación por 2 h. El solvente se evaporó a sequedad y el compuesto crudo se trituró con Et_2O ahidro. Rendimiento 0.50 g. [M+H]+ = 210.

c) 4-((3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 102(b) (*cis*-diastereómero, 0.50 g, 0.64 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.342 g, 1.81 mmol), DIPEA (1.0 ml, 0.742 g, 5.7 mmol) y DMSO (3 ml) como en el Ejemplo 72(c). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.248 g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.63 (1 H, m), 1.71 - 1.92 (2 H, m), 2.10 - 2.23 (2 H, m), 2.59 - 2.68 (1 H, m), 3.16 (1 H, m), 3.33 (3 H, s), 3.62 (2 H, t), 3.93 - 4.01

(1 H, m), 4.03 (2 H, t), 5.09 (1 H, d), 6.68 (1 H, dd), 6.80 (1 H, s), 6.86 (1 H, d), 7.51 (1 H, s), 7.54 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 379.

d) 4-(etil(3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 102(c) (0.248 g, 0.66 mmol), NaH (0.042 g, 1.05 mmol) y yodoetano (0.068 ml, 0.133 g, 0.85 mmol) y DMF (2 ml) como en el Ejemplo 72(d). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.202 g (*cis*-isómero). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3 H, t), 1.71 - 1.93 (3 H, m), 2.09 - 2.25 (2 H, m), 2.41 (1 H, m), 3.09 - 3.19 (1 H, m), 3.34 (3 H, s), 3.42 (2 H, q), 3.63 (2 H, t), 4.04 (2 H, t), 4.24 - 4.36 (1 H, m), 6.83 (1 H, dd), 6.86 (1 H, s), 7.00 (1 H, d), 7.52 (1 H, s), 7.57 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 407.

Ejemplo 103.

4-(etil(3-(1-propil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) Pivalato de (4-(4-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclopent-1-en-1-il)-1*H*-imidazol-1-il)metilo

4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.52 g, 1.5 mmol) se disolvió en DMF (6 ml). K_2CO_3 (0.249 g, 1.80 mmol) se

agregó seguido por pivalato de clorometilo (0.26 ml, 0.27 g, 1.80 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA por 2.5 h. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.51 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.17 (9 H, s), 1.22 (3 H, t), 2.60 - 2.76 (2 H, m), 2.88 - 3.06 (2 H, m), 3.46 (2 H, q), 4.65 - 4.74 (1 H, m), 5.82 (2 H, s), 6.28 (1 H, m), 6.79 (1 H, dd), 6.97 (1 H, s), 6.99 (1 H, d), 7.56 (1 H, d), 7.66 (1 H, d).

b) 4-(etil(3-(1-propil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Un vial se cargó con el compuesto del Ejemplo 103(a) (0.10 g, 0.22 mmol), MeCN (1 ml) y yodopropano (0.042 ml, 0.074 g, 0.43 mmol). El vial se cerró y se calentó a 80 °C por 8 h y se enfrió a 60 °C durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trató con amoniaco (7 M en MeOH, 0.31 ml, 2.2 mmol) por 2 h, y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativo. Rendimiento 0.012 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (3 H, t), 1.24 (3 H, t), 1.84 (2 H, sxt), 2.70 (1 H, m), 2.79 - 2.89 (1 H, m), 3.00 (1 H, m), 3.10 (1 H, m), 3.46 (2 H, q), 4.02 (2 H, t), 4.62 - 4.72 (1 H, m), 5.82 - 5.87 (1 H, m), 6.81 (1 H, dd), 6.98 (1 H, d),

7.01 (1 H, s), 7.48 (1 H, s), 7.58 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 389.

Ejemplo 104.

4-(etil(3-(1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(5-(4-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclopent-1-en-1-il)-1*H*-imidazol-1-il)propanoato de etilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 103(a) (0.2 g, 0.43 mmol), etil 3-bromopropionato (0.111 ml, 0.157 g, 0.87 mmol) y MeCN (1 ml) como se describe en el Ejemplo 103(b). Rendimiento 0.05 g (impuro). $[M+H]^+$ = 447.

b) 4-(etil(3-(1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 104(a) (0.05 g), EtOH (2 ml) y $NaBH_4$ (0.026 g, 0.69 mmol) se calentaron a reflujo por 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.008 g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3 H, t), 1.99 - 2.08 (2 H, m), 2.70 (1 H, m), 2.85 (1 H, m), 2.99 (1 H, m), 3.05 - 3.14 (1 H, m), 3.46 (2 H, q), 3.67 (2 H, t), 4.26 (2 H, t), 4.61 - 4.73 (1 H, m), 5.94 - 6.01 (1 H, m), 6.77 - 6.83 (1 H, m), 6.99 (2 H, d), 7.53 (1 H, br. s.),

7.57 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 405.

Ejemplo 105.

4-((6-(1*H*-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-5-en-4-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 6-clorospiro[2.5]oct-5-en-4-ona

El compuesto se preparó de spiro[2.5]octano-4,6-diona (2.2 g, 15.9 mmol), cloruro de oxalilo (1.5 ml, 2.2 g, 17.5 mmol) y DCM (30 ml) como se describe en el Ejemplo 74(a). El compuesto del título se usó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento 2.25 g. $[M+H]^+$ = 157.

b) 6-(1*H*-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-5-en-4-ona

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 105(a) (2.25 g, 14.4 mmol), imidazol (1.96 g, 28.7 mmol), trietilamina (6 ml, 4.36 g, 43 mmol) y tolueno (40 ml) como se describe en el Ejemplo 74(b) excepto que la mezcla se calentó a reflujo en vez de usar un reactor de microondas. Rendimiento del material crudo 2.11 g. $[M+H]^+$ = 189.

c) 6-(1*H*-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-5-en-4-ol

El compuesto se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 105(b) (2.15 g, 11.5 mmol), $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (4.69 g, 12.6 mmol), $NaBH_4$ (0.52 g, 13.7 mmol) y MeOH (20 ml) como se describe en el Ejemplo 74(c). Rendimiento del material crudo 1.64 g. $[M+H]^+$ = 191.

d) 1-(4-Azidospiro[2.5]oct-5-en-6-il)-1*H*-imidazol

El compuesto se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 105(c) (1.64 g, 8.6 mmol), dppa (2.4 ml, 3.06 g, 11.1 mmol), DBU (1.9 ml, 1.94 g, 12.7 mmol) y tolueno (25 ml) como se describe en el Ejemplo 74(d). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.798 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.44 - 0.52 (2 H, m), 0.60 - 0.68 (1 H, m), 0.80 - 0.87 (1 H, m), 1.13 - 1.23 (1 H, m), 2.26 - 2.36 (1 H, m), 2.53 - 2.69 (2 H, m), 3.35 (1 H, d), 5.93 (1 H, d), 7.12 (1 H, s), 7.18 (1 H, s), 7.77 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 216.

e) 6-(1*H*-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-5-en-4-amina

El compuesto se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 105(d) (0.798 g, 3.7 mmol), PPh_3 (1.95 g, 7.4 mmol) y MeOH (20 ml) como se describe en el Ejemplo 74(e). Cuando toda la azida había reaccionado, el iminofosforano intermedio se hidrolizó con NaOH 2 M a MeOH TA se evaporó y la capa acuosa se acidificó con 4 M HCl y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se basificó con 2 M NaOH y se extrajo con DCM. Las capas DCM combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. Rendimiento del material crudo 0.527 g. $[M+H]^+$ = 190.

f) 4-((6-(1*H*-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-5-en-4-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 105(e) (0.54 g, 2.9 mmol), DIPEA (1.22 ml, 0.9 g, 7 mmol) y

DMSO (5 ml) como se describe en el Ejemplo 74(f). El compuesto del título se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.737 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.47 - 0.53 (1 H, m), 0.53 - 0.63 (2 H, m), 0.67 - 0.73 (1 H, m), 1.47 (1 H, dt), 2.05 - 2.12 (1 H, m), 2.55 - 2.70 (2 H, m), 3.78 (1 H, dd), 4.70 (1 H, d), 5.90 (1 H, d), 6.73 (1 H, dd), 6.86 - 6.90 (1 H, m), 7.11 (1 H, s), 7.14 (1 H, s), 7.55 (1 H, d), 7.72 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 359.

g) 4-((6-(1*H*-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-5-en-4-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 105(f) (0.54 g, 1.5 mmol), NaH (0.121 g, 3.0 mmol) y yodoetano (0.182 ml, 0.353 g, 2.26 mmol) y DMF (15 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.416 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.49 - 0.65 (4 H, m), 1.24 (3 H, t), 1.54 (1 H, dt), 2.00 (1 H, dt), 2.59 - 2.75 (2 H, m), 3.47 - 3.60 (2 H, m), 4.37 (1 H, br. s.), 5.71 - 5.75 (1 H, m), 6.78 - 6.84 (1 H, m), 6.96 - 7.00 (1 H, m), 7.14 (2 H, d), 7.57 (1 H, d), 7.75 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 387.

Ejemplo 106.

4-((6-(1H-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-5-en-4-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 105(f)

(0.2 g, 0.56 mmol), NaH (0.067 g, 1.67 mmol) y yodometano (0.069 ml, 0.158 g, 1.12 mmol) y DMF (4 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.149 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.46 - 0.59 (4 H, m), 1.64 - 1.73 (1 H, m), 1.84 - 1.95 (1 H, m), 2.55 - 2.66 (1 H, m), 2.66 - 2.77 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 4.53 (1 H, br. s.), 5.72 - 5.75 (1 H, m), 6.86 (1 H, dd), 7.00 (1 H, s), 7.13 (1 H, s), 7.17 (1 H, s), 7.59 (1 H, d), 7.76 (1 H, s). $[M+H]^+$ =373.

Ejemplo 107.

4-((4-(1*H*-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-4-en-6-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((4-Oxospiro[2.5]oct-5-en-6-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de spiro[2.5]octano-4,6-diona (1.38 g, 10 mmol), 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.86 g, 10 mmol), ácido p-toluensulfónico (0.038, 0.2 mmol) y tolueno como se describe en el Ejemplo 112(a). Rendimiento 2.92 g. $[M+H]^+$ = 307.

b) 4-((4-Hidroxispiro[2.5]octan-6-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 107(a) (2.91 g, 9.5 mmol), $NaBH_4$ (1.80 g + 2 x 0.8 g, el cual se agregaron después 24 h y 48 h) y MeOH (40 ml) como se

describe en el Ejemplo 112(b). El material de partida sin reaccionar se removió por cromatografía de columna. Rendimiento 1.72 g. $[M+H]^+$ = 311.

c) 4-((4-Oxospiro[2.5]octan-6-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 107(b) (1.54 g, 5.0 mmol), Peryodinano Dess-Martin (3.8 g, 9.0 mmol), piridina (1.2 ml, 1.18 g, 14.9 mmol) y DCM (30 ml) como en el Ejemplo 112(f). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 1.04 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.66 - 0.79 (2 H, m), 1.11 - 1.18 (1 H, m), 1.47 (1 H, dd), 1.64 - 1.74 (1 H, m), 1.79 - 1.90 (1 H, m), 1.93 - 2.03 (1 H, m), 2.27 (1 H, m), 2.37 (1 H, dd), 2.90 (1 H, dd), 3.92 - 4.06 (1 H, m), 4.52 (1 H, d), 6.71 (1 H, d), 6.87 (1 H, s), 7.58 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 309.

d) 4-((4-(1*H*-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-4-en-6-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Imidazol (0.464 g, 6.8 mmol) se disolvió en DCM (4 ml). La mezcla se enfrió en un baño helado y $SOCl_2$ (0.142 ml, 0.232 g, 1.95 mmol) se agregó. Después 30 min de agitar el compuesto del Ejemplo 107(c) (0.3 g, 0.97 mmol) en DCM (10 ml) se agregó. La mezcla se agitó a TA por 20 h. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ saturado y el pH se ajustó a 12 con 2 M NaOH. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.049 g (impuro). $[M+H]^+$ = 359.

e) 4-((4-(1*H*-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-4-en-6-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 107(d) (0.049 g), NaH (0.27 g, 0.68 mmol) y yodoetano (0.033 ml, 0.064 g, 0.41 mmol) y DMF (1 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). El producto crudo se purificó por HPLC preparativo. Rendimiento 0.012 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.62 - 0.74 (4 H, m), 1.26 (3 H, t), 1.43 - 1.50 (1 H, m), 2.04 - 2.12 (2 H, m), 2.21 - 2.30 (1 H, m), 3.40 - 3.58 (2 H, m), 4.70 (1 H, m), 5.72 - 5.74 (1 H, m), 6.83 (1 H, s), 6.85 (1 H, dd), 7.05 (1 H, s), 7.08 (1 H, d), 7.34 (1 H, s), 7.60 (1 H, dd). $[M+H]^+$ = 387.

Ejemplo 108.

4-((4-(1H-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-4-en-6-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 107(d) (0.120 g, 0.34 mmol), NaH (0.027 g, 0.68 mmol) y yodometano (0.031 ml, 0.071 g, 0.50 mmol) y DMF (4 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna y enantiómeros se separaron por HPLC quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA 20 mm × 250 mm 5 µm,

eluyente A: *n*-hexano + 0.2% DEA, solvente B: EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 10%, 20 ml/min) para obtener enantiómero 1 (rendimiento 0.017 g, tr 37 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.021 g, tr 47 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.60 - 0.67 (2 H, m), 0.67 - 0.74 (2 H, m), 1.45 - 1.52 (1 H, m), 1.93 - 2.04 (1 H, m), 2.04 - 2.12 (1 H, m), 2.18 - 2.27 (1 H, m), 3.01 (3 H, s), 4.81 (1 H, ddd), 5.72 (1 H, dd), 6.85 (1 H, t), 6.88 (1 H, dd), 7.04 - 7.07 (2 H, m), 7.36 (1 H, t), 7.59 - 7.63 (1 H, m). $[M+H]^+$ = 373.

Ejemplo 109.

4-(etil(3-(5-etil-1H-imidazol-1-il)ciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-(1,3-Dioxoisoindolin-2-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

En matraz secado al horno se cargó con 4-(etil(3-hidroxiciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.597 g, 2.0 mmol), THF (15 ml), ftalimida (0.383 g, 2.60 mmol) y trifenilfosfina (0.682 g, 2.60 mmol). El matraz se colocó en un baño helado y azodicarboxilato de diisopropilo (0.512 ml, 0.526 g, 2.60 mmol) se agregó. La mezcla se mantuvo a 0 °C por 1.5 h antes de que el baño enfriador se removiera. La mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron

y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 1.26 g (una mezcla de compuesto del título y hidrazina-1,2-dicarboxilato de diisopropilo). $[M+H]^+$ = 428.

b) 4-((3-Aminociclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El matraz se cargó con el compuesto del Ejemplo 109(a) (1.26 g), etanol (20 ml) y monohidrato de hidrazina (0.409 ml, 0.422 g, 8.4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 2 h y se enfrió a TA. Et_2O (30 ml) se agregó. El precipitado formado se filtró y la solución madre se concentró a sequedad. Et_2O (20 ml) se agregó. El precipitado formado se filtró y la solución madre se concentró. 4 M HCl en 1,4-dioxano (0.5 ml) se agregó. La sal de HCl se filtró y se lavó con Et_2O. La sal de HCl se liberó con solución 2 M de NaOH y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Rendimiento 0.415 g (3:2 mezcla de diastereómeros). $[M+H]^+$ = 298.

c) 4-(etil(3-(5-etil-1H-imidazol-1-il)ciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 109(b) (0.415 g, 1.40 mmol), propionaldehído (0.10 ml, 0.081 g, 1.40 mmol), isocianuro de tosilmetilo (0.550 g, 2.82 mmol) y DBU (0.50 ml, 0.509 g, 2.4 mmol) en DCM (4 ml). El producto crudo

se purificó por cromatografía de columna y los cuatro enantiómeros se separaron por HPLC quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA 20 mm × 250 mm 5 µm, solvente A: MTBE + 0.2% DEA, solvente B: EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 3%, 20 ml/min) para obtener enantiómero 1 (rendimiento 0.0255 g, tr 45 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.0218 g, tr 67 min) de *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3 H, t), 1.30 (3 H, t), 1.91 - 2.04 (2 H, m), 2.05 - 2.16 (1 H, m), 2.16 - 2.26 (1 H, m), 2.31 - 2.42 (1 H, m), 2.54 - 2.63 (3 H, m), 3.44 (2 H, q), 4.27 - 4.37 (1 H, m), 4.39 - 4.49 (1 H, m), 6.81 (1 H, m), 6.86 (1 H, dd), 7.00 (1 H, d), 7.59 (1 H, dd), 7.60 - 7.63 (1 H, m), $[M+H]^+$ = 378, y enantiómero 1 (rendimiento 0.0367 g, tr 36 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.0322 g, tr 52 min) de *trans*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (3 H, t), 1.31 (3 H, t), 1.82 - 1.95 (1 H, m), 2.00 - 2.11 (1 H, m), 2.22 (2 H, dd), 2.33 (1 H, m), 2.47 (1 H, m), 2.58 (2 H, m), 3.44 (2 H, q), 4.45 - 4.54 (1 H, m), 4.57 (1 H, m), 6.81 (1 H, m), 6.84 (1 H, dd), 6.98 (1 H, d), 7.55 - 7.60 (2 H, m), $[M+H]^+$ = 378.

Ejemplo 110.

4-((3-(1H-imidazol-1-il)-4,4-dimetilciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((4,4-dimetil-3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de 4,4-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (4.21 g, 30 mmol), 4-amino-2-trifluorometilbenzonitrilo (5.64 g, 30.3 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0.031 g, 0.2 mmol) en tolueno (45 ml) como en el Ejemplo 112(a). Rendimiento 9.25 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.04 (6 H, s), 1.79 (2 H, t), 2.58 (2 H, t), 5.55 (1 H, s), 7.57 - 7.65 (2 H, m), 8.01 - 8.07 (1 H, m), 9.41 (1 H, s).

b) 4-((3-Hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 110(a) (9.09 g, 29.5 mmol) y $NaBH_4$ (5.58 g, 148 mmol) en etanol (60 ml) como se describe en el Ejemplo 112(b). Rendimiento 8.7 g. $[M+H]^+$ = 313.

c) 4-((4,4-dimetil-3-oxociclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 110(b) (8.7 g, 27.9 mmol), complejo trióxido-piridina de sulfuro (5.76 g, 36.2 mmol) y trietilamina (19.4 ml, 14.1 g, 139 mmol) en DMSO (40 ml) como se describe en el Ejemplo 80(a). $[M+H]^+$ = 311.

d) 4-((3-(1H-imidazol-1-il)-4,4-dimetilciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 110(c)

(1.24 g, 4.0 mmol), imidazol (1.63 g, 24.0 mmol), $SOCl_2$ (0.53 ml, 0.86 g, 7.2 mmol) en DCM (20 ml) como en el Ejemplo 107(d). Rendimiento 1.19 g (impuro). $[M+H]^+$ = 361.

e) 4-((3-(1H-imidazol-1-il)-4,4-dimetilciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de compuesto impuro del Ejemplo 110(d) (0.5 g), NaH (0.111 g, 2.8 mmol), yodoetano (0.168 ml, 0.325 g, 2.08 mmol) y DMF (3 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). El producto crudo se purificó por HPLC preparativo. Rendimiento 0.018 g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (3 H, s), 1.16 (3 H, t), 1.19 (3 H, s), 1.74 - 1.82 (2 H, m), 1.86 - 1.96 (2 H, m), 3.28 - 3.45 (2 H, m), 4.46 - 4.52 (1 H, m), 5.58 (1 H, d), 6.77 (1 H, dd), 6.85 - 6.89 (1 H, m), 6.98 (1 H, d), 6.99 - 7.04 (1 H, m), 7.33 - 7.38 (1 H, m), 7.47 - 7.54 (1 H, m). $[M+H]^+$ = 389.

Ejemplo 111.

4-((3-(1H-imidazol-1-il)-4,4-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó de compuesto impuro del Ejemplo 110(d) (0.55 g), NaH (0.20 g, 5 mmol), yodoetano (0.2 ml, 0.456 g, 3.21 mmol) y DMF (4 ml) como se describe en el Ejemplo 72(d). El producto crudo se purificó por HPLC preparativo. Rendimiento 0.104 g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.03 (3 H, s), 1.27 (3 H, s), 1.82 - 1.86 (2 H, m), 1.86 -

1.93 (1 H, m), 1.93 - 2.00 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 4.63 - 4.69 (1 H, m), 5.63 (1 H, dd), 6.86 (1 H, dd), 6.95 (1 H, t), 7.03 (1 H, d), 7.10 (1 H, t), 7.44 (1 H, t), 7.61 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 375.

Ejemplo 112.

4-{[3-(1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](etil)amino}-2-clorobenzonitrilo

a) 2-cloro-4-(3-oxociclohex-1-enilamino)benzonitrilo

4-Amino-2-clorobenzonitrilo (7.50 g, 49.2 mmol), ciclohexano-1,3-diona (5.79 g, 51.6 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (1.74 g, 9.14 mmol) se hirvieron en tolueno (300 ml) por 1 h usando el aparato de Dean-Stark. La mezcla se dejó enfriar a TA. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con tolueno y se secó al vacío. El producto crudo (13.16 g) se recristalizó de agua (90 ml)/etanol (70 ml) para otorgar el producto del título. Rendimiento 10.45 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.91 (2H, m), 2.23 (2H, t), 2.53 (2H, t), 5.59 (1H, s), 7.28 (1H, dd), 7.40 (1H, d), 7.88 (1H, d), 9.28 (1H, s).

b) 2-cloro-4-(3-hidroxiciclohexilamino)benzonitrilo

Borohidruro de sodio (9.60 g, 254 mmol) se agregó en porciones a una solución del compuesto del Ejemplo 112(a) (10.44 g, 42.3 mmol) en 200 ml de EtOH seco a TA bajo N_2. La mezcla se agitó a TA por 6 h. Agua (40 ml) se agregó y etanol

se evaporó. Agua (150 ml) se agregó y la agitación se continuó durante la noche. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El producto (10.23 g) era una mezcla de diastereómeros (^{1}H RMN x:y 67:33) y se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 4-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)ciclohexilamino]-2-clorobenzonitrilo

Imidazol (8.33 g, 122 mmol) se agregó a una solución del compuesto del Ejemplo 112(b) (10.23 g, 40.8 mmol) en 210 ml de DCM a 0 °C, seguido por *tert*-butildimetilclorosilano (9.22 g, 61.2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 10 min y luego a TA por 5 h. Agua (80 ml) se agregó y las capas se separaron. Después de otra extracción con DCM las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo (16.29 g) era la mezcla de diastereómeros (^{1}H RMN 68:32).

d) 4-{[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)ciclohexil](etil)amino}-2-clorobenzonitrilo

Hidruro de sodio (55% dispersión en aceite mineral, 1.67 g, 38.4 mmol) se agregó en porciones a una solución del compuesto del Ejemplo 112(c) (7.00 g, 19.2 mmol) en 75 ml de DMF seco a 0 °C bajo a N_2. La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. Luego yoduro de amonio de tetrabutilo (0.71 g, 1.9 mmol)

se agregó. Yodoetano (7.48 g, 47.9 mmol) se agregó lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó por 30 min a 0 °C y por 2 h a TA. La mezcla se apagó con solución de NH_4Cl saturado (75 ml) y agua (50 ml). El producto se extrajo en tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron, se filtró y se evaporó. El producto crudo (7.80 g) era una mezcla de diastereómeros (^1H RMN 70:30).

e) 2-cloro-4-[etil(3-hidroxiciclohexil)amino]benzonitrilo

Cloruro de tionilo (9.79 g, 82 mmol) se agregó lentamente a una solución del compuesto del Ejemplo 112(d) (7.79 g, 19.8 mmol) en 100 ml de metanol seco a 0 °C bajo N_2. La solución se agitó a 0 °C por 15 min y a TA por 2 h. Los olventes se evaporaron. Acetato de etilo (80 ml) y solución de NaOH 1 M (140 ml) se agregaron. La fase de agua se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo (5.69 g) era una mezcla de diastereómeros (^1H RMN 68:32). The diastereómeros se purificaron y separaron por cromatografía instantánea on gel de sílice usando heptano-EtOAc como un gradiente eluyente (7:3 – 6:4). El mayor diastereómero: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.18 (3H, t), 1.42-1.96 (9H, m), 3.31 (2H, m), 4.16 (1H, m), 4.34 (1H, m), 6.63 (1H, dd), 6.74 (1H,

d), 7.38 (1H, d). El menor diastereómero: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (3H, t), 1.21-1.28 (1H, m), 1.38 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 1.86-1.94 (1H, m), 1.99-2.19 (1H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 3.34 (2H, q), 3.58-3.66 (1H, m), 3.69-3.79 (1H, m), 6.56 (1H, dd), 6.67 (1H, d), 7.39 (1H, d).

f) 2-cloro-4-[etil(3-oxociclohexil)amino]benzonitrilo

Peryodinano Dess-Martin (12.17 g, 28.7 mmol) se agregó en pequeñas porciones a una solución del compuesto del Ejemplo 112(e) (4.00 g, 14.4 mmol) en 220 ml de DCM seco a 0 °C a N_2. La mezcla se agitó a TA por 24 h. Una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (50 ml) y una solución saturada acuosa de $Na_2S_2O_3$ (50 ml) se agregaron y la agitación continuó por 15 min. El producto se extrajo en DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se trituró en isopropanol para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.66 (1H, m), 1.88 (1H, m), 2.04-2.19 (2H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 2.44-2.63 (3H, m), 3.39 (2H, m), 3.96 (1H, m), 6.59 (1H, dd), 6.71 (1H, d), 7.43 (1H, d).

g) 2-cloro-4-{etil[3-hidroxi-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohexil]amino}benzonitrilo

EtMgBr (3 M solución en éter dietílico, 1.78 ml, 5.3 mmol) se agregó a una solución de 4-yodo-1-tritilimidazol (2.06 g, 4.7 mmol) en 45 ml de DCM seco a TA a N_2. La

solución se agitó a TA por 2 h. Luego el compuesto del Ejemplo 112(f) (870 mg, 3.1 mmol) en DCM (10 ml) se agregó lentamente a TA. Después de agitar por 2 h a TA una solución acuosa saturada de NH_4Cl se agregó. El producto se extrajo en DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa.

h) 2-cloro-4-{etil[3-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)ciclohexil]amino}benzonitrilo

Ácido trifluoroacético (7 ml, 94 mmol) se agregó lentamente a una solución del compuesto del Ejemplo 112(g) (1.84 g, 3.1 mmol) en 15 ml de DCM seco a 0 °C bajo N_2. Después de agitar a TA por 1.5 h la mezcla se vertió en agua helada. La mezcla se volvió alcalina con una solución saturada de $NaHCO_3$. El producto se extrajo en DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando el CH_2Cl_2-MeOH como un gradiente eluyente (98:2-90:10) para dar el producto como una mezcla de diastereómeros (^1H RMN 90:10). El mayor diastereómero: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.16 (3H, t), 1.55 (1H, m), 1.68-2.03 (6H, m), 2.10 (1H, d), 3.30 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.63 (1H, dd), 6.73 (1H, d), 6.88 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.51 (1H, s).

i) 4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](etil)amino}-2-clorobenzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 112(h) (1.37 g, 4.0 mmol) se agregó lentamente a ácido sulfúrico concentrado (30 ml) a 0 °C. La temperatura luego se aumentó a TA, y la mezcla se agitó por 30 min. El pH luego se ajustó a 10-11 por adición de 5 M NaOH (enfriándose en un baño de hielo). El producto se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea on gel de sílice usando el CH_2Cl_2-MeOH como un gradiente eluyente (100:0 – 96:4) para dar el producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 1.82-1.94 (1H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 2.40-2.52 (3H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 3.40 (2H, m), 4.02-4.11 (1H, m), 6.35 (1H, amplia s), 6.63 (1H, dd), 6.76 (1H,d), 6.93 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.61 (1H, d).

Ejemplo 113.

4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](metil)amino}-2-clorobenzonitrilo

a) 4-{[3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)ciclohexil](metil)amino}-2-clorobenzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 112(c) (6.00 g, 16.4 mmol) en

75 ml de DMF seco se agregó lentamente a hidruro de sodio (55 % de dispersión en aceite mineral, lavado con pentano, 1.44 g, 32.9 mmol) en 25 ml de DMF seco a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. El yodometano (5.83 g, 41.1 mmol) se agregó lentamente a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C por 1 h y a TA por 3 h. La mezcla de reacción se apagó con una solución de NH_4Cl saturada. El producto se extrajo en tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, secaron, filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo (5.51 g) fue una mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 73:27).

b) 2-Cloro-4-[(3-hidroxiciclohexil)(metil)amino]benzonitrilo

El cloruro de tionilo (7.50 g, 63.0 mmol) se agregó lentamente a una solución del compuesto del Ejemplo 113(a) (5.51 g, 14.5 mmol) en 75 ml de metanol seco a 25 °C bajo N_2. La solución se agitó a TA por 18 h. Se evaporaron los solventes y el acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) se agregaron al residuo. Se ajustó el pH hasta 8-9 por una solución NaOH 1 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, secaron, filtraron y evaporaron. El producto crudo (3.83 g) fue una mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 70:30) y se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 2-Cloro-4-[metil(3-oxociclohexil)amino]benzonitrilo

Se agregó peryodinano Dess-Martin (solución al 15 %-p en DCM, 43.6 ml, 59.4 g, 21.0 mmol) gota a gota a una solución del compuesto del Ejemplo 113(b) (3.71 g, 14.0 mmol) en 150 ml de DCM seco a 4-5 °C bajo N_2. La solución se agitó a TA por 17 h. Luego una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (50 ml) se agregaron y se continuó agitando por 20 min. El producto se extrajo en DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y evaporan. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando CH_2Cl_2-acetona (96:4) como un eluyente. Rendimiento 2.58 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.64-1.80 (2H, m), 1.87-1.97 (2H, m), 2.14-2.25 (2H, m), 2.35 (1H, td), 2.73 (1H, t), 2.87 (3H, s), 4.28 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 7.60 (1H, d).

d) 2-Cloro-4-{[3-hidroxi-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohexil](metil)amino}benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(g) usando el compuesto del Ejemplo 113(c) como material de partida. El producto crudo fue una mezcla de diaestereómeros (LC-MS 76:24) y se usó como tal en la siguiente etapa.

e) 2-Cloro-4-{[3-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)ciclohexil](metil)amino}benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(h) usando el compuesto del Ejemplo 113(d) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando el CH_2Cl_2-MeOH como un eluyente de gradiente (100:0-90:10). El diaestereómero principal 1: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.53-1.66 (1H, m), 1.75 (1H, td), 1.80-1.92 (3H, m), 1.93-2.07 (3H, m), 2.83 (3H, s), 4.29 (1H, m), 6.68 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.59 (1H, s). El enantiómero del diaestereómero principal 1 y el diaestereómero menor 2 (780 mg, 80:20) se separaron por HPLC quiral preparativa (Columna Chiralpak IC 20 mm x 250 mm 5µm, A MTBE + 0.2 % DEA, B EtOH + 0.2 % DEA, isocrático B 5 %, flujo 20 ml/min, λ300 nm) hasta un rendimiento de 50.5 mg del diaestereómero 2 (tr 11.0 min), 198.8 mg del enantiómero 1 del diaestereómero 1 (tr 13.3 min) (y 181.2 mg del enantiómero 2 del diaestereómero 1 (tr 25.0 min). El diaestereómero menor: ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.48-1.57 (1H, m), 1.60-1.70 (3H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 2.91 (3H, s), 6.64 (1H, dd), 6.77 (1H, amplio s), 7.14 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.71 (1H, d).

f) 4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](metil)amino}-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(i) usando el compuesto del Ejemplo 113(e), mezcla de diaestereómeros,

como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando el CH_2Cl_2-MeOH como un eluyente de gradiente (100:0-90:10). El producto se trituró en acetato de etilo para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.85-1.92 (2H, m), 2.41-2.60 (4H, m), 2.91 (3H, s), 4.08 (1H, m), 6.37 (1H, amplio s), 6.66 (1H, dd), 6.78 (1H,d), 6.94 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.70 (1H, d).

Ejemplo 114.

4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](bencil)amino}-2-clorobenzonitrilo

a) 4-{[3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)ciclohexil](bencil)amino}-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(d) usando 4-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)ciclohexilamino]-2-clorobenzonitrilo y bromuro de bencilo como materiales de partida. El producto crudo (mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 70:30)) se usó como tal en la siguiente etapa.

b) 4-[Bencil(3-hidroxiciclohexil)amino]-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(e) usando el compuesto del Ejemplo 114(a) como material de partida. El producto se extrajo en acetato de etilo. El producto crudo se

purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando CH_2Cl_2 como un eluyente. El producto fue una mezcla de diaestereómeros (^1H RMN 67:33).

c) 4-[Bencil(3-oxociclohexil)amino]-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 113(c) usando el compuesto del Ejemplo 114(b) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando heptano-acetato de etilo (1:1) como un eluyente. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.60-1.74 (1H, m), 1.74-1.87 (1H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.43-2-53 (2H, m), 2.63-2.68 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.59 (2H, m), 6.57 (1H, dd), 6.73 (1H, d), 7.17 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.32.7.37 (2H, m), 7.38 (1H, d).

d) 2-Cloro-4-{[3-hidroxi-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohexil](bencil)amino}benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(g) usando el compuesto del Ejemplo 114(c) como material de partida. El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa.

e) 4-{Bencil[3-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)ciclohexil]amino}-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(h) usando el compuesto del Ejemplo 114(d) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando el CH_2Cl_2-MeOH como un eluyente de

gradiente (100:0-90:10). El producto fue una mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 87:13).

f) 4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](bencil)amino}-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(i) usando el compuesto del Ejemplo 114(e) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando el CH_2Cl_2-MeOH (95:5) como un eluyente. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.73-1.84 (1H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.34-2.50 (3H, m), 2.66-2.72 (1H, m), 4.21-4.29 (1H, m), 4.58 (2H, AB q), 6.31 (1H, amplio s), 6.58 (1H, dd), 6.77 (1H,d), 6.87 (1H, d), 7.18-7.21 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.31-7.36 (3H, m), 7.57 (1H, d).

Ejemplo 115.

4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](ciclopropilmetil)amino}-2-clorobenzonitrilo

a) 4-{[3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)ciclohexil](ciclopropilmetil)amino}-2-clorobenzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 112(c) (180 mg, 0.49 mmol) en 3 ml de DMF seco se agregó gota a gota al hidruro de sodio (55 % de dispersión en aceite mineral lavado con pentano, 43 mg, 0.99 mmol) en 1 ml de DMF seco a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. Luego el (bromometil)ciclopropano

(166 mg, 1.23 mmol) se agregó a 0 °C. La temperatura se elevó hasta TA, y la mezcla se mantuvo a TA durante la noche y luego a 50 °C por 4 h. La mezcla de reacción se apagó con agua con hielo. El producto se extrajo en tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, secaron, filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por CombiFlash usando heptano-EtOAc como un eluyente de gradiente (100:0-90:10). El producto fue una mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 74:26).

b) 2-Cloro-4-[(ciclopropilmetil)(3-hidroxiciclohexil)amino]benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(e) usando el compuesto del Ejemplo 115(a) como material de partida. El producto crudo fue una mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 74:26) y se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 2-Cloro-4-[(ciclopropilmetil)(3-oxociclohexil)amino]benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 113(c) usando el compuesto del Ejemplo 115(b) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando DCM-acetona como un eluyente de gradiente (100:0-98:2). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.64-0.70 (2H, m), 0.95 (1H, m), 1.60-1.73 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.44-2.66 (3H, m), 3.20 (2H,

m), 3.95 (1H, m), 6.70 (1H, dd), 6.84 (1H, d), 7.44 (1H, d).

d) 2-Cloro-4-{[3-hidroxi-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohexil](ciclopropilmetil)amino}benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(g) usando el compuesto del Ejemplo 115(c) como material de partida. El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa.

e) 2-Cloro-4-{(ciclopropilmetil)[3-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)ciclohexil]amino}benzonitrilo

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 112(h) usando el compuesto del Ejemplo 115(d) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando el DCM-MeOH como un eluyente de gradiente (100:0-98:2). El producto fue una mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 85:15).

f) 4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](ciclopropilmetil)amino}-2-clorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 112(i) usando el compuesto del Ejemplo 115(e) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando el DCM-MeOH como un eluyente de gradiente (100:0-95:5). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.29 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 0.99 (1H, m), 1.76-1.88 (1H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.38-2.52 (3H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 3.21 (2H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 6.32 (1H, br s), 6.74 (1H,

dd), 6.88 (1H,d), 6.94 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.60 (1H, s).

Ejemplo 116.

4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](propil)amino}-2-clorobenzonitrilo

a) 4-{[3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)ciclohexil](propil)amino}-2-cloro-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(d) usando el compuesto del Ejemplo 112(c) y 1-yodopropano como materiales de partida. La mezcla se agitó a TA por 48 h. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: 5-10 % EtOAc/heptano) para obtener el producto como una mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 71:29).

b) 2-Cloro-4-[(3-hidroxiciclohexil)(propil)amino]benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(e) usando el compuesto del Ejemplo 116(a) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: 10-30 % EtOAc/heptano) para obtener el producto como una mezcla de diaestereómeros. El diaestereómero principal: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.94 (3H, t), 1.41-1.96 (11H, m), 3.02-3.19 (2H, m), 4.15 (1H, m), 4.34 (1H, m), 6.60 (1H, dd), 6.71 (1H, d), 7.38 (1H, d). El

diaestereómero menor: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.95 (3H, t), 1.18-1.96 (9H, m), 2.04 (1H, m), 2.13 (1H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.74 (1H, m), 6.53 (1H, dd), 6.64 (1H, d), 7.39 (1H, d).

c) 2-Cloro-4-[(3-oxociclohexil)(propil)amino]benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 113(c) usando el compuesto del Ejemplo 116(b) como material de partida. El producto crudo se volvió a cristalizar en 2-propanol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0.92 (3H, t), 1.50 (2H, m), 1.69 (1H, m), 1.77-1.98 (3H, m), 2.21 (2H, m), 2.38 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 4.21-4.29 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.60 (1H, d).

d) 2-Cloro-4-{[3-hidroxi-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohexil](propil)amino}benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(g) usando el compuesto del Ejemplo 116(c) como material de partida. El producto se extrajo en EtOAc y se usó como tal en la siguiente etapa.

e) 2-Cloro-4-{[3-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)ciclohexil](propil)amino}benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(h) usando el compuesto del Ejemplo 116(d) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en

gel de sílice (eluyente: 0-5 % MeOH/DCM para dar el producto puro como una mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 89:11). El diaestereómero principal: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.93 (3H, t), 1.47-1.64 (3H, m), 1.70-2.10 (7H, m), 3.13 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.62 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 6.91 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.58 (1H, s).

f) 4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](propil)amino}-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(i) usando el compuesto del Ejemplo 116(e) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: 0-5 % MeOH/DCM). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.97 (3H, t), 1.65 (2H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 1.93-2.00 (1H, m), 2.37-2.50 (3H, m), 2.54-2.63 (1H, m), 3.22 (2H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 6.35 (1H, br s), 6.60 (1H, dd), 6.73 (1H, d), 6.93 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.61 (1H, s).

Ejemplo 117.

4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](etil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(3-Oxociclohex-1-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El 4-Amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (20.00 g, 107 mmol), ciclohexan-1,3-diona (13.25 g, 118 mmol) y sal de piridina del ácido p-toluensulfónico (1.35 g, 5.37 mmol) se

hirvieron en tolueno (400 ml) por 2 h usando el aparato Dean-Stark. Entonces, la mezcla se enfrió hasta TA. El precipitado se recolectó por filtración, lavado con tolueno y secado. Rendimiento 30 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.93 (2H, m), 2.25 (2H, t), 2.55 (2H, t), 5.65 (1H, s), 7.59-7.62 (2H, m), 8.06 (1H, d), 9.44 (1H, s).

b) 4-(3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo PR-517A II

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(b) usando el compuesto del Ejemplo 117(a) como material de partida. El producto fue una mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 61:39). Rendimiento 98 %.

c) 4-[3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)ciclohexilamino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(c) usando el compuesto del Ejemplo 117(b) como material de partida. El producto crudo (mezcla de diaestereómeros ^{1}H RMN 67:33) se trituró en heptano. El precipitado fue el isómero principal. El diaestereómero principal: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.92 (9H, s), 1.19 (1H, m), 1.28 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.57-1.70 (2H, m), 1.86 (1H, m), 2.03 (2H, m), 3.81 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.22 (1H, m), 6.65 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 7.52 (1H, d).

d) 4-{[3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)ciclohexil](etil)amino}-2-(trifluoro-metil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(d) usando el compuesto del Ejemplo 117(c) como material de partida. El producto crudo fue una mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 68:32) y se usó como tal en la siguiente etapa.

e) 4-[Etil(3-hidroxiciclohexil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(e) usando el compuesto del Ejemplo 117(d) como material de partida. El producto crudo fue una mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 66:34). Los diaestereómeros se purificaron y separaron por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: 30-40 % EtOAc/heptano). El diaestereómero principal: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (3H, t), 1.43-1.59 (3H, m), 1.64 (1H, m), 1.69-1.76 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.90 (3H, m), 3.36 (2H, m), 4.23 (1H, m), 4.35 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.54 (1H, d).

f) 4-[Etil(3-oxociclohexil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(f) usando el compuesto del Ejemplo 117(e) como material de partida. El producto crudo se trituró en isopropanol para dar el

compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.13 (3H, t), 1.65-1.79 (1H, m), 1.80-1.89 (1H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.75 (1H, m), 3.50 (2H, m), 4.37 (1H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.78 (1H, d).

g) 4-{Etil[3-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)ciclohexil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A una solución agitada de 4-yodo-1-tritilimidazol (2.1 g, 4.81 mmol) en DCM seco (50 ml) se agregó EtMgBr (solución 3 M en dietiléter, 1.82 ml). La mezcla se agitó a TA por 2 h. El compuesto del Ejemplo 117(f) **(**1.0 g, 3.22 mmol) en DCM seco (10 ml) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La reacción se apagó por solución de NH_4Cl acuosa saturada y se extrae con EtOAc, lavado con salmuera, secado, filtrado y concentrado. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando CH_3OH: DCM (2 %) como el eluyente para dar sólido blanco, rendimiento: 1.1 g MS: *m/z* 621 [M+H]. La mezcla se disolvió al THF (20 ml) y agua (2 ml), y 20 ml de ácido fórmico se agregó. La mezcla se agitó a 65 °C por 4 h. El solvente se removió *in vacuo*. El crudo se hizo básico por solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada y se extrae con EtOAc, lavado con salmuera, secado, filtrado y concentrado bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando CH_3OH: DCM (4 %) como el

eluyente para dar el diaestereómero 1 como sólido blanco. Rendimiento 150 mg. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 12.25 (bs, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.23 (m_c, 1H), 3.41-3.48 (m, 2H), 1.53-1.94 (m, 8H), 1.17 (bt, 3H). *m/z* 379 [M+H].

h) 4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](etil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Al compuesto del Ejemplo 117(g) (900 mg, 2.38 mmol) se agregó H_2SO_4 concentrado (10 ml) a 0 °C y se agita por 15 min seguido por agitación a TA por 30 min. La mezcla se hizo básica con solución NaOH 5 N y se extrae con EtOAc, lavado con salmuera, secado, filtrado y concentrado. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando CH_3OH: DCM (3 %) como el eluyente para dar 560 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6): δ 11.93 (bs, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (bs, 1H), 6.23 (bs, 1H) 4.20 (m_c, 1H), 3.43-3.56 (m, 2H), 2.29-2.42 (m, 4H), 1.84-1.90 (m, 2H), 1.15 (t, 3H); MS: *m/z* 361 [M+H].

Ejemplo 118.

4-{Etil[3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-{Etil[3-hidroxi-3-(5-metil-1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohexil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-

{etil[3-hidroxi-3-(4-metil-1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohexil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Los compuestos del título se prepararon como en el Ejemplo 112(g) usando la mezcla de 4-yodo-5-metil-1-tritil-1H-imidazol y 5-yodo-4-metil-1-tritil-1H-imidazol (preparada de acuerdo a WO 2008/86131) y el compuesto del Ejemplo 117(f) como materiales de partida. La mezcla se agitó por 22 h. La mezcla de productos se usó como tal en la siguiente etapa.

b) 4-{Etil[3-hidroxi-3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)ciclohexil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(h) usando la mezcla del Ejemplo 118(a) como material de partida. La mezcla se agitó a TA durante la noche. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: 0-10 % MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. El diaestereómero principal: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.20 (3H, t), 1.68 (1H, m), 1.74-2.03 (6H, m), 2.09 (1H, m), 2.35 (3H, s), 3.48 (2H, m), 4.36 (1H, m), 7.05 (1H, dd), 7.12 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.63 (1H, d).

c) 4-{Etil[3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(i) usando el compuesto del Ejemplo 118(b) como material de partida. El

producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílice (eluyente: 0-2 % MeOH/DCM) para obtener el producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 1.81-2.00 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.39-2.58 (3H, m), 2.75 (1H, m), 3.42 (2H, m), 4.08 (1H, m), 5.89 (1H, br s), 6.81 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.50 (1H, d).

Ejemplo 119.

4-{Etil[3-(1-etil-5-metil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 1-Etil-4-yodo-5-metil-1H-imidazol y 1-etil-5-yodo-4-metil-1H-imidazol

El yodoetano (4.72 g, 30.3 mmol) se agregó a la mezcla de 4-yodo-5-metil-1H-imidazol (4.50 g, 21.63 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (237 mg, 0.74 mmol), 70 ml de tolueno y 25 ml de NaOH al 50 % a 55 °C. La mezcla se agitó a 55-74 °C por 3 h. Se agregó entonces agua y los productos se extrajeron en tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, secaron y evaporaron. Rendimiento 5.07 g. El producto crudo fue la mezcla de 1-etil-4-yodo-5-metil-1H-imidazol y 1-etil-5-yodo-4-metil-1H-imidazol (relación 56:44). Los isómeros se separaron por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: heptano-EtOAc 6:4). El isómero principal 1-etil-4-yodo-5-metil-1H-imidazol se confirmó por técnicas de RMN (^{1}H RMN, ^{13}CPD, HSQC y HMBC). 1-

Etil-4-yodo-5-metil-1H-imidazol: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.39 (3H, t), 2.21 (3H, s), 3.92 (2H, q), 7.42 (1H, s). 1-Etil-5-yodo-4-metil-1H-imidazol: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.40 (3H, t), 2.23 (3H, s), 3.91 (2H, q), 7.61 (1H, s).

b) 4-{Etil[3-(1-etil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-3-hidroxiciclohexil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(g) usando 1-etil-4-yodo-5-metil-1H-imidazol (Ejemplo 119(a)) y el compuesto del Ejemplo 117(f) como materiales de partida. La mezcla se agitó durante la noche. El producto se extrajo en EtOAc y se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: 0-1 % MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros (^{1} H RMN x:y 84:16). El diaestereómero principal: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.55-1.67 (2H, m), 1.78-2.04 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.92 (1H, s), 3.39 (2H, m), 3.86 (2H, q), 4.34 (1H, m), 6.89 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.54 (1H, d).

c) 4-{Etil[3-(1-etil-5-metil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 112(i) usando el compuesto del Ejemplo 119(b) como material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando DCM como un eluyente y

luego por la HPLC preparativa para obtener el producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.82-1.98 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.41-2.48 (2H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.81 (1H, m), 3.44 (2H, m), 3.89 (2H, q), 4.10 (1H, m), 5.85 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.55 (1H, d).

Ejemplo 120.

4-{Etil[3-(1-etil-4-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-{Etil[3-(1-etil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-3-hidroxiciclohexil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 119(b) usando 1-etil-5-yodo-4-metil-1H-imidazol (Ejemplo 119(a)) y el compuesto del Ejemplo 117(f) como materiales de partida. El producto crudo (mezcla de diaestereómeros) se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando DCM como un eluyente.

b) 4-{Etil[3-(1-etil-4-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(i) usando el compuesto del Ejemplo 120(a) como un material de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando DCM-MeOH (95:5) como un eluyente. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.85-1.97

(1H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.30-2.52 (4H, m), 3.43 (2H, m), 3.84 (2H, q), 4.04-4.13 (1H, m), 5.79 (1H, br s), 6.83 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.59 (1H, d).

Ejemplo 121.

4-{Etil[3-(2-metil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-{Etil[3-hidroxi-3-(2-metil-1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohexil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(g) usando 4-yodo-2-metil-1-tritil-1H-imidazol (preparado como en Sebhat I. K. et al., ACS Medicinal Chemistry Letters 2(1), 43, 2011) y el compuesto del Ejemplo 117(f) como materiales de partida. El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa.

b) 4-{Etil[3-hidroxi-3-(2-metil-1H-imidazol-4-il)ciclohexil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(h) usando el compuesto del Ejemplo 121(a) como un material de partida por agitación a TA durante 27 h. El producto crudo se agitó en DCM/MeOH y se filtra. El filtrado se evaporó para proporcionar el producto crudo el cual se purificó por CombiFlash (eluyente: 5-20 % MeOH/DCM) para obtener el producto del título como una mezcla de diaestereómeros (^{1}H RMN 87:13). El diaestereómero principal: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.19 (3H, t), 1.59 (1H, m), 1.67-2.04 (6H, m), 2.09

(1H, m), 2.41 (3H, s), 3.37 (2H, m), 4.32 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.89 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.52 (1H, d).

c) 4-{Etil[3-(2-metil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(i) usando el compuesto del Ejemplo 121(b) como un material de partida. El producto crudo se purificó por CombiFlash (columna de sílice, eluyente: 1º 5-10 % MeOH/DCM y 2º 40 % acetona/DCM) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 1.82-2.01 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.38-2.50 (3H, m), 2.57 (1H, m), 3.44 (2H, m), 4.06-4.15 (1H, m), 6.32 (1H, br s), 6.77 (1H, s), 6.84 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.56 (1H, d).

Ejemplo 122.

4-(Etil{3-[1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-4-il]ciclohex-3-enil}amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 1-[2-(Benciloxi)etil]-4-yodo-1H-imidazol y 1-[2-(Benciloxi)etil]-5-yodo-1H-imidazol

El bencil 2-bromoetil éter (11.53 g, 53.6 mmol) se agregó a la mezcla de 4-yodo-1H-imidazol (10.00 g, 51.6 mmol), TBABr (565 mg, 1.75 mmol), 150 ml de tolueno y 50 ml de NaOH al 50 % a 90 ºC. La mezcla se calentó a 90 ºC por 3 h y luego se enfría hasta TA. Se agregó agua (500 ml) y los productos se extrajeron en tolueno. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua, secaron y evaporaron. El residuo (rendimiento 16.19 g) fue una mezcla de isómeros (^{1}H RMN: relación 71:29) los cuales se purificaron y separaron por cromatografía de fase inversa para obtener 1-[2-(Benciloxi)etil]-4-yodo-1H-imidazol (rendimiento 9.00 g), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3.67 (2H, t), 4.09 (2H, t), 4.50 (2H, s), 7.05 (1H, d), 7.22-7.25 (2H, m), 7.28-7.38 (3H, m), 7.43 (1H, d), y 1-[2-(Benciloxi)etil]-5-yodo-1H-imidazol (rendimiento 3.20 g), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3.70 (2H, t), 4.12 (2H, t), 4.48 (2H, s), 7.13 (1H, d), 7.22-7.25 (2H, m), 7.27-7.36 (3H, m), 7.74 (1H, d).

b) 4-[(3-{1-[2-(Benciloxi)etil]-1H-imidazol-4-il}-3-hidroxiciclohexil)(etil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(g) usando 1-[2-(Benciloxi)etil]-4-yodo-1H-imidazol (Ejemplo 122(a)) y el compuesto del Ejemplo 117(f) como materiales de partida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: 0-1 % MeOH/DCM).

c) sulfato ácido de 2-[4-(5-{[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](etil)amino}ciclohex-1-enil)-1H-imidazol-1-il]etilo

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 112(i) usando el compuesto del Ejemplo 122(b) como un material de partida. El producto crudo se puificó primero por

cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: 0-10 % MeOH/DCM). Entonces, el producto se disolvió en metanol, la solución se filtró y el filtrado se hizo alcalino al agregar NaOH 1 M. El compuesto del título (LC-MS FW 484) se extrajo en acetato de etilo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.17 (3H, t), 1.79-1.91 (2H, m), 2.26-2.5 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.94 (2H, t), 4.09 (2H, t), 4.20 (1H, m), 6.26 (1H, m), 7.09-7.14 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.76 (1H, d).

d) 4-(Etil{3-[1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-4-il]ciclohex-3-enil}amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 122(c) (140 mg, 0.289 mmol) en la mezcla de 1.5 ml de etanol y 6 ml de 10 % HCl se hirvió por 1.5 h. Entonces, la solución enfriada se hizo alcalina con NaOH 5 M. El producto se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, secaron y evaporaron. El residuo se purificó primero por cromatografía instantánea en gel de sílice usando CH_2Cl_2-MeOH (98:2) como un eluyente y luego por HPLC preparativa. Rendimiento 28.4 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (3H, t), 1.83-2.02 (2H, m), 2.40-2.52 (3H, m), 2.60 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.90 (2H, t), 4.05 (2H, t), 4.07-4.16 (1H, m), 6.44 (1H, br s), 6.85 (1H, dd), 6.88 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.57 (1H, d).

Ejemplo 123.

4-(Etil{3-[1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-5-il]ciclohex-3-enil}amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-[(3-{1-[2-(Benciloxi)etil]-1H-imidazol-5-il}-3-hidroxiciclohexil)(etil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(g) usando 1-[2-(Benciloxi)etil]-5-yodo-1H-imidazol (Ejemplo 122(a)) y el compuesto del Ejemplo 117(f). La mezcla se agitó durante la noche. El compuesto del título se obtuvo como mezcla de diaestereómeros (LC-MS 80:20). El producto crudo se purificó primero por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: 0-2 % MeOH/DCM) y luego por trituración en dietil éter a TA.

b) sulfato ácido de 2-[5-(5-{[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](etil)amino}ciclohex-1-enil)-1H-imidazol-1-il]etil

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(g) usando el compuesto del Ejemplo 123(a) como un material de partida y acetato de etilo como un solvente de extracción. El producto crudo (LC-MS FW 484) se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: 0-20 % MeOH/DCM).

c) 4-(Etil{3-[1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-5-il]ciclohex-3-enil}amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 122(d) usando el compuesto del Ejemplo 123(b) como un material de partida.

El compuesto del título se purificó primero por cromatografía instantánea (eluyente: 0-5 % MeOH/DCM) y luego por HPLC preparativa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.81-1.92 (1H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 2.35-2.53 (4H, m), 3.12 (1H, br s), 3.42 (2H, m), 3.88 (2H, t), 4.01-4.12 (3H, m), 5.86 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.84 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.57 (1H, d).

Ejemplo 124.

4-(Etil{3-[1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-5-il]ciclopent-3-enil}amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-[(3-{1-[2-(Benciloxi)etil]-1H-imidazol-5-il}-3-hidroxiciclopentil)(etil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(g) usando 1-[2-(Benciloxi)etil]-5-yodo-1H-imidazol del Ejemplo 122(a) y el compuesto del Ejemplo 150(d) y agitando la mezcla durante la noche. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando DCM-MeOH (98:2) como un eluyente. El producto del título fue una mezcla de diaestereómeros (2:1).

b) 4-(Etil{3-[1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-5-il]ciclopent-3-enil}amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 112(i) usando el compuesto del Ejemplo 124(a) como un material de partida. El producto se purificó primero por

cromatografía instantánea (eluyente: 0-10 % MeOH/DCM) y luego por HPLC preparativa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 2.70 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.96 (2H, t), 4.22 (2H, t), 4.64 (1H, m), 5.88 (1H, m), 6.79 (1H, dd), 6.92 (1H, s), 6.96 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.57 (1H, d).

Ejemplo 125.

2-Cloro-4-(etil{3-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il]ciclohex-3-enil}amino)benzonitrilo

Un tubo de reacción para horno de microondas se cargó con el compuesto del Ejemplo 112 (50 mg, 0.153 mmol), itrio(III)nitrato hexahidrato (1.6 mg, 0.00428 mmol), THF (1.7 ml) y 2,2-dimetiloxirano (0.137 ml, 110 mg, 1.53 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C por 20 min en un horno de microondas. El solvente se evaporó, y EtOAc se agregó al residuo. Entonces la solución se lavó con agua y se seca sobre Na_2SO_4. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purificó primero por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: 0-20 % MeOH/DCM) y luego por HPLC preparativa para obtener el producto del título (rendimiento 11 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (6H, s), 1.25 (3H, t), 1.80-2.00 (2H, m), 2.36-2.52 (3H, m), 2.56 (1H, m), 2.87 (1h, br s), 3.39 (2H, m), 3.84 (2H, s), 4.05 (1H, m), 6.43 (1H, m), 6.63 (1H, dd), 6.75 (1H,d), 6.87 (1H, s), 7.41 (1H,

d), 7.55 (1H, s).

Ejemplo 126.

4-{Etil[3-(1-etil-2-metil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El yodoetano (0.125 ml, 243 mg, 1.56 mmol) se agregó a la mezcla del compuesto del Ejemplo 121 (417 mg, 1.11 mmol), TBABr (12.2 mg, 0.038 mmol), 6.5 ml de tolueno y 2.5 ml de NaOH al 50 % en agua a 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C por 3 h. Se agregó entonces agua y el producto se extrajo en tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, secaron y evaporaron para proporcionar el producto crudo el cual se purificó primero por cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc como un eluyente y luego por HPLC preparativa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 1.36 (3H, t), 1.82-2.01 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.38-2.50 (3H, m), 2.51-2.60 (1H, m), 3.44 (2H, m), 3.84 (2H, q), 4.10 (1H, m), 6.39 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.84 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.56 (1H, d).

Ejemplo 127.

4-{Etil[3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)ciclopent-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-{Etil[3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 150 (328 mg, 0.947 mmol) en 2

ml de DMF seco se agregó a hidruro de sodio (55 % de dispesión en aceite mineral lavando con pentano, 83 mg, 1.89 mmol) en 1 ml de DMF seco a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. El yodoetano (0.098 ml, 192 mg, 1.23 mmol) se agregó entonces. La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min y entonces a TA por 1.5 h. La mezcla se vacío en la solución de NH_4Cl acuosa saturada enfriada en hielo (4 ml). Se agregó agua (3 ml) y el producto se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, secaron, se filtraron y evaporaron para proporcionar 1,4- y 1,5-isómeros (70:30) los cuales se purificaron y separaron primero por cromatografía instantánea y luego por HPLC preparativa. 1,4-isómero: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.47 (3H, t), 2.59-2.77 (2H, m), 2.93 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.98 (2H, q), 4.69 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.56 (1H, d). 1,5-isómero: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.49 (3H, t), 2.66-2.77 (1H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.46 (2H, q), 4.13 (2H, q), 4.67 (1H, m), 5.89 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.02 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.58 (1H, d).

Ejemplo 128.

4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](2-hidroxietil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 2-(Trifluorometil)-4-[3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-enilamino]benzonitrilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 80 (1.34 g, 4.03 mmol) en DMF seco (15 ml) se agregó trietilamina (0.843 ml, 612 mg, 6.05 mmol), seguido por cloruro de trifenilmetilo (1.24 g, 4.44 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. Entonces, la mezcla se vacío en 60 ml de agua y se agita por 2 h. El precipitado se filtró y se seca al vacío. La cristalización en EtOAc-heptano proporciona el compuesto del título. Rendimiento 2.29 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.67-1.80 (1H, m), 1.89-2.01 (1H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.27-2.40 (2H, m), 2.71 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.64 (1H, d), 6.48 (1H, m), 6.67 (1H, dd), 6.70 (1H, s), 6.83 (1H, d), 7.09-7.18 (6H, m), 7.26-7.37 (9H, m), 7.41 (1H, d), 7.52 (1H, d).

b) 4-{[2-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil][3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El hidruro de sodio (55 % de dispesión en aceite mineral, 346 mg, 7.94 mmol) se agregó en porciones a una solución del compuesto del Ejemplo 128(a) (2.28 g, 3.97 mmol) en 20 ml de DMF seco a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó por 30 min. Se agregó yoduro de tetrabutil amonio (220 mg, 0.60 mmol), seguido por 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-piran (0.90 ml, 1.24 g, 5.95 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 7

h y a TA durante la noche. La mezcla se apagó con solución de NH_4Cl acuosa saturada. El producto se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, secaron, se filtraron y evaporaron. El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 4-{(2-Hidroxietil)[3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

HCl al 20 % en etanol (12 ml) se agregó a una solución del compuesto del Ejemplo 128(b) en etanol (60 ml). La solución se agitó a TA por 1.5 h. El etanol se evaporó y se agregó agua al residuo. La solución se hizo alcalina (pH 9) con solución de NaOH acuosa. El producto se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua, secaron y concentraron. El producto se purificó primero por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: 0-4 % MeOH/DCM) y luego por HPLC preparativa. Rendimiento 0.16 g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.78-1.96 (2H, m), 2.12 (1H, t), 2.37-2.55 (4H, m), 3.53 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.04-4.13 (1H, m), 6.39 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.92 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.10-7.17 (6H, m), 7.29-7.37 (9H, m), 7.40 (1H, d), 7.56 (1H, d).

d) 4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](2-hidroxietil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 112(h) usando

el compuesto del Ejemplo 128(c) como un material de partida. El producto se purificó primero por cromatografía instantánea (eluyente: 1-5 % MeOH/DCM) y luego por HPLC preparativa. Rendimiento 3.0 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.84-2.00 (2H, m), 2.42-2.69 (4H, m), 3.54 (2H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 4.14 (1H, m), 6.46 (1H, br s), 6.93 (1H, s), 6.97 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.61 (1H, d).

Ejemplo 129.

4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](alil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-{Alil[3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-enil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 128(b) usando el compuesto del Ejemplo 128(a) y bromuro de alilo como materiales de partida y agitando la mezcla de reacción a TA por 4.5 h. El producto se extrajo en EtOAc. El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa.

b) 4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)ciclohex-3-enil](alil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 112(h) usando el compuesto del Ejemplo 129(a) como un material de partida. El producto se purificó primero por cromatografía instantánea (eluyente: 1-5 % MeOH/DCM) y luego por HPLC preparativa. Rendimiento 2.7 mg. ^{1}H RMN (400 MHz,

$CDCl_3$): 1.85 (1H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.41-2.53 (3H, m), 2.64 (1H, m), 3.92-4.10 (2H, m), 4.14-4.26 (1H, m), 5.19-5.28 (2H, m), 5.87 (1H, m), 6.50 (1H, br s), 6.87 (1H, dd), 6.91 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.62 (1H, s), 9.10 (1H, br s).

Ejemplo 130.

4-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 96(f) (2.50 g, 6.94 mmol) en 15 ml de DMF seco, hidruro de sodio (60 % de dispesión en aceite mineral, 555 mg, 13.87 mmol) en 11 ml de DMF seco y yodometano (0.71 ml, 1.62 g, 10.41 mmol). El producto crudo (2.48 g) se volvió a cristalizar en EtOAc-heptano (4 ml:1 ml) para proporcionar el producto del título. Rendimiento 1.60 g, 62 %. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.98 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.78 (2H, m), 2.51-2.60 (1H, m), 2.64-2.73 (1H, m), 2.98 (3H, s), 4.55 (1H, d), 5.63 (1H, m), 6.94 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.77 (1H, s). Los enantiómeros de la mezcla racémica (1.50 g) se separaron por HPLC quiral preparativa (Columna Chiralpak IA 20 mm x 250 mm 5 um, A MTBE + 0.1 % DEA, B IPA + 0.1 % DEA, isocrático B 10 %, flujo 15 ml/min, 300 nm) para proporcionar 523.7 mg de enantiómero 1 (tr 11.4 min) y 497.2 mg de enantiómero 2 (tr 15.9 min).

Ejemplo 131.

N-[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil]-N-metil-4-nitro-3-(trifluorometil)anilina

a) N-(3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)-4-nitro-3-(trifluorometil)anilina

Un matraz de reacción se cargó con 3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enamina del Ejemplo 96(e) (650 mg, 3.40 mmol), 7 ml de DMSO seco, 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometil)beceno (725 mg, 3.47 mmol) y DIPEA (1.50 ml, 1.11 g, 8.60 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C por 1h 45 min. La mezcla se enfrió hasta TA y se agregó agua. El producto se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, secaron y evaporaron. El residuo (1.2 g) se trituró en DCM en ebullición (5 ml). El precipitado se filtró y se seca bajo vacío para proporcionar el producto del título. Rendimiento 514 mg, 40 %. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.13 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.73-1.85 (2H, m), 2.50-2.64 (2H, m), 4.03-4.08 (1H, m), 4.58 (1H, d), 5.63-5.65 (1H, m), 6.76 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.10 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.70 (1H, m), 8.03 (1H, d).

b) N-[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil]-N-metil-4-nitro-3-(trifluorometil)anilina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 130 usando el compuesto del Ejemplo 131(a) como un material de partida. El

producto se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: 0-1 % MeOH/DCM) para proporcionar el producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.73-1.86 (2H, m), 2.51-2.62 (1H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 3.02 (3H, s), 4.59 (1H, m), 5.64 (1H, m), 6.91 (1H, dd), 7.10-7.22 (3H, m), 7.78 (1H, s), 8.07 (1H, d).

Ejemplo 132.

2-Cloro-4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-6-fluorobenzonitrilo

a) 2-Cloro-6-fluoro-4-((3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)benzonitrilo

Una mezcla de 1,3-ciclopentandiona (3.53 g, 31.5 mmol), 4-amino-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (5.12 g, 30 mmol) y TsOH (0.285 g, 1.5 mmol) en tolueno (90 ml) se puso a reflujo en un aparato Dean-Stark hasta que no se separa más agua. La mezcla se enfrió hasta TA y el producto sólido se recolectó. El sólido se lavó con NaOH 0.5 M, etanol enfriado en hielo y éter, y se seca in vacuo para proporcionar 7.36 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 2.04 (2H, m), 2.39 (2H, t), 2.60 (2H, t), 5.78 (1H, s), 7.15 (1H, dd), 7.26 (1H, m).

b) 2-Cloro-6-fluoro-4-((3-hidroxiciclohexil)amino)benzonitrilo

El borohidruro de sodio (5.15 g, 136 mmol) se agregó en

etapas a una mezcla enfriada del compuesto del Ejemplo 132(a) (6.0 g, 22.67 mmol) y etanol (125 ml). Después de 3.5 h de agitar a TA la reacción se apagó con agua. La mezcla se agitó lentamente a TA durante la noche después de lo cual se filtró. El producto sólido se lavó con agua y se seca in vacuo para proporcionar 6.0 g del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros (relación 65:35 por RMN). LC-MS: m/z= 269.08 $(M+1)^+$.

c) 4-((3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)amino)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo

El *tert*-butildimetilclorosilano (3.70 g, 24.56 mmol) se agregó en etapas a una mezcla del compuesto del Ejemplo 132(b) (6.0 g, 22.33 mmol) e imidazol (2.28 g, 33.5 mmol) en DMF (25 ml). Después de 5 h de agitar a TA la reacción se apagó con la adición de NH_4Cl saturado y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 M, $NaHCO_3$ saturado, y salmuera, se secan, se filtran y evaporan para proporcionar 8.4 g del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. El producto se usó en la siguiente etapa como tal. LC-MS: *m/z*= 383.21 $(M+1)^+$.

d) 4-((3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)(etil)amino)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo

El hidruro de sodio (0.80 g, 20.0 mmol; 60% de dispesión en aceite mineral) se lavó con pentano bajo N_2. Se agregó DMF seco (15 ml) y la suspensión se enfrió hasta 0-5 °C. Una solución del compuesto del Ejemplo 132(c) (4.5 g, 11.75 mmol) en DMF seco (40 ml) se agregó posteriormente y la mezcla se agitó a 0-5 °C por 30 min. Entonces, el yodoetano (2.0 ml, 25.01 mmol) se agregó y la mezcla se permitió entibiar hasta TA y se agita durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y $NaHCO_3$ acuosa saturada y se extrae con TBME. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, secaron, se filtraron y evaporaron para proporcionar 4.9 g del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. El producto se usó como tal en la siguiente etapa. LC-MS: *m/z*= 411.24 $(M+1)^+$.

e) 2-Cloro-4-(etil(3-hidroxiciclohexil)amino)-6-fluorobenzonitrilo

El cloruro de tionilo (5.15 g, 136 mmol) se agregó en etapas a una mezcla enfriada del compuesto del Ejemplo 132(d) (4.4 g, 9.63 mmol) y metanol (50 ml). Después de 3.5 h agitando a TA la reacción se concentró. Se agregaron agua y acetato de etilo y el pH se ajustó hasta 10 con NaOH 2 M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se seca, se filtra y se evapora para proporcionar 2.77 g del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. El producto se usó

como tal en la siguiente etapa. LC-MS: *m/z*= 297.32 $(M+1)^+$.

f) 2-Cloro-4-(etil(3-oxociclohexil)amino)-6-fluorobenzonitrilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 132(e) (2.77 g, 9.34 mmol) en DCM seco (40 ml) se trató con peryodinano Dess-Martin (25.0 ml, 12.04 mmol; solución al 15 % en p en DCM). Después de agitar por 3 h a TA la mezcla se trató con una mezcla 1:1 de $NaHCO_3$ saturado y $Na_2S_2O_3$ (80 ml). Después de agitar la mezcla por 15 min las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 M, $NaHCO_3$ saturado, y salmuera, secaron, se filtran y evaporan. La purificación por cromatografía instantánea da 2.12 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.69 (1H, m), 1.88 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.54 (3H, m), 3.38 (2H, m), 3.90 (1H, m), 6.34 (1H, dd), 6.53 (1H, d).

g) 2-Cloro-4-(etil(3-hidroxi-3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)-6-fluorobenzonitrilo

Una solución de 3-bromopiridina (0.29 ml, 3.01 mmol) en THF seco (12 ml) se enfrió hasta -78 °C. Se agregó *n*-Butillitio (2.0 ml, 3.20 mmol; solución 1.6 M en hexano) y la mezcla se agitó a -78 °C por 30 min. Una solución del compuesto del Ejemplo 132(f) (0.59 g, 2.00 mmol) en THF seco (8 ml) se agregó y la mezcla se permitió entibiar hasta TA

durante la noche. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado y entonces la mayoría de los solventes se evaporaron. El residuo se diluyó con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. La purificación por cromatografía instantánea da 0.19 g del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. *m/z*= 374.37 $(M+1)^+$.

h) 2-Cloro-4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-6-fluorobenzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 132(g) (0.19 g, 0.508) se trató en etapas con ácido sulfúrico concentrado (2.5 ml, 46.6 mmol). La mezcla se agitó a 0-5 °C por 30 min y entonces a TA hasta que la reacción se completó. La mezcla se vacío en agua con hielo, se hace alcalina con NaOH 25 % y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. La purificación por cromatografía instantánea da 0.10 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (3H, t), 1.89 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.58 (2H, m), 3.41 (2H, m), 4.03 (1H, m), 6.19 (1H, m), 6.39 (1H, dd), 6.59 (1H, d), 7.25 (1H dd), 7.63 (1H, dt), 8.50 (1H, dd), 8.64 (1H, d).

Ejemplo 133.

4-((3-(1*H*-Imidazol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo

a) 2-Cloro-4-((3-oxociclopent-1-en-1-il)amino)benzonitrilo

Una mezcla de 1,3-ciclopentandiona (2.452 g, 25 mmol), 4-amino-2-clorobenzonitrilo (3.81 g, 25 mmol) y TsOH (0.476 g, 2.5 mmol) en tolueno (75 ml) se puso a reflujo en un aparato Dean-Stark hasta que no se separa más agua. La mezcla se enfrió hasta TA y el producto sólido se recolectó por succión y se vuelve a cristalizar a partir de etanol acuoso. Rendimiento 4.36 g. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 2.46 (2H, m), 2.88 (2H, m), 5.73 (1H, s), 7.32 (1H, dd), 7.41 (1H, d), 7.78 (1H, d).

b) 2-Cloro-4-(etil(3-oxociclopent-1-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 132(d) a partir del compuesto del Ejemplo 133(a), hidruro de sodio (0.851 g, 21.28 mmol; 60 % de dispesión en aceite mineral) y yodoetano (2.3 ml, 28.8 mmol). Extracción con EtOAc. La purificación por cromatografía instantánea proporciona 3.70 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.21 (3H, t), 2.42 (2H, m), 2.68 (2H, m), 3.82 (2H, q), 5.13 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.93 (1H, d).

c) 2-Cloro-4-(etil(3-hidroxiciclopentil)amino)benzonitrilo

El borohidruro de sodio (0.60 g, 15.86 mmol) se agregó

en etapas a una mezcla del compuesto del Ejemplo 133(b) (1.30 g, 4.99 mmol) y etanol (25 ml). Después de agitar por 2 h un segundo baño del borohidruro de sodio (0.60 g, 15.86 mmol) se agregó y la agitación continua por 48 h. La reacción se apagó con la adición de agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. La purificación por cromatografía instantánea da 0.85 g de del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. LC-MS: *m/z*= 265.15 $(M+1)^+$.

d) 2-Cloro-4-(etil(3-oxociclopentil)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 132(f) a partir del compuesto del Ejemplo 133(c) (1.20 g, 4.53 mmol), piridina (1.0 ml, 12.36 mmol) y peryodinano Dess-Martin (13.0 ml, 6.26 mmol; solución al 15 % en p en DCM). La purificación por cromatografía instantánea proporciona 0.842 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 2.05 (1H, m), 2.26-2.42 (3H, m), 2.51 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.39 (2H, m), 4.42 (1H, m), 6.65 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 7.45 (1H, d).

e) 2-Cloro-4-(etil(3-hidroxi-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)ciclopentil)amino)benzonitrilo

Una mezcla de 4-yodo-1-tritilimidazol (0.863 g, 1.979 mmol) en DCM seco (8 ml) se trató con EtMgBr (0.8 ml, 2.40

mmol; 3 M en éter). Después de agitar la mezcla por 2 h a TA el compuesto del Ejemplo 133(d) (0.40 g, 1.522 mmol) en DCM seco (4 ml) se agregó y la agitación continuó a TA. La reacción se apagó con adición de una mezcla de NH_4Cl saturado y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. La purificación por cromatografía instantánea da 0.742 g de una mezcla que contiene 75 % de 2-cloro-4-(etil(3-hidroxi-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)ciclopentil)amino)-benzonitrilo y 25 % de 1-tritil-1*H*-imidazol como se analiza por LC-MS. La mezcla se usó como tal en la siguiente etapa.

f) 4-((3-(1*H*-Imidazol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 133(e) (0.20 g, 0.329 mmol, pureza 75% por LC-MS) en DCM seco (1 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1.0 ml, 13.46 mmol). Después de agitar por 3 h a TA la mezcla se enfrió en un baño con hielo y se trata con ácido sulfúrico concentrado (1 ml, 18.66 mmol). La mezcla se agitó a TA por 2.5 h y entonces se vacía en agua con hielo. La mezcla se hizo básica con NaOH al 25 % y se extrae con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. La purificación por cromatografía

instantánea da 14 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3H, t), 2.65 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.41 (2H, q), 4.66 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.59 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.98 (1H s), 7.40 (1H, d), 7.66 (1H, s), 9.17 (1H, br s).

Ejemplo 134.

2-Cloro-4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)-6-fluorobenzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 132 (73 mg, 0.205 mmol) se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se hidrogena en un aparato de hidrogenación de flujo continuo de cubo H (ThalesNano Inc.) usando cartucho de $Pd(OH)_2$ al 20 %/catalizador C. Se condujo la reducción a 30 °C usando presión de hidrógeno de 1 bar con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Después de tres ciclos de reducción los solventes se evaporaron para proporcionar 37 mg del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros (relación 69:31 por RMN). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) del isómero principal: 1.21 (3H, t), 1.55-2.05 (7H, m), 2.21 (1H, m), 2.34 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.52 (1H, m), 6.09 (1H, dd), 6.26 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 8.54 (1H, m), 8.67 (1H, d). LC-MS: *m/z*= 358.20 $(M+1)^+$.

Ejemplo 135.

4-((3-(1*H*-Imidazol-4-il)ciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-

2-cloro-6-fluorobenzonitrilo

a) 4-(3-((3-Cloro-4-Ciano-5-fluorofenil)(etil)amino)-1-hidroxiciclohexil)-*N*,*N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

Una mezcla de 4-yodo-*N*,*N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (0.783 g, 2.60 mmol; preparada como en Heterocycles, 2000, 53, 729) en DCM seco-THF (7 ml:0.5 ml) se trató con EtMgBr (1.0 ml, 3.00 mmol; 3 M en éter). Después de agitar la mezcla por 2 h a TA, una solución de 2-cloro-4-(etil(3-oxociclohexil)amino)-6-fluorobenzonitrilo (0.59 g, 2.00 mmol) en DCM seco (7 ml) se agregó y la agitación continuó a TA hasta que se completó la reacción (vigilada por LC-MS y CCD). La reacción se apagó con adición de una mezcla de NH_4Cl saturado y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. La purificación por cromatografía instantánea da 0.482 g del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. LC-MS: *m/z*= 470.43 $(M+1)^+$.

b) 4-((3-(1*H*-Imidazol-4-il)ciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 135(a) (0.161 g, 0.343 mmol) en dioxano (0.5 ml) se trató con HCl concentrado (1.0 ml, 12.18 mmol). Después de agitar por 3.5 h a 90 °C la mezcla se enfrió hasta TA. La mezcla se diluyó con agua, se

hizo básica con NaOH 10 % y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. La purificación por HPLC preparativa da 3 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 1.80-2.10 (3H, m), 2.46 (3H, m), 2.60 (1H, m), 3.39 (2H, m), 4.00 (1H, m), 6.38 (1H, dd), 6.58 (1H, d), 6.94 (1H, s), 7.62 (1H, d), 9.00 (1H, br s).

Ejemplo 136.

4-((3-(1H-imidazol-4-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) *N,N*-dimetil-4-(3-oxociclopent-1-en-1-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 135(a) a partir de 3-etoxiciclopenten-2-ona (0.14 g, 1.11 mmol). La purificación por cromatografía instantánea da 52 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.56 (2H, m), 2.93 (6H, s), 2.97 (2H, m), 6.62 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.96 (1H, d).

b) *N,N*-dimetil-4-(3-oxociclopentil)-1H-imidazol-1-sulfonamida

El compuesto del Ejemplo 136(a) (62 mg, 0.243 mmol) se disolvió en acetato de etilo-ácido acético (8 ml:2 ml) y se hidrogena en un aparato de hidrogenación de flujo continuo de cubo H (ThalesNano Inc.) usando un cartucho de $Pd(OH)_2$al 20

%/catalizador C. Se condujo la reducción a 60 °C usando presión de hidrógeno de 60 bar con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Después de que se consumió el material de partida, los solventes se evaporaron. Rendimiento 65 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.11 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.42 (3H, m), 2.62 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.88 (6H, s), 7.01 (1H, m), 7.85 (1H, d).

c) 4-(3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino)ciclopentil)-*N*,*N*-dimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 136(b) (0.114 g, 0.443 mmol), 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.091 g, 0.487 mmol), y ácido acético (0.051 ml, 0.886 mmol) en 1,2-dicloroetano se agitó a TA por 1 h. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.188 g, 0.886 mmol) y la agitación continuó por 72 h. La reacción se apagó con agua fría y se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. La purificación por cromatografía instantánea da 53 mg del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. LC-MS: *m/z*= 428.48 $(M+1)^+$.

d) 4-(3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclopentil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

El hidruro de sodio (8.0 mg, 0.20 mmol; 60% de dispesión en aceite mineral) se agregó a una solución enfriada del compuesto del Ejemplo 136(c) (53 mg, 0.124 mmol) en DMF seco (1 ml). La mezcla se agitó a 0-5 °C por 30 min. Entonces, el yodoetano (22 µl, 0.275 mmol) se agregó y la mezcla se permitió entibiar hasta TA y se agita hasta que se completó la reacción. La reacción se apagó con una mezcla de agua y $NaHCO_3$ acuosa saturada y se extrae con TBME. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secan, se filtran y se evaporan para proporcionar 54 mg del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. LC-MS: *m/z*= 456.55 $(M+1)^+$. El producto se usó como tal en la siguiente etapa.

e) 4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 135(b) partiendo del compuesto del Ejemplo 136(d) (52 mg, 0.114 mmol). La purificación por HPLC preparativa da 14.5 mg del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros (relación 82:18 por RMN). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) del diaestereómero principal: 1.22 (3H, t), 1.90 (3H, m), 2.15 (2H, m), 2.38 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.43 (2H, q), 4.28 (1H, m), 6.83 (2H, m), 6.99 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.64 (1H, br s).

Ejemplo 137.

(*R*)-4-(Etil(1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometilbenzo-nitrilo

a) *(R)-tert*-Butil (1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato

Una mezcla de *(R)-tert*-butil piperidin-3-ilcarbamato (0.20 g, 1.00 mmol), 3-bromopiridina (0.12 ml, 1.246 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0.05 mmol), rac-BINAP (62 mg, 0.10 mmol), y *tert*-butóxido de sodio (0.135 g, 1.40 mmol) en tolueno seco (5 ml) se agitó a 80 °C. Después de que la reacción se completó la mezcla se diluyó con TBME y se filtra. El filtrado se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea. Rendimiento 0.134 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.46 (9H, s), 1.54 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.84 (2H, m), 2.95 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.85 (1H, br s), 4.90 (1H, br s), 7.14 (1H, dd), 7.21 (1H, m), 8.09 (1H, dd), 8.30 (1H, d).

b) (*R*)-1-(Piridin-3-il)piperidin-3-amina hidrochloride

El cloruro de tionilo (0.30 ml, 4.11 mmol) se agregó en etapas a una mezcla enfriada del compuesto del Ejemplo 137(a) (0.134 g, 0.483 mmol) y metanol (2.5 ml). La mezcla se agitó a TA hasta que todo el material de partida ha reaccionado. La mezcla se concentró para proporcionar 0.128 g del compuesto del título. El producto se usó como tal en la siguiente

etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.55-1.72 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.99 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.88 (1H, m), 7.80 (1H, dd), 8.01 (1H, dd), 8.18 (1H, d), 8.34 (3H, br s), 8.47 (1H, d).

c) *(R)*-4-((1-(Piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 137(b) (0.128 g, 0.599 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.10 g, 0.529 mmol) y DIPEA (0.40 ml, 2.296 mmol) en DMSO seco (5 ml) se agitó a 100 °C. Después de la reacción se completó la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrae con TBME. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. La purificación por cromatografía instantánea da 55 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.77 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.23 (1H, m), 3.42 (1H, dd), 3.80 (1H, m), 5.00 (1H, d), 6.74 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.20 (2H, m), 7.56 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.33 (1H, dd).

d) (*R*)-4-(Etil(1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

EL hidruro de sodio (10 mg, 0.250 mmol; 60 % de dispesión en aceite mineral) se pesó en un matraz seco bajo N_2. Se agregó DMF seco (1.5 ml) y la suspensión se enfrió hasta 0-5 °C. El compuesto del Ejemplo 137(c) (50 mg, 0.144

mmol) en DMF seco (2.0 ml) se agregó y la mezcla se agitó a 0-5 °C por 30 min. Entonces, se agregó yodoetano (25 µl, 0.318 mmol) y la mezcla se permitió entibiar hasta TA y se agita hasta que se completó la reacción. Entonces la mezcla se diluyó con a mezcla de agua y $NaHCO_3$ acuosa saturada y se extrae con TBME. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento 22 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 1.76 (1H, m), 1.88 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.74 (1H, dt), 2.79 (1H, t), 3.47 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.98 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.18 (2H, m), 7.60 (1H, d), 8.13 (1H, dd), 8.31 (1H, m).

Ejemplo 138.

(*S*)-4-(Etil(1-(piridin-3-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) *(S)-tert*-Butil 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) partiendo de (*S*)-*tert*-butil 3-aminopirrolidin-1-carboxilato (0.745 g, 4.00 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)-benzonitrilo (0.756 g, 4.00 mmol) y DIPEA (2.0 ml, 11.48 mmol) en DMSO seco (10 ml). La purificación por cromatografía instantánea da 0.872 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400

MHz, $CDCl_3$): 1.47 (9H, s), 1.94 (1H, m), 2.24 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.71 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.68 (1H, d), 6.71 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 7.58 (1H, d).

b) (*S*)-*tert*-Butil 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)pirrolidin-1-carboxilato

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 132(d) a partir del compuesto del Ejemplo 138(a) (0.872 g, 2.452 mmol). Extracción con EtOAc. Rendimiento 0.89 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 1.48 (9H, s), 2.07 (1H, m), 2.20 (1H, m), 3.27 (1H, m), 3.41 (3H, m), 3.64 (2H, m), 4.39 (1H, br s), 6.86 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.60 (1H, d).

c) (*S*)-4-(Etil(pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(b) a partir del compuesto del Ejemplo 138(b) (0.89 g, 2.327 mmol) y cloruro de tionilo (4 equivalentes) en metanol (10 ml). Rendimiento 0.349 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 2.12 (1H, m), 2.33 (1H, m), 3.10 (1H, dd), 3.31 81H, m), 3.45-3.57 (4H, m), 4.59 (1H, m), 6.91 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.63 (1H, d).

d) (*S*)-4-(Etil(1-(piridin-3-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(a) a partir del compuesto del Ejemplo 138(c) (0.156 g, 0.489

mmol). La purificación por cromatografía instantánea proporciona 0.123 g del compuesto del título ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 2.28 (1H, m), 2.41 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.48 (2H, m), 3.61 (2H, m),4.62 (1H, m), 6.87 (1H, ddd), 6.91 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 7.15 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 8.03 (2H, m).

Ejemplo 139.

(S)-4-(Etil(1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) *(S)*-*tert*-Butil 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-carboxilato

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 138(a) partiendo de (*S*)-*tert*-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilato (0.801 g, 4.00 mmol). La purificación por cromatografía instantánea da 1.08 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.44 (9H, s), 1.62 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.98 (1H, m), 3.13 (1H, dd), 3.26 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.84 (1H, dd), 4.52 (1H, br s), 6.73 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 7.57 (1H, d).

b) (*S*)-*tert*-Butil 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 132(d) a partir del compuesto del Ejemplo 139(a) (1.08 g, 2.92 mmol). Rendimiento 0.958 g. El compuesto se usó como tal en la

siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (3H, t), 1.47 (9H, s), 1.64 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.03 (1H, m), 2.78 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.76 (1H, m), 4.07 (2H, d), 7.08 (1H, dd), 7.13 (br s), 7.69 (1H, d).

c) clorhidrato de (*S*)-4-(etil(piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(b) a partir del compuesto del Ejemplo 139(b) (0.958 g) y usando 4 equivalentes molares de cloruro de tionilo. El producto crudo se purificó por trituración con éter. Rendimiento 0.805 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.10 (3H, t), 1.79-1.97 (4H, m), 2.83 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.47 (2H, m), 4.27 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.85 (1H, d), 8.95 (1H, br s), 9.10 (1H, br s).

d) *(S)*-4-(Etil(1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 139(c) (83 mg, 0.25 mmol), 3-bromopiridina (26 µl, 0.275 mmol), DIPEA (45 µl, 0.258 mmol) y tolueno seco (2.5 ml) se agitó a TA por 15 min. Entonces $Pd_2(dba)_3$ (11 mg, 0.013 mmol), *rac*-BINAP (16 mg, 0.025 mmol), y *tert*-butóxido de sodio (34 mg, 0.35 mmol) se agregaron y la agitación continuó a 80 °C. Después de la reacción se completó la mezcla se diluyó con TBME y se filtra. El filtrado se concentró y el producto crudo se

purificó por cromatografía instantánea. Rendimiento 59 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 1.77 (1H, dq), 1.89 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.75 (1H, dt), 2.79 (1H, t), 3.48 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.98 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.18 (2H, m), 7.60 (1H, d), 8.13 (1H, dd), 8.31 (1H, d).

Ejemplo 140.

(*S*)-4-(etil(1-(5-metoxipiridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 139(c) y 3-bromo-5-metoxipiridina. Rendimiento 59 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 1.72-1.93 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.75 (1H, dt), 2.79 (1H, t), 3.47 (2H, m), 3.67 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.97 (1H, m), 6.69 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.95 (1H, d).

Ejemplo 141.

(S)-4-(Etil(1-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 139(c) y 5-bromo-2-metoxipiridina. Rendimiento 21 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.70 (1H, dq), 1.88 (1H, m), 2.02 (2H, m), 2.64 (1H, dt), 2.68 (1H, t), 3.45 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.01 (1H,

m), 6.68 (1H, d), 6.87 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.80 (1H, d).

Ejemplo 142.

(*S*)-5-(3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)piperidin-1-il)-nicotinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 139(c) y 5-bromopiridin-3-carbonitrilo. Rendimiento 19 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 1.84 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.81 (1H, dt), 2.86 (1H, t), 3.48 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.97 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.33 (1H, m), 7.62 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.48 (1H, d).

Ejemplo 143.

(*R*)-4-(Etil(1-(piridin-3-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (*R*)-*tert*-Butil (1-(piridin-3-il)pirrolidin-3-il)carbamato

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(a) a partir del (*R*)-*tert*-butil pirrolidin-3-ilcarbamato (0.466 g, 2.50 mmol) y 3-bromopiridina (0.241 ml, 2.50 mmol). La purificación por cromatografía instantánea da 0.263 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.46 (9H, s), 1.97 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.18 (1H, dd), 3.35 (1H, m), 3.45

(1H, m), 3.58 (1H, dd), 4.38 (1H, br s), 4.71 (1H, br s), 6.81 (1H, dd), 7.12 (1H, dd), 7.98 (2H, m).

b) clorhidrato (*R*)-1-(Piridin-3-il)pirrolidin-3-amina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(b) a partir del compuesto del Ejemplo 143(a) (0.263 g, 0.999 mmol). El producto crudo se purificó por trituración con éter. Rendimiento 0.217. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 2.21 (1H, m), 2.34 (1H, m), 3.46 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.99 (1H, br s), 7.65 (1H, dd), 7.78 (1H, dd), 8.10 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.51 (3H, br s).

c) (*R*)-4-((1-(piridin-3-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) a partir del compuesto del Ejemplo 143(b) (0.217 g, 1.087 mmol). La purificación por cromatografía instantánea da 0.166 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.13 (1H, m), 2.43 (1H, m), 3.31 (dd), 3.44 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.71 (1H, dd), 4.31 (1H, m), 4.80 (1H, d), 6.75 (1H, dd), 6.84 (1H, ddd), 6.91 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 8.01 (2H, d).

d) (*R*)-4-(Etil(1-(piridin-3-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(b) a partir del compuesto del Ejemplo 143(c) (0.166 g, 0.50 mmol).

La purificación por cromatografía instantánea da 0.123 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 2.27 (1H, m), 2.41 (1H, m), 3.39 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.61 (1H, m), 6.89 (2H, m), 7.05 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 8.04 (2H, m).

Ejemplo 144.

(*S*)-4-(etil(1-(5-fluoropiridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 139(c) y 3-bromo-5-fluoropiridina. Rendimiento 17.8 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 1.83 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.78 (1H, dt), 2.83 (1H, t), 3.47 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.96 (1H, m), 6.87 (2H, m), 7.01 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.98 (1H, br s), 8.12 (1H, br s).

Ejemplo 145.

(*S*)-4-(Etil(1-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 139(c) y 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina. Rendimiento 48.6 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (3H, t), 1.85 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.82 (1H, dt), 2.86 (1H, t), 3.49 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.98 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.31 (1H,

m), 7.61 (1H, d), 8.36 (1H, m), 8.46 (1H, d).

Ejemplo 146.

(*R*)-4-(Etil(1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (*R*)-*tert*-butil 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-carboxilato

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 138(a) a partir de (*R*)-*tert*-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilato (1.602 g, 8.00 mmol). La purificación por cromatografía instantánea da 1.853 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.44 (9H, s), 1.62 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.98 (1H, m), 3.13 (1H, dd), 3.26 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.84 (1H, d), 4.52 (1H, br s), 6.73 (1H, dd), 6.86 (1H, br s), 7.57 (1H, d).

b) (*R*)-*tert*-Butil 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 132(d) a partir del compuesto del Ejemplo 146(a) (1.853 g, 5.02 mmol). El producto crudo (1.97 g) se usó como tal en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.48 (9H, s), 1.64 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.68 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.65 (1H, m), 4.15 (2H, br s), 6.88 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.60 (1H, d).

c) clorhidrato de (*R*)-4-(etil(piperidin-3-il)amino)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(b) a partir del compuesto del Ejemplo 146(b) (1.97 g) y usando 4.3 equivalentes molares de cloruro de tionilo. El producto crudo se purificó por trituración con éter. Rendimiento 1.23 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.11 (3H, t), 1.90 (4H, m), 2.84 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.27 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.34 (1H, m), 7.18 (2H, m), 7.84 (1H, d), 9.27 (2H, br s).

d) (*R*)-4-(Etil(1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 146(c) y 3-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (WO 2012/152983). Rendimiento 24 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 1.79 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.77 (1H, dt), 2.81 (1H, t), 3.47 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.96 (1H, m), 4.39 (2H, q), 6.76 (1H, t), 6.87 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.05 (1H, d).

Ejemplo 147.

(*R*)-4-(Etil(1-(5-metilpiridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 146(c) y 3-bromo-5-metilpiridina. Rendimiento 48 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):

1.25 (3H, t), 1.76 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.72 (1H, dt), 2.76 (1H, t), 3.47 (2H, m), 3.66 (2H, m), 3.97 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.01 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.12 (1H, d).

Ejemplo 148.

(*R*)-4-(Etil(1-(4-metilpiridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 146(c) y 3-bromo-4-metilpiridina. Rendimiento 57 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 1.75 (1H, dt), 1.88 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.75 (1H, t), 2.79 (1H, dt), 3.17 (2H, m), 3.47 (2H, m), 4.03 (1H, m), 6.86 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.27 (1H, s).

Ejemplo 149.

(*R*)-4-(Etil(1-(pirazin-2-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 146(c) (83 mg, 0.25 mmol), 2-cloropirazina (25 µl, 0.275 mmol) y DIPEA (0.10 ml, 0.575 mmol) en DMSO seco (1.5 ml) se calentó primero por 1 h a 130 °C y entonces 2 h a 190 °C usando un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con agua y se extrae con TBME. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. El producto

crudo se purificó por cromatografía instantánea. Rendimiento 26 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 1.74 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.83 (1H, t), 3.00 (1H, dt), 3.49 (2H, m), 3.82 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.09 (1H, m), 8.19 (1H, s).

Ejemplo 150.

4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-Oxociclopent-1-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 133(a) a partir de 1,3-ciclopentandiona (7.36 g, 75 mmol) y 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (13.96 g, 75 mmol). Rendimiento 19.32 g. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 2.47 (2H, m), 2.90 (2H, m), 5.76 (1H, t), 7.62 (1H, br s), 7.63 (1H, dd), 7.97 (1H, m).

b) 4-(Etil(3-oxociclopent-1-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 133(b) a partir del compuesto del Ejemplo 150(a) (3.33 g, 12.5 mmol). La purificación por cromatografía instantánea da 2.51 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.22 (3H, t), 2.43 (2H, m), 2.69 (2H, m), 3.86 (2H, q), 5.14 (1H, s), 7.81

(1H, dd), 7.96 (1H, d), 8.12 (1H, d).

c) 4-(Etil(3-hidroxiciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El borohidruro de sodio (0.777 g, 20.53 mmol) se agregó en etapas a una mezcla del compuesto del Ejemplo 150(b) (3.02 g, 10.26 mmol) y etanol (55 ml). Después de agitar (2 h) a 40 °C un segundo baño de el borohidruro de sodio (0.777 g, 20.53 mmol) se agregó y la agitación continua (2 h). Entonces un tercer baño del borohidruro de sodio (0.777 g, 20.53 mmol) se agregó y agitación continua durante la noche a TA y a 40 °C por 8 h. La reacción se apagó con la adición de agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. La purificación por cromatografía instantánea da 1.61 g del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. LC-MS: *m/z*= 299.23 $(M+1)^+$.

d) 4-(Etil(3-oxociclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 133(d) a partir del compuesto del Ejemplo 150(c) (1.79 g, 6.00 ml). La purificación por cromatografía instantánea da 0.826 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 2.08 (1H, m), 2.28-2.44 (3H, m), 2.53 (1H, m), 2.65 (1H, dd), 3.44 (2H, m), 4.48 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.62

(1H, d).

e) 4-(Etil(3-hidroxi-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 133(e) a partir del compuesto del Ejemplo 150(d) (0.826 g, 2.79 mmol. La purificación por cromatografía instantánea da 0.742 g del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. LC-MS: *m/z*= 607.42 $(M+1)^+$.

f) 4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 133(f) a partir del compuesto del Ejemplo 150(d) (0.742 g, 1.223 mmol). La purificación por cromatografía instantánea da 87 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 2.65 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.47 (2H, q), 4.70 (1H, m), 6.15 (1H, br s), 6.80 (1H, dd), 7.55 (1H, d), 7.66 (1H, s). LC-MS: *m/z*= 347.03 $(M+1)^+$.

Ejemplo 151.

(*R*)-4-(Etil(1-(4-fluoropiridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 146(c) y 3-bromo-4-fluoropiridina. Rendimiento 33 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 1.79 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.03 (1H, m), 2.11

(1H, m), 2.72 (1H, t), 2.83 (1H, dt), 3.39-3.55 (4H, m), 4.04 (1H, m), 6.90 (1H, dd), 7.00 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 7.61 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.27 (1H, d).

Ejemplo 152.

(*R*)-4-(Etil(1-(pirimidin-5-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 146(c) y 5-bromopirimidina. Rendimiento 42 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 1.80 (1H, m), 1.89 (1H, m), 2.08 (2H, m), 2.79 (1H, dt), 2.83 (1H, t), 3.48 (2H, q), 3.71 (2H, m), 3.99 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.02 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 8.38 (2H, s), 8.73 (1H, s).

Ejemplo 153.

(*S*)-4-(Etil(1-(5-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 138(d) a partir del compuesto del Ejemplo 138(c) y 3-bromo-5-metilpiridina. Rendimiento 47 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 2.26 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.40 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.60 (2H, m), 4.60 (1H, m), 6.68 (1H, m), 6.90 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.88 (1H, s).

Ejemplo 154.

(*S*)-4-(Etil(1-(4-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-

il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 138(d) a partir del compuesto del Ejemplo 138(c) y 3-bromo-4-metilpiridina. Rendimiento 39 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.28 (3H, t), 2.16 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.40 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.35-3.44 (2H, m), 3.49 (1H, dt), 3.59 (2H, m), 4.55 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 7.05 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.61 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.20 (1H, s).

Ejemplo 155.

(*R*)-4-(Metil(1-(5-metilpiridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (*R*)-*tert*-Butil 3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 132(d) a partir del compuesto del Ejemplo 146(a) (0.223 g, 0.604 mmol) y yodometano (80 µl, 1.285 mmol). El producto crudo (0.223 g) se usó como tal en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.48 (9H, s), 1.63 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.66 (1H, m), 4.13 (2H, br s), 6.90 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 7.61 (1H, d).

b) clorhidrato (*R*)-4-(metil(piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(b) a

partir del compuesto del Ejemplo 155(a) (0.223 g) y usando 3.93 equivalentes molares de cloruro de tionilo. El producto crudo se purificó por trituración con éter. Rendimiento 0.109 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.87 (4H, m), 2.81 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.05 (1H, t), 3.12 (1H, m), 3.28 (1H, m), 4.32 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.86 (1H, d), 9.19 (2H, br s).

c) (*R*)-4-(Metil(1-(5-metilpiridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 155(b) (54 mg, 0.17 mmol) y 3-bromo-5-metilpiridina (22 µl, 0.187 mmol). Rendimiento 43 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.78 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.73 (1H, dt), 2.84 (1H, t), 3.00 (3H, s), 3.66 (2H, m), 3.99 (1H, m), 6.90 (1H, dd), 7.00 (1H, br s), 7.03 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.12 (1H, d).

Ejemplo 156.

4-(Etil(3-(piridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(Piridin-3-il)ciclopent-2-enona

EL bromuro de isopropilmagnesio (13.3 ml, 13.3 mmol, 1 M en THF) se agregó a una solución de 3-yodopiridina (2.73 g, 13.3 mmol) en DCM seco (30 ml) bajo N_2. La mezcla se agitó a TA por 4 h. una solución de 3-metoxiciclopent-2-enona (1.121 g, 10.0 mmol) en THF seco (4.5 ml) se agregó en etapas y la

mezcla se agitó 48 h a TA bajo N_2. La reacción se apagó con adición de agua y NH_4Cl saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan. La purificación por cromatografía instantánea da 0.369 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.63 (2H, m), 3.08 (2H, m), 6.65 (1H, t), 7.41 (1H, dd), 7.93 (1H, dt), 8.70 (1H, dd), 8.92 (1H, d).

b) 3-(Piridin-3-il)ciclopent-2-enol

EL heptahidrato cloruro de cerio (1.143 g, 3.07 mmol) se agregó a una solución del compuesto del Ejemplo 156(a) (0.444 g, 2.79 mmol) en metanol (12 ml). La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C. El borohidruro de sodio (0.127 g, 3.35 mmol) se agregó en etapas y la mezcla se agitó. Después de la reacción se completó la reacción se apagó con la adición de agua. El metanol se evaporó y el residuo se diluyó con agua y NH_4Cl saturado y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan para proporcionar 0.523 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.58 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.93 (1H, m), 5.05 (1H, m), 6.31 (1H, q), 7.27 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.51 (1H, dd), 8.74 (1H, m).

c) 3-(3-Azidociclopent-1-en-1-il)piridina

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 156(b) (0.523 g, 2.79 mmol) en tolueno-THF (1:1, 14 ml) se enfrió hasta 0-5 °C y se trata con difenilfoforil azida (1.05 ml, 4.87 mmol) y DBU (0.80 ml, 5.31 mmol). La mezcla se agitó durante la noche en un baño de hielo fundido, se diluye con agua y tolueno y se filtra. El filtrado se hizo ácido con HCl 2 M. La fase acuosa se hizo alcalina con NaOH 2M y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se seca, se filtra y se evapora para proporcionar 0.353 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.12 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.95 (1H, m), 4.59 (1H, m), 6.26 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.74 (1H, d).

d) 3-(Piridin-3-il)ciclopent-2-enamina

La trifenilfosfina soportada en polímero (0.358 g, 1.074 mmol; 3 mmol/g) se pesó en un matraz. El metanol (5 ml) y el compuesto del Ejemplo 156(c) (0.10 g, 0.537 mol) disueltos en metanol (1 ml) se agregaron. La mezcla se agitó a 65 °C hasta que la reacción se completa. La mezcla enfriada se filtró y el material sólido se lavó con metanol. El filtrado se concentró para proporcionar 78 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.65 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.84 (1H, m), 4.17 (1H, m), 6.22 (1H, m), 7.26 (1H, dd),

7.72 (1H, dt), 8.47 (1H, dd), 8.69 (1H, d).

e) 4-((3-(Piridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) a partir del compuesto del Ejemplo 156(d) (0.25 g, 1.482 g) y 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.28 g, 1.482 mmol). Rendimiento 0.288 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.90 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.94 (1H, m), 4.56 (1H, d), 4.80 (1H, m), 6.26 (1H, m), 6.75 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.75 (1H, dt), 8.55 (1H, dd), 8.74 (1H, d).

f) 4-(Etil(3-(piridin-3-il)ciclopent-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) a partir del compuesto del Ejemplo 156(d) (0.278 g, 0.844 g) y yodoetano (0.15 ml, 1.874 mmol). La purificación por cromatografía instantánea da 0.183 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.88 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.41 (2H, m), 5.15 (1H, m), 6.24 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.77 (1H, dt), 8.56 (1H, dd), 8.77 (1H, d).

Ejemplo 157.

Cis-4-(Etil(3-(piridin-3-il)ciclopentil)amino)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 134 a partir del compuesto del Ejemplo 156 (61 mg, 0.171 mmol). Se condujo la reducción a 50 °C usando presión de hidrógeno de 1 bar con una velocidad de flujo de 1 ml/min y un ciclo de reducción. La purificación por HPLC preparativa da 29 mg del compuesto del título (95 % de diaestereómero *cis*). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 1.77-1.94 (3H, m), 2.26 (2H, m), 2.43 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.45 (2H, m), 4.36 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.26 (1H, m), 7.58 (2H, m), 8.49 (1H, dd), 8.55 (1H, d).

Ejemplo 158.

(*S*)-2-Cloro-4-(etil(1-(piridin-3-il)pirrolidin-3-il)amino)benzonitrilo

a) (*S*)-*tert*-Butil (1-(piridin-3-il)pirrolidin-3-il)carbamato

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(a) a partir de (*S*)-*tert*-butil pirrolidin-3-ilcarbamato (0.373 g, 2.00 mmol) y 3-bromopiridina (0.212 ml, 2.20 mmol). La purificación por cromatografía instantánea da 0.255 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.46 (9H, s), 1.97 (1H, m), 2.31 (1H, m), 3.18 (1H, dd), 3.35 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.58 (1H, dd), 4.38 (1H, br s), 4.71 (1H, br s), 6.81 (1H, dd), 7.12 (1H, dd), 7.98 (2H, m).

b) clorhidrato de (*S*)-1-(piridin-3-il)pirrolidin-3-amina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(b) a partir del compuesto del Ejemplo 158(a) (0.255 g, 0.968 mmol). El producto crudo se purificó por trituración con éter. Rendimiento 0.181 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 2.18 (1H, m), 2.35 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.46 (1H, dd), 3.58 (1H, m), 3.66 (1H, dd), 4.00 (1H, br s), 7.64 (1H, dd), 7.77 (1H, dd), 8.10 (1H d), 8.14 (1H, d), 8.43 (3H, br s).

c) (*S*)-2-Cloro-4-((1-(piridin-3-il)pirrolidin-3-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) a partir del compuesto del Ejemplo 158(b) (0.181 g, 0.906 mmol) y 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0.155 g, 0.997 mmol). La purificación por cromatografía instantánea da 54 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.13 (1H, m), 2.36 (1H, m), 3.27 (1H, dd), 3.39 (1H, dt), 3.47 (1H, m), 3.66 (1H, dd), 4.24 (1H, m), 5.35 (1H, d), 6.54 (1H, dd), 6.69 (1H, d), 6.76 (1H, dd), 7.08 (1H, dd), 7.40 (1H, d), 7.93 (1H, d).

d) (*S*)-2-Cloro-4-(etil(1-(piridin-3-il)pirrolidin-3-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) a partir del compuesto del Ejemplo 158(c) (54 mg, 0.181 mmol) y yodoetano (32 µl, 0.401 mmol). La purificación por HPLC

preparativa da 33 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 2.25 (1H, m), 2.39 (1H, m), 3.33 (1H, dd), 3.41 (3H, m), 3.59 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.68 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 7.15 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 8.02 (2H, m).

Ejemplo 159.

(*R*)-4-((1-(2-Cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y (*R*)-4-((1-(4-cloropirimidin-2-il)piperidin-3-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 146(c) ((0.167 g, 0.50 mmol), 2,4-dicloropirimidina (0.10 g, 0.673 mmol) y DIPEA (0.30 ml, 1.725 mmol) en metanol (2.5 ml) se agitó a TA por 3.5 h. El metanol se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se seca, se filtra y se evapora. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar 158 mg de (*R*)-4-((1-(2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 1.67 (1H, m), 1.89-2.03 (2H, m), 2.15 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.98, 1H, m), 3.48 (2H, m), 3.72 (1H, m), 4.23 (1H, br s), 4.65 (1H, br s), 6.44 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 8.09 (1H, d), y 70 mg de (*R*)-4-((1-(4-cloropirimidin-2-

il)piperidin-3-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (3H, t), 1.66 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.85 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.68 (1H, m), 4.83 (2H, m), 6.56 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.11 (1H, br s), 7.62 (1H, d), 8.19 (1H, d).

Ejemplo 160.

(*R*)-4-(Etil(1-(3-fluoropiridin-4-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 146(c) y 4-bromo-3-fluoropiridina. Rendimiento 51 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.86 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3,99 (1H, m), 6.75 (1H, dd), 6.89 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.61 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.25 (1H, d).

Ejemplo 161.

(*S*)-4-(Etil(1-(5-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 138(d) a partir del compuesto del Ejemplo 138(c) y 3-bromo-4-metilpiridina. La purificación por HPLC preparativa da 35 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 2.26 (1H, m), 2.40 (1H, m), 3.38 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.60 (2H, m), 4.61 (1H, m), 6.38 (1H, t), 6.90 (1H, dd), 7.05

(1H, d), 7.62 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.77 (1H, d).

Ejemplo 162.

(R)-4-(etil(1-(pirimidin-4-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

(*R*)-4-((1-(2-Cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo (Ejemplo 159) (77 mg, 0.188 mmol) se disolvió en MeOH-acetato de etilo (2:1, 4 ml) y se hidrogena en un aparato de hidrogenación de flujo continuo de cubo H (ThalesNano Inc.) usando un cartucho catalizador de Pd/C al 10 %. Se condujo la reducción a 60 °C usando presión de hidrógeno de 1 bar con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Los solventes se evaporaron y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 42 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 1.69 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.83 (1H, t), 2.96 (1H, m), 3.49 (2H, m), 3.72 (1H, m), 4.23 (1H, d), 4.75 (1H, d), 6.55 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 7.61 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.63 (1H, s).

Ejemplo 163.

(*S*)-4-(Etil(1-(3-fluoropiridin-4-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 138(d) a partir del compuesto del Ejemplo 138(c) y 4-bromo-3-fluoropiridina. La purificación por HPLC preparativa

proporciona 29 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (3H, t), 2.23 (1H, m), 2.36 (1H, m), 3.48 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.55 (1H, m), 6.48 (1H, dd), 6.90 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.18 (1H, d).

Ejemplo 164.

(*S*)-4-(Etil(1-(4-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 138(d) a partir del compuesto del Ejemplo 138(c) y 4-bromo-3-fluoropiridina. Rendimiento 35 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.28 (3H, t), 2.08 (1H, m), 2.39 (1H, m), 3.33 (2H, dd), 3.55 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.70 (1H, dd), 3.89 (3H, s), 4.51 (1H, m), 6.77 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.15 (1H, d).

Ejemplo 165.

(*R*)-4-(Etil(1-(4-metoxipiridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 146(c) y 3-bromo-4-metoxipiridina. Rendimiento 32 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.76 (2H, dt), 1.93 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.50 (1H, t), 2.80 (1H, dt), 3.45 (3H, m), 3.59 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.06 (1H, m), 6.78 (1H, d), 6.94 (1H, dd),

7.08 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, d).

Ejemplo 166.

(*R*)-4-(Etil(1-(5-metoxi-4-metilpiridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 146(c) y 3-bromo-5-metoxi-4-metilpiridina (preparado como en US 2006/135447). Rendimiento 71 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.74 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.75 (2H, q), 3.16 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.03 (1H, m), 6.86 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.58 (1H, d), 8.01 (2H, d).

Ejemplo 167.

(*R*)-4-((1-(4-Etoxipiridin-3-il)piperidin-3-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-Bromo-4-etoxipiridina 1-óxido

Una mezcla de 3-bromo-4-nitropiridina 1-óxido (0.50 g, 2.283 mmol) en EtOH (15 ml) se trató con etóxido de sodio (1.28 ml, 3.43 mmol, solución al 21 % en p en EtOH). La mezcla se agitó a TA hasta que se completó la reacción. La mezcla se concentró y se diluye con salmuera y se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtran y se evaporan para proporcionar 0.408 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.51 (3H, t), 4.16 (2H, q), 6.74 (1H, d), 8.10 (1H, dd), 8.36 (1H, d). LC-MS: *m/z*=

218.20 $(M+1)^+$.

b) 3-Bromo-4-etoxipiridina

El tricloruro de fósforo (0.30 ml, 3.44 mmol) se agregó gota a gota a una mezcla del compuesto del Ejemplo 167(a) (0.408 g, 1.871 mmol) en cloroformo seco (5 ml). La mezcla se agitó a 60 °C. Después de que la reacción se completó, se agregó hielo y la mezcla se neutralizó con solución Na_2CO_3. La mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtran y se evaporan para proporcionar 0.317 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.51 (3H, t), 4.18 (2H, q), 6.79 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.58 (1H, s). LC-MS: *m/z*= 201.55 $(M+1)^+$.

c) (*R*)-4-((1-(4-Etoxipiridin-3-il)piperidin-3-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 167(b) y (*R*)-4-(etil(piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo hidrochloride. La purificación por HPLC preparativa proporciona 42 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.45 (3H, t), 1.75 (1H, dq), 1.94 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.59 (1H, t), 2.77 (1H, dt), 3.44 (3H, m), 3.59 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.14 (2H, q), 6.75 (1H, dd), 6.93 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.58 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.20 (1H, d).

Ejemplo 168.

(*R*)-4-((1-(3-Cloropiridin-4-il)piperidin-3-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) a partir del compuesto del Ejemplo 146(c) y 4-bromo-3-cloropiridina. Rendimiento 62 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.79 (1H, dq), 1.93 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.66 (1H, t), 2.77 (1H, dt), 3.46 (3H, m), 3.69 (1H, m), 4.08 (1H, m), 6.85 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.33 (1H, d)., 8.43 (1H, s).

Ejemplo 169.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopent-2-enona

Una mezcla de 3-clorociclopent-2-enona (4.98 g, 42.7 mmol), imidazol (5.82 g, 85.0 mmol), TEA (30 ml, 215 mmol) y carbonato ácido de potasio (86 mg, 0.855 mmol) en beceno (25 ml) se agitó a TA por 48 h. La mezcla se diluyó con DCM y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan para proporcionar 3.2 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.66 (2H, m), 3.12 (2H, m), 6.13 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.94 (1H, s).

b) 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopent-2-enol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(b) a partir del compuesto del Ejemplo 169(a) (0.50 g, 3.37 mmol). Rendimiento 0.324 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.97 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.06 (1H, br s), 5.02 (1H, m), 5.77 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.69 (1H, s).

c) 1-(3-Azidociclopent-1-en-1-il)-1*H*-imidazol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(c) a partir del compuesto del Ejemplo 169(b) (0.324 g, 2.157 mmol). La reacción se realizó en DCM. Después de que la reacción se completó, la mayoría del solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea. Rendimiento 0.265 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.14 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.01 (1H, m), 4.59 (1H, m), 5.73 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.73 (1H, s).

d) 3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopent-2-enamina hidrochloride

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(c) a partir del compuesto del Ejemplo 169(c) (0.265 g, 1.513 mmol). La amina cruda se disolvió en 2-propanol (3 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno (0.47 ml, 1.88 mmol, 4 M en dioxano). El sólido precipitado se filtró, lavando con 2-propanol enfriado en hielo y se seca in vacuo. Rendimiento 0.162 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 2.04 (1H, m), 2.46 (1H,

m), 2.86 (1H, m), 3.10 (1H, m), 4.38 (1H, br s), 6.28 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.43 (3H, br s), 9.35 (1H, s).

e) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) a partir del compuesto del Ejemplo 169(d) (0.16 g, 0.862 mmol). Rendimiento 0.134 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.95 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.00 (1H, m), 4.69 (1H, d), 4.78 (1H, m), 5.73 (1H, m), 6.74 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7. 18 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.73 (1H, s).

f) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) a partir del compuesto del Ejemplo 169(e) (0.13 g, 0.408 mmol). La purificación por HPLC preparativa proporciona 26 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3H, t), 1.91 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.42 (1H, m), 5.16 (1H, m), 5.68 (1H, m), 6.86 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 7.16 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.76 (1H, s).

Ejemplo 170.

(*S*)-4-(etil(1-(3-fluoropiridin-4-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) del

compuesto del Ejemplo 139(c) **y** 4-bromo-3-fluoropiridina. La purificación por HPLC preparativo otorgó 37 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.83 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.99 (1H, m), 6.75 (1H, dd), 6.89 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.25 (1H, d).

Ejemplo 171.

(*R*)-4-(etil(1-(4-(metoximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 139(d) del compuesto del Ejemplo 146(c) y 3-bromo-4-(metoximetil)-piridina (WO 2012/015723). Rendimiento 39 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 1.74 (1H, dq), 1.88 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.81 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.46 (3H, s), 4.01 (1H, m), 4.54 (2H, s), 6.86 (1H, dd), 7.02 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.37 (1H, d).

Ejemplo 172.

(*R*)-3-cloro-5-(etil(1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)picolinonitrilo

a) (*R*)-3-cloro-5-((1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)picolinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) de (*R*)-1-(piridin-3-il)piperidin-3-amina (0.155 g, 0.831 mmol) y

5-bromo-3-cloropicolinonitrilo (0.181 g, 0.831 mmol). Rendimiento 28 mg. LC-MS: *m/z*= 313.33 $(M+1)^+$.

b) (*R*)-3-cloro-5-(etil(1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)picolinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 172(a) (28 mg, 0.089 mmol). La purificación por HPLC preparativo dio 2.3 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.76 (1H, dq), 1.88 (1H, m), 2.04 (2H, m), 2.74 (1H, dt), 2.80 (1H, t), 3.47 (2H, q), 3.67 (2H, m), 3.93 (1H, m), 6.99 (1H, d), 7.19 (2H, t), 8.11 (1H, d), 8.15 (1H, t), 8.31 (1H, br s).

Ejemplo 173.

4-(etil(3-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

a) 3-Azidociclopent-2-enona

Una solución de 3-clorociclopent-2-enona (1.0 g, 8.58 mmol) en DMF (5 ml) se trató con azida de sodio (1.12 g, 17.23 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con TBME y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se filtró para otorgar 0.514 g del compuesto inestable del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.55 (2H, m), 2.70 (2H, m), 5.78 (1H, m).

b) 3-(5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclopent-2-enona

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 173(a) (0.23 g, 1.663 mmol) y 1-(trifenilfosforanileden)propan-2-ona (0.529 g, 1.663 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a TA por 48 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía instantánea para otorgar 0.527 g de una mezcla que contiene 46% del compuesto del título y 54% de óxido de trifenilfosfina según se analizó por NMR. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) del compuesto del título: 2.53 (3H, d), 2.65 (2H, m), 3.48 (2H, m), 6.27 (1H, t), 7.59 (1H, br s).

c) 3-(5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclopent-2-enol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(b) del compuesto del Ejemplo 173(b) (0.519 g, 1.463 mmol; pureza 46% por NMR) para otorgar 0.509 g el compuesto del título contaminado con óxido de trifenilfosfina. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.94 (1H, m), 2.10 (1H, d), 2.45 (3H, d), 2.52 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.25 (1H, m), 5.10 (1H, br s), 5.93 (1H, m), 7.48 (1H, s). LC-MS: *m/z*= 166.34 $(M+1)^+$.

d) 1-(3-Azidociclopent-1-en-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(c) del compuesto del Ejemplo 173(c) (0.493 g, 1.313 mmol; pureza 44% por NMR) usando DCM como el solvente. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.118 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.14 (1H, m), 2.48 (3H, d),

2.53 (1H, m), 3.21 (2H, m), 4.65 (1H, m), 5.87 (1H, m), 7.50 (1H, m).

e) 3-(5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclopent-2-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(d) del compuesto del Ejemplo 173(d) (0.118 g, 0.552 mmol; pureza 89% por NMR). Rendimiento 98 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.60 (2H, br s), 1.70 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.53 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.19 (1H, m), 4.24 (1H, m), 5.84 (1H, m), 7.47 (1H, s).

f) 4-((3-(5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) del compuesto del Ejemplo 173(e) (98 mg, 0.531 mmol; 89% pureza por NMR). Rendimiento 98 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.95 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.66 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.27 (1H, m), 4.87 (1H, m), 4.97 (1H, m), 5.91 (1H, m), 6.77 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.58 (1H, d).

g) 4-(etil(3-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 173(f) (98 mg, 0.294 mg). La purificación por cromatografía instantánea otorgó 80 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.93 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.67 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.32

(1H, m), 3.46 (2H, m), 5.25 (1H, m), 5.87 (1H, m), 6.89 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.62 (1H, d).

Ejemplo 174.

4-(etil(3-(3-fluoropiridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(etil(3-(3-fluoropiridin-4-il)-3-hidroxiciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo **156(a)** DE 3-fluoro-4-yodopiridina (0.78 g, 3.50 mmol), bromuro de isopropilmagnesio (4.0 ml, 4.00 mmol; 1 M en THF) y de 4-(etil(3-oxociclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.808 g, 2.50 mmol). El tiempo de reacción fue de 24 h. Rendimiento 0.357 g del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. LC-MS: *m/z*= 407.75 $(M+1)^+$.

b) 4-(etil(3-(3-fluoropiridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 132(h) del compuesto del Ejemplo 174(a) (0.286 g, 0.702 mmol. Rendimiento 0.149 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.28 (3H, t), 1.94 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.53 (3H, m), 2.65 (1H, m), 3.47 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.23 (1H, m), 6.86 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 8.36 (1H, d), 8.41 (1H, d).

Ejemplo 175.

cis-4-(etil(3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-

il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (enantiómero 1)

a) (3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

A una supensión helada agitada de hidruro de litio y aluminio (0.69 g, 20.94 mmol) en THF (40 ml) se agregó gota a gota (3-(metoxi(metil)carbamoyl)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (WO 2002/024679) (4.0 g, 13.96 mmol) en THF (20 ml) seguido por agitación por 2 h a 0 °C. La mezcla se apagó con solución de Na_2SO_4 saturado. Los sólidos precipitados se filtraron en celite y se lavaron con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró para dar 3.0 g del producto de aldehído el cual se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Una solución del producto de aldehído obtenido en lo anterior (5.0 g, 21.2 mmol) y 2-metoxietanamina (1.6 g, 21.2 mmol) en THF (50 ml) se agitó por 6 h. Isocianuro de tosilmetilo (3.3 g, 16.96 mmol) y piperazina (1.64 g, 19.08 mmol) se agregaron y calentaron a 50 °C por 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua helada y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía instantánea otorgó el compuesto del título como una mezcla de isómeros (83% del main *cis*-isómero por LC quiral). LC-MS: m/z= 324.12 (M+1). Los enantiómeros de *cis*-

isómero se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 4.6 × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: n-hexano + 0.3% DEA, eluyente B: EtOH, elución isocrática: 10% B, flujo 1.0 ml/min, detección 300 nm) para otorgar 0.16 g del enantiómero 1 (tr 7.99 min) y 0.15 g del enantiómero 2 (tr 9.0 min).

b) diclorhidrato de *cis*-3-(1-(2-Metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclohexanamina (enantiómero 1)

Una solución del compuesto del Ejemplo 175(a), enantiómero 1, (0.20 g, 0.69 mmol) en 5 M HCl en metanol (5 ml) se agitó a 0 °C por 2 h. Los solventes se evaporaron. Rendimiento 0.15 g. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 1.37 (4H, m), 1.85 (2H, d), 2.0 (1H, d), 2.2 (1H, d), 2.95 (1H, m), 31.5 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.69 (2H, t), 4.36 (2H, t), 7.55 (1H, s), 8.33 (3H, br s), 9.04 (1H, s), 14.4 (1H, br s).

c) *cis*-4-((3-(1-(2-Metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (enantiómero 1)

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) del compuesto del Ejemplo 175(b), enantiómero 1, (0.135 g, 0.605 mmol). Rendimiento 40 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (1H, m), 1.37 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.99 (2H, m), 2.18 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.70 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.46 (1H, m), 3.63 (2H, t), 4.03 (2H, t), 4.69 (1H, d), 6.68 (1H, dd), 6.78 (1H

s), 6.84 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.53 (1H, d).

d) *cis*-4-(etil(3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (enantiómero 1)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 137(d) que expone el compuesto del Ejemplo 175(c) (40 mg, 0.102 mmol). Rendimiento 25 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3H, t), 1.42 (1H, m), 1.59 (3H, m), 1.89-2.09 (4H, m), 2.73 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.41 (2H, q), 3.62 (2H, t), 3.78 (1H, m), 4.02 (2H, t), 6.80 (1H, dd), 6.81 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.57 (1H, d).

Ejemplo 176.

cis-4-(etil((3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (enantiómero 2)

a) *cis*-3-(1-(2-Metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclohexanamina diclorhidrato (enantiómero 2)

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 175(b) del enantiómero 2 de (3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclohexil)carbamato de *cis*-*tert*-butilo (0.2 g, 0.69 mmol) para otorgar 0.15 g del compuesto del título. ^{1}H RMN fue idéntico con aquel del enantiómero 1.

b) *cis*-4-(etil(3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

(enantiómero 2).

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 175 del compuesto del Ejemplo 176(a), enantiómero 2 (0.115 g, 0.515 mmol). Rendimiento 26 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3H, t), 1.42 (1H, m), 1.59 (3H, m), 1.89-2.09 (4H, m), 2.73 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.41 (2H, q), 3.62 (2H, t), 3.78 (1H, m), 4.02 (2H, t), 6.80 (1H, dd), 6.81 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.57 (1H, d).

Ejemplo 177.

cis-4-((3-((1*H*-Imidazol-1-il)metil)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo (enantiómero 1)

a) *cis*-*tert*-butil-(3-((1*H*-imidazol-1-il)metil)ciclohexil)carbamato

A una solución agitada helada de (3-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (WO 2001/046199) (4.0 g, 17.45 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se agregaron Et_3N (3.0 ml, 20.94 mmol), y MsCl (1.35 ml, 17.45 mmol). La mezcla se agitó a TA por 4 h. La reacción se apagó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 2.8 g de (3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil metansulfonato. Luego, a una suspensión agitada helada de NaH (0.328 g, 8.2 mmol,

60% en oil) en THF (10 ml) se agregó gota a gota una solución de imidazol (0.744 g, 10.94 mmol) en THF (10 ml). Después de 15 min una solución del producto de metansulfonato (2.8 g, 9.12 mmol) obtenido en lo anterior en THF (20 ml) se agregó gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó a 50 °C por 16 h. La mezcla se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.715 g del compuesto racémico del título. LC-MS: *m/z*= 280.1 (M+1). Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 4.6 × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: n-hexano + 0.1% DEA, eluyente B: EtOH, elución isocrática: 15% B, flujo 1.0 ml/min, detección 300 nm) para otorgar 0.16 g del enantiómero 1 (tr 6.36 min) y 0.15 g del enantiómero 2 (tr 7.55 min).

b) diclorhidrato de *cis*-3-((1*H*-imidazol-1-il)metil)ciclohexanamina (enantiómero 1)

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 175(b) del compuesto del Ejemplo 177(a), enantiómero 1 (0.8 g, 28.69 mmol). Rendimiento 0.40 g. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 0.89 (1H, m), 1.04 (1H, m), 1.24 (2H, m), 1.48 (1H, d), 1.78 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.95 (1H, m), 4.12 (2H, d), 7.72 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.1 (3H, br s), 9.16 (1H, s), 14.6 (1H, br s).

c) *cis*-4-((3-((1*H*-imidazol-1-il)metil)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo (enantiómero 1)

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 175 del compuesto del Ejemplo 177(b), enantiómero 1 (0.180 g, 0.714 mmol). Rendimiento 25 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (1H, m), 1.18 (3H, t), 1.45 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.90 (4H, m), 3.35 (2H, q), 3.67 (1H, m), 3.86 (2H, d), 6.74 (1H, dd), 6.89 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.55 (1H, d).

Ejemplo 178.

Trans-4-(etil(3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) diclorhidrato *de trans*-3-(1-(2-Metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopentanamina

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 175(b) del compuesto del Ejemplo 102(a) (trans diastereómero). Rendimiento 0.4 g. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 1.68 (2H, m), 1.97 (1H, m), 2.2 (3H, m), 3.28 (3H, s), 3.65 (2H, m), 3.7 (2H, t), 4.35 (3H, t), 7.59 (1H, s), 8.29 (3H, br s), 9.04 (1H, s), 14.3 (1H, br s).

b) *trans*-4-(etil(3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 175 del compuesto del Ejemplo 178(a) (0.38 g, 1.347 mmol).

Rendimiento 78 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 1.82 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.26 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.43 (2H, q), 3.62 (2H, t), 4.03 (2H, t), 4.38 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.85 (1H, s), 6.97 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.56 (1H, d).

Ejemplo 179.

4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)-amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(etil(3-(1-tosil-1H-imidazol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 150 (0.30 g, 0.866 mmol), cloruro de p-toluensulfonil (0.17 g, 0.892 mmol) y TEA (0.125 ml, 0.896 mmol) en DCM seco (5 ml) se agitó a TA por 1 h. La mezcla se diluyó con DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para otorgar 0.34 g del compuesto del título el cual se usó como tal en la siguiente etapa. LC-MS: *m/z*= 501.77 $(M+1)^+$.

b) 4-(etil(3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 179(a) (0.34 g, 0.679 mmol) en DCM seco (7 ml) se trató con tetrafluorborato de trietiloxonio (0.136 g, 0.713 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a TA y luego se trató con metanol (3 ml). Después de agitar por 30 min la mezcla se evaporó a sequedad.

El residuo se purificó por cromatografía instantánea para otorgar el producto como una sal de fluoroborato. La sal se disolvió en DCM, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para otorgar 0.157 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 1.48 (3H, t), 2.70 (1H, m), 2.85 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.46 (2H, q), 4.13 (2H, q), 4.67 (1H, m), 5.88 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, d). Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: *n*-hexano + 0.1% DEA, eluyente B: EtOH + 0.1% DEA, elución isocrática: 10% B, flujo 20 ml/min, detección 300 nm) para otorgar 43.2 mg del enantiómero 1 (tr 35 min) y 43 mg del enantiómero 2 (tr 43 min).

Ejemplo 180.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclopent-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4,4-dimetilciclopentano-1,3-diona

Una solución de 3-isobutoxi-5,5-dimetilciclopent-2-enona (2.13 g, 11.69 mmol) (preparado como en US 4546194) en THF (12 ml) se trató con 10% HCl acuoso (36.5 ml, 105 mmol) y se agitó a TA por 9 h. Metanol se evaporó y el residuo se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se

lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron para otorgar 0.958 g del compuesto del título como la mezcla de las formas ceto y enol. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) enol form: 1.23 (6H, s), 2.47 (2H, s), 5.19 (1H, s), 9.92 (1H, br s).

b) 3-cloro-5,5-dimetilciclopent-2-enona

El compuesto del Ejemplo 180(a) (0.958 g, 7.59 mmol) en DCM seco (25 ml) a 0-5 °C se trató con a solución de cloruro de oxalilo (1.325 ml, 15.19 mmol) en DCM seco (6 ml). La mezcla se agitó a TA. Después de que la reacción se completó se apagó con agua helada y $NaHCO_3$ saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron para otorgar 1.16 g del compuesto del título el cual se usó como tal en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.18 (6H, s), 2.72 (2H, d), 6.16 (1H, t).

c) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclopent-2-enona

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 169(a) del compuesto del Ejemplo 180(b) e imidazol (1.092 g, 16.04 mmol). La reacción se realizó en tolueno (13 ml) a 110 °C por 3.5 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron.

Rendimiento 1.06 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (6H, s), 2.96 (2H, d), 6.03 (1H, t), 7.23 (1H, m), 7.28 (1H, t), 7.91 (1H, s).

d) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclopent-2-enol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(b) comenzando del compuesto del Ejemplo 180(c) (1.06 g, 6.02 mmol). Rendimiento 1.03 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.19 (6H, s), 2.51 (1H, d), 2.75 (1H, dt), 4.36 (1H, br s), 5.69 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, m), 7.68 (1H, s).

e) 1-(3-Azido-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)-1*H*-imidazol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(c) comenzando del compuesto del Ejemplo 180(d) (0.376 g, 2.11 mmol). La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.248 g del compuesto del título (pureza 77% por NMR). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (3H, s), 1.28 (3H, s), 2.55 (1H, d), 2.78 (1H, dt), 4.02 (1H, m), 5.67 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.18 (1H, t), 7.69 (1H, s).

f) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclopent-2-enamina

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 180(e) (0.58 g, 1.798 mmol; pureza 63%) y trifenilfosfina (0.943 g, 3.60 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 65 °C hasta que todo el material de partida había reaccionado (monitoreado por TLC y LC-MS). La mezcla fría de reacción se trató con 1M NaOH (5

ml) y se agitó a TA hasta que se completó. Metanol se evaporó, el residuo se acidificó con 2 M HCl y la fase acuosa se lavó con EtOAc. La fase acuosa se basificó con 2 M NaOH y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron para otorgar 0.231 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.11 (3H, s), 1.19 (3H, s), 2.55 (1H, dt), 2.65 (1H, dt), 3.61 (1H, m), 5.59 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.65 (1H, s).

g) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclopent-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) del compuesto del Ejemplo 180(f) (0.23 g, 1.298 mmol). Rendimiento 0.284 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.15 (3H, s), 1.37 (1H, s), 2.60 (1H, d), 2.73 (1H, dt), 4.36 (1H, m), 5.00 (1H, d), 5.56 (1H, m), 6.76 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.64 (1H, s).

h) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclopent-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) del compuesto del Ejemplo 180(g) (0.275 g, 0.794 mmol). La purificación por HPLC preparativo dio 0.145 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.98 (3H, s), 1.19 (3H, t), 1.39 (3H, s), 2.62 (1H, d), 2.86 (1H, dt), 3.17-3.42 (2H,

m), 4.67 (1H, t), 5.64 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.16 (1H, s),m 7.21 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.74 (1H, s). Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: *n*-hexano + 0.1% DEA, eluyente B: EtOH + 0.1% DEA, elución isocrática: 10% B, flujo 20 ml/min, detección 300 nm) para otorgar 54 mg del enantiómero 1 (tr 18 min) y 41 mg del enantiómero 2 (tr 22.1 min).

Ejemplo 181.

(*R*)-4-((1-(1,3,4-thiadiazol-2-il)piperidin-3-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) de clorhidrato de (*R*)-1-(piridin-3-il)piperidin-3-amina (0.167 g, 0.50 mmol) y 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (83 mg, 0.50 mmol. Rendimiento 88 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, t), 1.87 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.12 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.46 (2H, m), 3.92 (2H, m), 4.20 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 8.51 (1H, s).

Ejemplo 182.

4-((3-(*2H*-1,2,3-Triazol-2-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(*2H*-1,2,3-Triazol-2-il)ciclopent-2-enona

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 169(a) de 3-clorociclopent-2-ona (1.0 g, 8.58 mmol) y *2H*-1,2,3-triazol

(1.0 ml, 17.26 mmol) a 80 °C. Rendimiento 1.10 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.68 (2H, m), 3.31 (2H, m), 6.60 (1H, t), 7.92 (2H, s).

b) 3-(*2H*-1,2,3-Triazol-2-il)ciclopent-2-enol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(b) del compuesto del Ejemplo 182(a) (1.08 g, 7.24 mmol). Rendimiento 1.037 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.98 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.21 (1H, m), 5.08 (1H, m), 6.30 (1H, m), 7.74 (2H, s).

c) 3-(*2H*-1,2,3-Triazol-2-il)ciclopentanol

El compuesto del Ejemplo 182(b) (0.151 g, 1.00 mmol) se disolvió en MeOH (20 ml) y se hidrógenoó en un aparato de hidrógenoación de flujo continuo H-Cube (ThalesNano Inc.) usando un cartucho catalizador 10% Pd/C. La reducción se condujo a 60 °C usando 10 bar de presión de hidrógeno con a velocidad de flujo de 1 ml/min. Los solventes se evaporaron para otorgar 0.152 g del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (relación 70:30 por NMR). El producto se usó como tal en la siguiente etapa.

d) 2-(3-Azidociclopentil)-*2H*-1,2,3-triazol

Una mezcla enfriada del compuesto del Ejemplo 182(c) (0.426 g, 2.78 ml) y TEA (0.58 ml, 4.16 mmol) en DCM seco (25 ml) se trató con una solución de cloruro de metansulfonilo (0.32 ml, 4.13 mmol) en DCM seco (3 ml) y se agitó durante la

noche a TA. La mezcla se lavó con NH_4Cl saturado, agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para obtener 0.594 g de 3-(*2H*-1,2,3-triazol-2-il)ciclopentil metansulfonato. Este material se disolvió en DMSO (8 ml) y se trató con azida de sodio (0.334 g, 5.14 mmol) y se agitó a 60 °C. Después la reacción se completó la mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con TBME. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron para otorgar 0.377 g del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. El producto se usó como tal en la siguiente etapa.

e) clorhidrato de 3-(*2H*-1,2,3-Triazol-2-il)ciclopentanamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(d) del compuesto del Ejemplo 182(d) (0.377 g, 2.12 mmol). El producto crudo se disolvió en 2-propanol (3 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno (0.822 ml, 3.29 mmol; 4 M en dioxano) para otorgar un material gomoso el cual se trituró con éter para otorgar 0.173 g del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) del principal diastereómero: 1.75 (1H, m), 2.03 (1H, m), 2.20 (2H,m), 2.41 (2H, m), 3.80 (1H, m), 5.27 (1H, m), 7.79 (2H, s), 8.15 (3H, br s).

f) 4-((3-(*2H*-1,2,3-Triazol-2-il)ciclopentil)amino)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) del compuesto del Ejemplo 182(e) (0.173 g, 0.917 mmol) usando 3.95 equivalente molar de DIPEA. Rendimiento 0.168 g como una mezcla de diastereómeros. LC-MS: *m/z*= 322.36 $(M+1)^+$.

g) 4-((3-(*2H*-1,2,3-Triazol-2-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 182(f) (0.182 g, 0.566 mmol). El rendimiento del producto crudo fue de 0.191 g. Los isómeros se separaron por HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm ×250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: *n*-hexano, eluyente B: EtOH, elución isocrática: 10% B, flujo 20 ml/min, detección 295 nm). Los cuatro estereoisómeros se obtuvieron. Enantiómero 1 de *cis*-diasteromer (tr 11.3 min, rendimiento 12 mg) y enantiómero 2 de *cis*-diastereómero (tr 12.3 min, rendimiento 10 mg), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 2.11 (2H, m), 2.20-2.40 (3H, m), 2.68 (1H, dt), 3.51 (2H, m), 4.32 (1H, m), 5.16 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.63 (2H, s), y enantiómero 1 de *trans*-diastereómero, (tr 13.0 min, rendimiento 39.5 mg) y enantiómero 2 de *trans*-diastereómero (tr 14.5 min, rendimiento 47.8 mg), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 1.84 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.24 (2H, m), 2.53

(2H, m), 3.43 (2H, m), 4.74 (1H, m), 5.23 (1H, m), 6.89 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.63 (2H, s).

Ejemplo 183.

4-((3-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (3-formilciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de (4-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de *cis*-*tert*-butilo (WO 2005/075426) (5.33 g, 25.0 mmol), TEA (12.50 ml, 90.0 mmol), DMSO (25 ml) y DCM (45 ml) se enfrió a 0-5 °C y se trató en porciones con una solución de complejo de trióxido-piridina de sulfuro (7.96 g, 50.0 mmol) en DMSO (25 ml). La mezcla se agitó a TA. Después la reacción se completó la mezcla se diluyó con agua y salmuera y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH_4Cl saturado, agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para otorgar 2.65 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.44 (9H, s), 2.40 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.02 (1H, m), 4.39 (1H, br s), 4.68 (1H, br s), 6.80 (1H, m), 9.75 (1H, s).

b) (3-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 183(a) (0.423 g, 2.00 mmol) y *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (0.274 ml, 2.50 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a TA hasta que todo el aldehído había reaccionado. Luego isocianuro de tosilmetilo (0.469 g, 2.40 mmol) y DBU (0.603 ml, 2.00 mmol) se agregaron y la agitación se continuó a TA Después la reacción se completó la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía instantánea dio 0.416 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.45 (9H, s), 2.28 (6H, s), 2.41 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.61 (2H, t), 2.95 (1H, dd), 3.08 (1H, dd), 4.10 (2H, t), 4.37 (1H, br s), 4.77 (1H, br s), 5.75 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.50 (1H, s).

c) diclorhidrato de 3-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 183(b) (0.416 g, 1.298 mmol) y metanol (6 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (1.30 ml, 5.20 mmol; 4 M solución en dioxano) y se agitó a TA Después la reacción se completó la mezcla se concentró. El residuo se trituró con éter para otorgar 0.408 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 2.70 (2H, m), 2.85 (6H, s), 2.94 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.96 (1H, br s), 4.82 (2H, m), 6.35 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.39 (3H, br s), 9.29 (1H, s), 11.26 (1H,

br s).

d) 4-((3-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) comenzando del compuesto del Ejemplo 183(c) (0.408 g, 1.294 mmol) y usando 4.44 equivalente de DIPEA. Rendimiento 0.139 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.29 (6H, s), 2.53 (1H, m), 2.63 (3H, m), 3.10 (1H, m), 3.21 (1H, m), 4.13 (2H, t), 4.28 (1H, m), 5.05 (1H, d), 5.83 (1H, m), 6.72 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 6.97 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.57 (1H, d).

e) 4-((3-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 183(d) (0.139 g, 0.357 mmol). Extracción con DCM. La purificación por HPLC preparativo otorgó 57 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 2.31 (6H, s), 2.67 (2H, t), 2.70 (1H, m), 2.84 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.47 (2H, q), 4.17 (2H, t), 4.67 (1H, m), 5.90 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.58 (1H, d).

Ejemplo 184.

4-((5,5-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 5,5-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclopent-2-enona

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 180(b) (1.71 g, 11.83 mmol) y 1,2,4-triazol-1-ida de sodio (1.507 g, 16.56 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C. Después la reacción se completó la mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para otorgar 2.14 g del compuesto del título el cual se llevó a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (6H, s), 3.04 (2H, d), 6.37 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.52 (1H, s).

b) 5,5-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclopent-2-enol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(b) del compuesto del Ejemplo 184(a) (2.10 g, 11.85 mmol). Rendimiento 1.85 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.70 (1H, m), 2.61 (dd), 2.82 (1H, dt), 4.41 (br s), 6.97 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.23 (1H, s).

c) 1-(3-Azido-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(c) del compuesto del Ejemplo 184(b). Después la reacción se completó la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 2 M HCl, agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía

instantánea otorgó 0.797 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (3H, s), 1.28 (3H, s), 2.65 (1H, d), 2.85 (1H, dt), 4.07 (1H, s), 6.06 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, s).

d) clorhidrato de 5,5-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclopent-2-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 180(f) comenzando del compuesto del Ejemplo 184(c) (0.797 g, 3.90 mmol). El producto crudo se disolvió en 2-propanol (2.5 ml) y se trató con HCl (1.20 ml, 4.80 mmol; 4 M en dioxano) y éter. El precipitado sólido se filtró, se lavó con éter y se secó *in vacuo*. Rendimiento 0.604 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.22 (2×3H, 2×s), 2.73 (1H, d), 2.95 (1H, dt), 3.85 (1H, m), 5.99 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.38 (3H, br s), 8.96 (1H, s).

e) 4-((5,5-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) comenzando del compuesto del Ejemplo 184(d) (0.604 g, 2.81 mmol). Rendimiento 0.36 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.17 (3H, s), 1.40 (1H, s), 2.73 (1H, m), 2.85 (1H, dt), 4.42 (1H, m), 4.52 (1H, d), 5.98 (1H, m), 6.75 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.23 (1H, s).

f) 4-((5,5-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 184(e) (0.36 g, 1.036 mmol). Se extrajo con DCM. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.30 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.00 (3H, s), 1.20 (3H, t), 1.41 (3H, s), 2.71 (1H, d), 2.91 (1H, dt), 3.23 (1H, m), 3.39 (1H, m), 4.72 (1H, t), 6.08 (1H, m), 6.86 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 7.61 (1H, d), 8.06 (1H, s), 8.27 (1H, s). Los enantiómeros de se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: *n*-hexano + 0.2% DEA, eluyente B: IPA + 0.2% DEA, elución isocrática: 5% B, flujo 20 ml/min, detección 300 nm) para otorgar 71 mg del enantiómero 1 (tr 25.5 min) y 67 mg del enantiómero 2 (tr 28 min).

Ejemplo 185.

4-(etil(3-(1-(2-morfolinoetil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (3-(1-(2-morfolinoetil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) comenzando de (3-formilciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.423 g, 2.00 mmol) y 2-morfolinetanamina (0.394 ml, 3.00 mmol). Rendimiento 0.370 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.45 (9H, s), 2.41 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.55 (1H, m), 2.68

(2H, t), 2.96 (1H, dd), 3.08 (1H, dd), 3.70 (4H, m), 4.13 (1H, t), 4.37 (1H, br s), 4.75 (1H, br s), 5.74 /1H, s), 6.98 (1H, s), 7.53 (1H, s).

b) diclorhidrato de 3-(1-(2-Morfolinoetil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(c) comenzando del compuesto del Ejemplo 185(a) (0.37 g, 1.021 mmol). Rendimiento 0.394 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 2.70 (2H, m), 2.96 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.2-3.7 (6H, m), 3.92 (6H, m), 4.83 (1H, s), 6.36 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.36 (3H, br s), 9.24 (1H, s), 11.86 (1H, br s).

c) 4-((3-(1-(2-Morfolinoetil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) comenzando del compuesto del Ejemplo 185(b) (0.394 g, 1.022 mmol). Rendimiento 0.158 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.48 (4H, m), 2.53 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.70 (2H, t), 3.11 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.70 (4H, m), 4.16 (2H, t), 4.29 (1H, m), 4.74 (1H, d), 5.81 (1H, m), 6.71 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, d).

d) 4-(etil(3-(1-(2-morfolinoetil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 185(c) (0.158 g, 0.366

mmol). Extracción con DCM. Rendimiento 99 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 2.49 (4H, m), 2.71 (1H, m), 2.72 (2H, t), 2.85 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.47 (2H, q), 3.71 (4H, m), 4.18 (2H, t), 4.67 (1H, m), 5.89 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.00 (1H, br s), 7.57 (1H, d), 7.59 (1H s).

Ejemplo 186.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluoro-metil)benzonitrilo

a) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopentanol

A una solución de 3-amino-2,2-dimetilciclopentanol (WO 2012/125886) (10.0 g, 0.078 mol) en MeOH (120 ml) se agregaron glioxal (40% solución acuosa, 15.1 ml, 0.104 mol), NH_4OAc (17.91 g, 0.233 mol) y HCHO (35% solución acuosa, 17.46 ml, 0.233 mol). La mezcla se agitó a 60 °C por 8 h. El solvente se evaporó y el residuo se basificó por solución 2 M KOH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de columna otorgó 3.8 g del compuesto del título. ^{1}HNMR (400 MHz; DMSO-d_6): 7.65 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.78 (bs, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 2.02-2.20 (m, 3H), 1.54 (bs, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.56 (s, 3H). LC-MS: *m/z*= 181.08 $(M+1)^+$.

b) 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopentanona

A una solución del compuesto del Ejemplo 186(a) (1.7 g, 0.011 mol) en DCM (65 ml) se agregó Peryodinano Dess-Martin (12.7 g, 0.023 mol). La mezcla se agitó a TA por 12 h y se apagó con solución de $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ acuosa. La mezcla se agitó por 30 min y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de columna otorgó 1.4 g del compuesto del título. ^{1}HNMR (400 MHz; DMSO-d_6): 7.73 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.57 (t, 1H), 2.30-2.58 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 0.58 (s, 3H). LC-MS: *m/z*=179.30 $(M+1)^+$.

c) (3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 186(b) (3.0 g, 0.017 mol) en EtOH (50 ml) se agregaron tamices moleculares (4 °A, 12.9 g) y NH_4OAc (12.9 g, 0.167 mol). La mezcla se calentó a 45 °C por 2 h, se enfrió a TA. $NaCNBH_3$ (3.14 g, 0.050 mol) se agregó y la mezcla se calentó a reflujo por 20 h. La masa de reacción se filtró a través de una cama de Celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida para otorgar 3.0 g de un aceite viscoso. LC-MS: *m/z*= 180.15 $(M+1)^+$. El aceite se disolvió en DCM (15 ml). TEA (5.6 ml, 0.040 mol) y Boc_2O (6.0 ml, 0.020 mol) se

agregaron y la mezcla se agitó a TA por durante la noche. La reacción se apagó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. La purificación por cromatografía de columna dio 300 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6) del mayor diastereómero: 7.65 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.92-12.07 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.49 (s, 3H).

d) diclorhidrato de 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopentanamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 186(c) (0.250 g, 0.892 mmol) en dioxano (2 ml) se agregó 4 M HCl en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a TA por 5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el sólido formado se lavó con DCM y se secó bajo vacío para dar 150 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. LC-MS: *m/z*= 180.15 $(M+1)^+$

e) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(d) del compuesto del Ejemplo 186(d) (97 mg, 0.385 mmol). Rendimiento 70 mg como una mezcla de diastereómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) del mayor diastereómero: 0.77 (3H, s), 1.10 (3H,s),

1.67 (1H, m), 2.24-2.4 (3H, m), 3.75 (1H, q), 4.22 (1H, m), 4.53 (1H, d), 6.76 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 6.97 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.56 (1H, d).

f) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 186(e) (70 mg, 0.201 mmol). Se extrajo con DCM. El HPLC preparativo otorgó 32 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) del mayor diastereómero: 0.74 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.18 (3H, t), 2.12 (1H, m), 2.30 (3H, m), 3.54 (2H, q), 4.27 (2H, m), 6.96 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.59 (1H, s).

Ejemplo 187.

4-(etil(3-(1-(2-(4-metoxifenoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (3-(1-(2-(4-metoxifenoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) comenzando de (3-formilciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.423 g, 2.00 mmol) y 2-(4-metoxifenoxi)etanamina (0.401 g, 2.40 mmol). Rendimiento 0.434 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.45 (9H, s), 2.40 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.94 (1H,

dd), 3.08 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 4.17 (2H, t), 4.36 (1H, m), 4.39 (2H, t), 4.79 (1H, br s), 5.74 (1H, m), 6.76-6.83 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.56 (1H, s).

b) 3-(1-(2-(4-Metoxifenoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(c) del compuesto del Ejemplo 187(a) (0.434 g, 1.086 mmol). El producto crudo se disolvió en agua, se basificó con 2 M NaOH y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. Rendimiento 0.31 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.31 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.18 (2H, t), 4.41 (2H, t), 5.73 (1H, m), 6.80 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.58 (1H, s).

c) 4-((3-(1-(2-(4-Metoxifenoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) del compuesto del Ejemplo 187(b) (0.456 g, 1.523 mmol). Rendimiento 0.369 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.51 (1H, m), 2.64 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.19 (2H, t), 4.28 (1H, m), 4.43 (2H, t), 4.69 (1H, d), 5.81 (1H, m), 6.69 (1H, dd), 6.80 (4H, m), 6.85 (1H, d), 7.02 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.63 (1H, s).

d) 4-(etil(3-(1-(2-(4-metoxifenoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-

il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 187(c) (0.369 g, 0.788 mmol). Se extrajo con DCM. Rendimiento 0.285 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 2.69 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.45 (2H, q), 3.77 (3H, s), 4.22 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.66 (1H, m), 5.88 (1H, m), 6.81 (5H, m), 6.98 (1H, d), 7.02 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.64 (1H, s).

Ejemplo 188.

4-(etil(3-(1-isobutil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (3-(1-isobutil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) de (3-formilciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.423 g, 2.00 mmol) y isobutilamina (0.28 ml, 2.82 mmol). Rendimiento 0.447 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.92 (6H, d), 1.45 (9H, s), 2.04 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.95 (1H, dd), 3.07 (1H, dd), 3.80 (2H, d), 4.36 (1H, br s), 4.75 (1H, br s), 5.69 (1H, br s), 6.99 (1H, s), 7.39 (1H, s).

b) 3-(1-Isobutil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 187(b) del compuesto del Ejemplo 188(a) (0.433 g, 1.418 mmol). Rendimiento 0.166 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.92 (6H, d),

2.06 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.86 (1H, dd), 2.98 (1H, dd), 3.73 (1H, m), 3.80 (2H, m), 5.69 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.38 (1H, s).

c) 4-((3-(1-Isobutil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) del compuesto del Ejemplo 188(b) (0.166 g, 0.809 mmol). Rendimiento 0.120 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.94 (6H, d), 2.05 (1H, m), 2.51 (1H, d), 2.64 (1H, d), 3.10 (1H, dd), 3.22 (1H, dd), 3.82 (2H, d), 4.28 (1H, m), 4.67 (1H, d), 5.75 (1H, br s), 6.71 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, d).

d) 4-(etil(3-(1-isobutil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 188(c). Se extrajo con DCM. Rendimiento 86 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.95 (6H, m), 1.23 (3H, t), 2.08 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.99 (1H, dd), 3.09 (1H, dd), 3.46 (2H, q), 3.85 (2H, m), 4.66 (1H, m), 5.82 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.58 (1H, d).

Ejemplo 189.

4-(etil(3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) de (3-formilciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.423 g, 2.00 mmol) y 2-metoxietilamina (0.25 ml, 2.88 mmol). Rendimiento 0.361 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.45 (9H, s), 2.40 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.95 (1H, dd), 3.07 (1H, dd), 3.34 (3H, s), 3.64 (2H, t), 4.19 (2H, t), 4.36 (1H, br s), 4.77 (1H, br s), 5.71 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.52 (1H, s).

b) diclorhidrato de 3-(1-(2-Metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(c) del compuesto del Ejemplo 189(a) (0.361 g, 1.174 mmol). Rendimiento 0.244 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 2.63 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.73 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.48 (2H, t), 6.25 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.33 (3H, br s), 9.14 (1H, d).

c) 4-((3-(1-(2-Metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(d) del compuesto del Ejemplo 189(b) (0.344 g, 1.166 mmol). Rendimiento 0.219 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.51 (1H, m), 2.64 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.67 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.28 (1H, m), 4.71 (1H, d), 5.78 (1H,

br s), 6.71 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.58 (1H, d).

d) 4-(etil(3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 189(c) (0.109 g, 0.29 mmol). Extracción con DCM. Rendimiento 79 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 2.69 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.99 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 3.36 (3H, s), 3.47 (2H, q), 3.69 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.67 (1H, m), 5.85 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, d).

Ejemplo 190.

4-((3-(1-(2-Metoxietil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 189(c) (0.11 g, 0.292 mmol) y yodometano (45 µl, 0.731 mmol). Rendimiento 59 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.64 (1H, m), 2.79 (1H, m), 2.79 (1H, dd), 2.93 (3H, s), 3.02 (1H, dd), 3.13 (1H, dd), 3.36 (3H, s), 3.68 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.80 (1H, m), 5.84 (1H, br s), 6.87 (1H, dd), 7.03 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.60 (1H, d).

Ejemplo 191.

4-(etil(3-(1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

(enantiómero 1)

a) (3-(1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

Una solución de (3-formilciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (5.0 g, 23.66 mmol) y 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina (2.44 g, 23.66 mmol) en THF (50 ml) se agitó por 6 h. TosMIC (3.7 g, 18.96 mmol) y K_2CO_3 (2.94 g, 21.29 mmol) se agregaron y se agitó por 16 h (se monitoreó por TLC). La mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 1.0 g del compuesto del título. LC-MS: *m/z*= 336.2 (M+1). Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 4.6 × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: n-hexano + 0.1% DEA, eluyente B: EtOH, elución isocrática: 30% B, flujo 1.0 ml/min, detección 300 nm) para otorgar 0.35 g del enantiómero 1 (tr 4.04 min) y 0.35 g del enantiómero 2 (tr 4.83 min).

b) 3-(1-(2-Metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina diclorhidrato (enantiómero 1)

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 175(b) del compuesto del Ejemplo 191(a), enantiómero 1 (0.35 g). Rendimiento 0.2 g. ^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): 1.11 (6H, s), 2.62 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.93 (1H, dd), 3.05 (1H, dd),

3.14 83H, s), 3.93 (1H, m), 4.28 (2H, s), 6.27 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.3 (3H, br s), 8.9 (1H, s), 14.8 (1H, br s).

c) (4-((3-(1-(2-Metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (enantiómero 1)

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(d) del compuesto del Ejemplo 191(b), enantiómero 1 (0.188 g, 0.61 mmol). Rendimiento 0.124 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.12 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.62 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.20 (1H, m), 4.01 (2H, s), 4.27 (1H, m), 4.90 (1H, d), 5.84 (1H, br s), 6.70 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.61 (1H, s).

d) 4-(etil(3-(1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (enantiómero 1)

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 191(c), enantiómero 1 (0.124 mg, 0.307 mmol). Se extrajo con DCM. Rendimiento 76 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.14 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.23 (3H, t), 2.68 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.46 (2H, q), 4.05 (2H, s), 4.65 (1H, m), 5.91 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.57 (1H, dd), 7.64 (1H, s).

Ejemplo 192.

4-(etil(3-(1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (enantiómero 2)

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 191 del compuesto del Ejemplo 191(b), enantiómero 2 (0.162 g, 0.526 mmol). Rendimiento 49 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.14 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.23 (3H, t), 2.68 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.46 (2H, q), 4.05 (2H, s), 4.65 (1H, m), 5.91 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.57 (1H, dd), 7.64 (1H, s).

Ejemplo 193.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclopent-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 180(g) (0.435 g, 1.256 mmol) y yodometano (0.172 ml, 2.76 mmol). Rendimiento 0.322 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.01 (1H, s), 1.40 (3H, s), 2.64 (1H, dd), 2.85 (1H, dt), 2.90 (3H, s), 4.69 (1H, t), 5.55 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.62 (1H, dd), 7.74 (1H, s). Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, eluyente B: THF + 0.2% DEA, elución isocrática: 2% B, flujo 20 ml/min, detección 300 nm)

para otorgar 83 mg del enantiómero 1 (tr 17 min) y 81 mg del enantiómero 2 (tr 22.5 min).

Ejemplo 194.

4-((3-cloro-4-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)-2,2-dimetilciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 6,6-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-ona

A una solución de 2,2-dimetilciclopentano-1,3-diona (20.0 g, 0.159 mol) en tolueno (250 ml) se agregaron etilenglicol (9 ml, 0.159 mol) y *p*-TSOH (cat). La mezcla se calentó a reflujo bajo una trampa de Dean-Stark por 4 h. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar 12.1 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz; DMSO-d_6): 3.85-3.97 (m, 4H), 2.32 (t, 2H), 2.05 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

b) Oxima de 6,6-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-ona

A una solución del compuesto del Ejemplo 194(a) (8.0 g, 0.047 mol) en MeOH (150 ml) se agregaron piridina (5.7 ml, 0.071 mol) y $NH_2OH \cdot HCl$ (4.91 g, 0.071 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA por 4 h. El solvente se destiló y la mezcla se trató con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. Rendimiento 8.1 g. ^{1}H RMN (400 MHz; $CDCl_3$): 3.97 (s, 4H), 2.58 (t, 2H), 1.93 (t,

2H), 1.12 (s, 6H).

c) 6,6-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 194(b) (2.0 g, 0.014 mol) en EtOH (35 ml) se agregó Níquel Raney (3.0 g). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (1 atm) a TA por 16 h. La mezcla se filtró a través de una cama de Celite, se lavó con EtOH y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre alúmina básica. Rendimiento 0.9 g. ^{1}H RMN (400 MHz; DMSO-d_6): 3.80 (bs, 4H), 2.86 (t, 1H), 1.71-1.90 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.21-1.32 (m, 1H), 0.81 (s, 3H), 0.76 (s, 3H); MS: *m/z*= 172.10 $[M+1]^+$.

d) 4-((6,6-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) del compuesto del Ejemplo 194(c) (1.62 g, 9.46 mmol) y usando 2.2 equivalente de DIPEA. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 2.33 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.51 (1H, m), 1.92 (2H, m), 2.27 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.96 (4H, m), 4.95 (1H, d), 6.68 (1H, dd), 6.84 (1H, d), 7.52 (1H, d).

e) 4-((6,6-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 132(d) del

compuesto del Ejemplo 194(d) (1.16 g, 3.41 mmol). Extracción con DCM. Rendimiento 1.06 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.82 (3H, s), 1.09 (3H, s), 1.17 (3H, t), 1.89 (2H, m), 2.00 (2H, m), 3.39 (1H, m), 3.65 (1H, m), 2.95 (4H, m), 4.28 (1H, t), 6.89 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.54 (1H, d).

f) 4-((2,2-dimetil-3-oxociclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 194(e) (1.06 g, 2.68 mmol) y TsOH (0.127 g, 0.669 mmol) en acetona-agua (12.5 ml-5 ml) se agitó a TA hasta que la reacción se completó. La mezcla se neutralizó por $NaHCO_3$ saturado. Acetona se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron. Rendimiento 0.886 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.22 (3H, t), 2.26 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.45-2.62 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.37 (1H, t), 6.91 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.59 (1H, d).

g) 4-((3-cloro-4-formil-2,2-dimetilciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 194(f) (0.488 g, 1.505 mmol) y 1-*tert*-butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametilmetanodiamina (1.5 ml, 7.26 mmol) en tolueno seco (7.5 ml) se agitó a 70 °C de temperatura hasta que la reacción se completó. Agua y

NH_4Cl saturado se agregaron a la mezcla enfriada la cual se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para otorgar 0.649 g 4-((4-((dimetilamino)metilene)-2,2-dimetil-3-oxociclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. ESTE material se disolvió en DMF seco (7.5 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (0.40 ml, 4.59 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C hasta que la reacción alcanzó la compleción. La mezcla enfriada se diluyó con agua y NH_4Cl saturado y se extrajo con TBME. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron para otorgar 0.440 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.05 (3H, s), 1.23 (3H, t), 1.36 (3H, s), 2.86 (1H, dd), 3.02 (1H, dd), 3.25-3.45 (2H, m), 4.52 (1H, dd), 6.87 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 10.04 (1H, s).

h) 4-((3-cloro-4-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)-2,2-dimetilciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) del compuesto del Ejemplo 194(g) (0.225 g, 0.607 mml) y etilamina (0.50 ml, 1.00 mmol; 2 M en THF). Rendimiento 0.162 g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.04 (3H, s), 1.27 (3H, t), 1.35 (3H, s), 1.44 (3H, t), 2.87 (1H, dd), 3.15 (1H, dd), 3.49 (2H, m), 3.99 (2H, q), 4.56 (1H, dd), 6.90 (1H, dd), 7.08 (1H, d),

7.14 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.61 (1H, dd).

Ejemplo 195.

4-(etil(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

a) (3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de (3-formilciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.423 g, 2.00 mmol) y metilamina (2.5 ml, 5.0 mmol; 2 M en MeOH) en DCM (7.5 ml) se agitó a TA hasta que todo el aldehído había reaccionado. Los solventes se evaporaron. El residuo se disolvió en 1,2 dicloroetano (10 ml) y se trató con isocianuro de tosilmetilo (0.488 g, 2.50 mmol) y DBU (0.603 ml, 2.00 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C. Después la reacción se completó la mezcla se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.249 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.45 (9H, s), 2.41 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 4.81 (1H, br s), 5.81 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.39 (1H, s).

b) diclorhidrato de 3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(c)

comenzando del compuesto del Ejemplo 195(a) (0.249 g, 0.946 mmol). Rendimiento 0.206 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): 2.63 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.94 (1H, m), 6.27 (1H, m), 7.72 (1H, d), 8.28 (3H, br s), 9.02 (1H, s).

c) 4-((3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 195(b) (0.206 g, 0.872 mmol). Rendimiento 0.132 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.28 (1H, m), 4.98 (1H, d), 5.88 (1H, m), 6.71 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.57 (1H, d).

d) 4-(etil(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(e) comenzando del compuesto del Ejemplo 195(c) (0.127 g, 0.382 mmol). Rendimiento 0.116 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 2.70 (1H, m), 2.84 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.78 (3H, d), 4.67 (1H, m), 5.94 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.58 (1H, dd). Los enantiómeros de se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: *n*-hexano + 0.2% DEA,

eluyente B: EtOH + 0.2% DEA, elución isocrática: 15% B, flujo 20 ml/min, detección 300 nm) para otorgar 29 mg del enantiómero 1 (tr 21.3 min) y 28 mg del enantiómero 2 (tr 25 min).

Ejemplo 196.

4-((3-(1-(2-(Benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (3-(1-(2-(benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) comenzando de (3-formilciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.528 g, 2.5 mmol), clorhidrato de 2-(benciloxi)etanamina (0.563 g, 3.00 mmol), DIPEA (0.55 ml, 3.16 mmol), isocianuro de tosilmetilo (0.635 g, 3.25 mmol) y DBU (0.75 ml, 5.02 mmol). Rendimiento 0.669 g. LC-MS: *m/z*= 384.38 $(M+1)^+$.

b) 3-(1-(2-(Benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 187(b) comenzando del compuesto del Ejemplo 196(a) (0.669 g, 1.745 mmol). Rendimiento 0.325 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.26 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.72 (2H, t), 4.23 (2H, t), 4.48 (2H, s), 5.64 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.23-7.35 (5H, m), 7.53 (1H, d).

c) 4-((3-(1-(2-(Benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 187(c) comenzando del compuesto del Ejemplo 196(b) (0.325 g, 1.147 mmol). Rendimiento 0.233 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.46 (1H, m), 2.58 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.72 (2H, t), 4.21 (1H,m), 4.23 (2H, t), 4.48 (2H, s), 5.07 (1H, d), 5.72 (1H, m), 6.68 (1H, dd), 6.84 (1H, d), 6.97 (1H, s), 7.2-7.34 (5H, m), 7.54 (2H, m).

d) 4-((3-(1-(2-(Benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(e) comenzando del compuesto del Ejemplo 196(c) (0.233 g, 0.515 mmol). Rendimiento 0.146 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3H, t), 2.63 (1H, m), 2.93 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.41 (2H, m), 3.75 (2H, t), 4.27 (2H, t), 4.51 (2H, s), 4.61 (1H, m), 5.79 (1H, m), 6.78 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.23 (2H, m), 7.28-7.36 (3H, m), 7.56 (1H, dd), 7.58 (1H, s).

Ejemplo 197.

4-((3-(1-(1,3-Dihidroxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(3-Oxo-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2.97 g, 10.0 mmol), 2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (1.20 g, 11.0 mmol), *N,N'*-dimetiletilenediamina (0.16 ml, 1.50 mmol), yoduro de cobre (0.143 g, 0.750 mmol) y fosfato de potasio (4.25 g, 20.0 mmol) en tolueno seco (12.5 ml) se agitó a 110 °C. Después la reacción se completó la mezcla enfriada se filtró. La torta de filtrado se lavó con tolueno y el filtrado se evaporó. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 1.872 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.39 (1H, dt), 2.50 (1H, dt), 3.58 (1H, m), 4.93 (1H, m), 6.76 (1H, m), 7.04 (1H, ddd), 7.77 (2H, m), 7.88 (1H, m).

b) 4-((4-(Hidroximetil)ciclopent-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Borohidruro de sodio (0.509 g, 13.45 mmol) se agregó etapa por etapa a una solución fría del compuesto del Ejemplo 197(a) (1.871 g, 6.72 mmol) en MeOH (30 ml). La mezcla se agitó a TA hasta que todo el material de partida se consumió. La mayor parte del metanol se evaporó, agua y DCM se agregó. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía

instantánea otorgó 1.517 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.54 (1H, dt), 1.56 (1H, br s), 2.58 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.62 (1H, dd), 3.71 (1H, dd), 4.57 (1H, m), 4.91 (1H, br s), 5.92 (2H, m), 6.70 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 7.53 (1H, dd).

c) 4-((3-Formilciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(a) comenzando del compuesto del Ejemplo 197(b) (1.503 g, 5.32 mmol). Rendimiento 0.658 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, m), 2.59 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.17 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.69 (1H, dd), 6.86 (2H, m), 7.58 (1H, d), 9.80 (1H, s). LC-MS*: m/z*= 281.14 $(M+1)^+$.

d) 4-((3-(1-(2-Fenil-1,3-dioxan-5-il)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) comenzando del compuesto del Ejemplo 197(c) (0.366 g, 1.306 mmol) y 2-fenil-1,3-dioxan-5-amina (*Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 2850) (0.293 g, 1.632 mmol). Rendimiento 0.228 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.52 (1H, m), 2.67 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.25 (1H, m), 4.29 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.43 (4H, m), 4.68 (1H, d), 5.53 (1H, m), 5.68 (1H, s), 6.71 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.40 (3H, m), 7.51 (2H, m), 7.59 (1H, d), 8.43 (1H, d).

e) 4-(etil(3-(1-(2-fenil-1,3-dioxan-5-il)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 197(d) (0.228 g, 0.475 mmol). Se extrajo con DCM. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.163 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 2.69 (1H, m), 2.88 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.47 (2H, q), 4.36 (1H, m), 4.40-4.50 (4H, m), 4.67 (1H, m), 5.60 (1H, m), 5.70 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.40 (3H, m), 7.52 (2H, m), 7.59 (1H, dd), 8.45 (1H, d).

f) 4-((3-(1-(1,3-Dihidroxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A solución del compuesto del Ejemplo 197(e) (0.163 g, 0.321 mmol) en metanol (2 ml) se trató con HCl acuoso al 37% (0.133 ml, 1.603 mmol) y se agitó durante la noche a TA La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 70 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 2.70 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.93-3.10 (2H, m), 3.47 (2H, q), 4.07 (4H, m),

4.55 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.92 (1H, m), 6.79 (1H, dd), 6.91 (1H, s), 6.96 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.74 (1H, s). LC-MS: *m/z*= 421.73 $(M+1)^+$.

Ejemplo 198.

4-(etil(3-(1-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 2-(2-((4-Metoxibencil)oxi)etoxi)etanamina

Una solución de 2-(2-aminoetoxi)etanol (2.5 ml, 24.92 mkol) en THF seco (27 ml) se trató con NaH (1.0 g, 25.0 mmol; 60% en peso en aceite mineral). La mezcla se calentó a reflujo por 30 min y luego cloruro de 4-metoxibencilo (3.0 ml, 22.13 mmol) se agregó. El calentamiento a reflujo continuó por 5 h. La mezcla enfriada se trató con agua y THF se evaporó. El residuo se trató con HCl 1 M y se lavó con DCM. La fase acuosa se volvió alcalina con 2M NaOH y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron para otorgar 2.51 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.69 (2H, br s), 2.85 (2H, t), 3.50 (2H, t), 3.62 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.88 (2H, m), 7.27 (2H, m).

b) 4-((3-(1-(2-(2-((4-Metoxibencil)oxi)etoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) de 4-

((3-formilciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.358 g, 1.277 mmol) y el compuesto del Ejemplo 198(a) (0.36 g, 1.597 mmol). Rendimiento 0.546 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.46 (1H, m), 2.61 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.54-3.60 (5H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.22 (2H, dt), 4.45 (2H, s), 4.77 (1H, d), 5.77 (1H, m), 6.68 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 6.86 (2H, m), 6.99(1H, m), 7.23 (1H, m), 7.56 (1H, m).

c) 4-(etil(3-(1-(2-(2-((4-metoxibencil)oxi)etoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 198(b) (0.546 g, 1.037 mmol). Se extrajo con DCM. Rendimiento 0.37 g después cromatografía instantánea. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 2.67 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.44 (2H, q), 3.558 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.78-3.81 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.25 (2H, t), 4.47 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.84 (1H, m), 6.79 (1H, m), 6.87 (2H, m), 6.97 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.25 (2H, m), 7.57 (2H, m).

d) 4-(etil(3-(1-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 198(c) (0.139 g, 0.25 mmol) en acetonitrilo (1.5 ml) se trató con bromhidrato

de trifenilfosfina (0.094 g, 0.275 mmol) y reaccionó por 1 h a 100 °C en un sintetizador de microondas (Biotage Initiator). El solvente se evaporó. El residuo se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 21 mg del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 2.69 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.49 (1H, s), 3.56 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.81 (2H, t), 4.28 (2H, t), 4.67 (1H, m), 5.86 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.59 (1H, dd).

Ejemplo 199.

4-(etil(3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) de (3-formilciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.634 g, 3.0 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0.40 g, 4.49 mmol). Rendimiento 0.446 g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.45 (9H, s), 2.39 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.05 (1H, m), 4.03 (2H, s), 4.35 (1H, br s), 4.81 (1H, br s), 5.84 (1H, m), 6.97 (1H, d), 7.57 (1H, d).

b) diclorhidrato de 1-(5-(4-Aminociclopent-1-en-1-il)-

1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(c) del compuesto del Ejemplo 199(a) (0.446 g, 1.388 mmol). Rendimiento 0.447 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.10 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.63 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.21 (1H, m), 6.29 (1H, m), 7.76 (1H, d), 8.35 (3H, br s), 9.04 (1H, d), 14.8 (1H, br s).

c) 4-((3-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(d) del compuesto del Ejemplo 199(b) (0.447 g, 1.383 mmol). Rendimiento 0.243 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.61 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.13 (1H, m), 4.02 (2H, m), 4.24 (1H, m), 5.48 (1H, d), 5.89 (1H, m), 6.69 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 6.88 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.53 (1H, d).

d) 4-(etil(3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 199(c) (0.193 g, 0.494 mmol). Se extrajo con DCM. Rendimiento 40.8 mg después del HPLC preparativo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 1.26 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.74 (1H, br s), 2.68 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.46 (2H, q), 4.07 (2H, s),

4.65 (1H, m), 5.99 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.01 (1H, br s), 7.57 (1H, dd), 7.61 (1H, d).

Ejemplo 200.

4-((3-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(2-hidroxietil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) from (3-formilciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.634 g, 3.0 mmol) y etilamina (3.0 ml, 6.0 mmol; 2M en THF). Rendimiento 0.674 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.44 (3H, t), 1.46 (9H, s), 2.41 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.08 (1H, m), 4.08 (2H, q), 4.37 (1H, br s), 4.76 (1H, br s), 5.75 (1H, m), 6.98 (1H, br s), 7.46 (1H, d)

b) diclorhidrato de 3-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(c) del compuesto del Ejemplo 200(a) (0.674 g, 2.43 mmol). Rendimiento 0.59 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.44 (3H, t), 2.65 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.32 (2H, q), 6.24 (1H, m), 7.79 (1H, d), 8.33 (3H, br s), 9.18 (1H, d), 14.8 (1H, br s).

c) 4-((3-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-

il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(d) del compuesto del Ejemplo 200(b) (0.59 g, 2.358 mmol). Rendimiento 0.354 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.46 (3H, t), 2.52 (1H, m), 2.65 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.23 (1H, m), 4.11 (2H, q), 4.29 (1H, m), 4.67 (1H, d), 5.81 (1H, m), 6.71 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 7.01 (1H, br s), 7.50 (1H, d), 7.58 (1H, d).

d) 4-((3-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(2-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d**)** del compuesto del Ejemplo 200(c) (0.15 g, 0.433 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (94 µl, 0.622 mmol). Se extrajo con DCM. Rendimiento 39 mg después cromatografía instantánea. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.43 (3H, t), 1.53 (4H, m), 1.72 (2H, m), 2.75 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.65 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.14 (2H, q), 4.57 (1H, m), 4.69 (1H, m), 5.89 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.59 (1H, s).

e) 4-((3-(1-Etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(2-hidroxietil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A solución del compuesto del Ejemplo 200(d) (39 mg,

0.082 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con TsOH (19 mg, 0.099 mmol) y se agitó a 50 °C hasta que la reacción se completó. MeOH se evaporó y el residuo se diluyó con DCM. $NaHCO_3$ saturado se agregó. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se evaporaron. La purificación por HPLC preparativo otorgó 16 mg del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.47 (3H, t), 1.62 (1H, br s), 2.76 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.84 (2H, t), 4.11 (2H, q), 4.69 (1H, m), 5.87 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 6.92 (1H, br s), 7.06 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.56 81H dd).

Ejemplo 201.

4-(etil(3-(1-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-(1-(2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) del compuesto del Ejemplo 197(c) (0.28 g, 1.00 mmol) y 2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)etanamina (0.263 g, 1.2 mmol) (*J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 5905). Rendimiento 0.348 g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s), 2.50 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.73 (2H, t), 3.79 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.27 (1H, m),

4.74 (1H, d), 5.77 (1H, m), 6.71 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, d).

b) 4-((3-(1-(2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 201(a) (0.174 g, 0.334 mmol). Se extrajo con DCM. Rendimiento 0.135 g después cromatografía instantánea. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.24 (3H, t), 2.68 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.52 (2H, t), 3.74 (2H, t), 3.81 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.66 (1H, m), 5.84 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.59 (1H, s).

c) 4-(etil(3-(1-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 201(b) (0.135 g, 0.23 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con fluoruro de amonio (0.085 g, 2.295 mmol) y se agitó a 50 °C hasta que la reacción se completó. MeOH se evaporó y el residuo se diluyó con DCM. Agua se agregó y fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron para otorgar 74 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN fue idéntico

con el compuesto de Ejemplo 198. Los enantiómeros de se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: *n*-hexano + 0.2% DEA, eluyente B: EtOH + 0.2% DEA, elución isocrática: 20% B, flujo 20 ml/min, detección 300 nm) para otorgar 21.8 mg del enantiómero 1 (tr 19 min) y 21.2 mg del enantiómero 2 (tr 25.5 min).

Ejemplo 202.

4-(etil(3-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (3-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) de (3-formilciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.528 g, 2.5 mmol) y 2-(2-metoxietoxi)etanamina (0.357 g, 3.0 mmol). Rendimiento 0.257 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.45 (9H, s), 2.40 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.51 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.75 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.36 (1H, br s), 4.77 (1H, br s), 5.71 (1H, m), 6.97 (1H, d), 7.54 (1H, d).

b) diclorhidrato de 3-(1-(2-(2-Metoxietoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(c) del compuesto del Ejemplo 202(a) (0.257 g, 0.731 mmol).

Rendimiento 0.259 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 2.64 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.40 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.47 (2H, t), 6.25 (1H, m), 7.80 (1H, d), 8.37 (3H, br s), 9.11 (1H, d), 14.8 (1H, br s).

c) 4-((3-(1-(2-(2-Metoxietoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(d) del compuesto del Ejemplo 202(b) (0.259 g, 0.731 mmol). Rendimiento 94 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.52 (1H, m), 2.64 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.50 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.77 (2H, t), 4.23 (2H, t), 4.27 (1H, m), 5.24 (1H, d), 5.78 (1H, m), 6.71 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 6.97 (1H br s), 7.55 (1H, d), 7.56 (1H, d).

d) 4-(etil(3-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 202(c) (94 mg, 0.224 mmol). Se extrajo con DCM. Rendimiento 21 mg después del HPLC preparativo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (3H, t), 2.69 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.46 (2H, q), 352 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.80 (2H, t), 4.26 (2H, t), 4.66 (1H, m), 5.85 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.00 (1H br s), 7.58 (1H, dd), 7.59 (1H, br s).

Ejemplo 203.

N-[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil]-N,6-dimetil-5-nitropiridin-2-amina

a) N-[3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil]-6-metil-5-nitropiridin-2-amina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 131(a) comenzando de 6-fluoro-2-metil-3-nitropiridina y el compuesto del Ejemplo 96(e). Rendimiento 36%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.02 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.77 (2H, t), 2.55 (2H, m), 2.78 (3H, s), about 4.7 (1H, amplia s), 5.08 (1H, m), 5.67-5.68 (1H, m), 6.32 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.70 (1H, s), 8.21 (1H, d).

b) N-[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil]-N,6-dimetil-5-nitropiridin-2-amina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 130 comenzando del compuesto del Ejemplo 203(a). Después la adición de yodometano la mezcla se mantuvo a 0 °C por 1h 15 min. El producto se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: 0-1% MeOH/DCM) y luego la trituración en DCM otorgó el producto del título. Rendimiento 45%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.93 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.70-1.81 (1H, m), 2.51-2.59 (1H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.01 (3H, s), 5.63-5.64 (1H, m), 5.88-5.95 (1H, m), 6.40 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.28 (1H, d). Los

enantiómeros (45 mg) se separaron por HPLC preparativo quiral (Columna Chiralpak IC 20 mm x 250 mm 5µm, A MTBE + 0.2% DEA, B EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 10%, flujo 20 ml/min, δ300 nm) para otorgar 5.3 mg del enantiómero 1 (tr 23.4 min) y 5.6 mg del enantiómero 2 (tr 27.1 min). Los espectros ^{1}H RMN del enantiómeros fueron idpenticos con el espectro del racemato.

Ejemplo 204.

5-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-3-cloropicolinonitrilo

a) 5-[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enilamino]-3-cloropicolinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 131(a) comenzando de 3-cloro-5-fluoropicolinonitrilo y el compuesto del Ejemplo 96(e). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 1h 30 min. El producto crudo se cristalizó en DCM para otorgar el producto del título. Rendimiento 58%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.04 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.72-1.84 (2H, m), 2.49-2.61 (2H, m), 3.95 (1H, m), 4.55 (1H, d), 5.61-5.63 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.69 (1H, s), 8.00 (1H, d).

b) 5-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-3-cloropicolinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 203(b) comenzando del compuesto del Ejemplo 204(a). El producto se

purificó por cromatografía instantánea (eluyente: 0-1% MeOH/DCM) para otorgar el compuesto del título. Rendimiento 46%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.73-1.84 (2H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 2.97 (3H, s), 4.51-4.52 (1H, m), 5.61-5.63 (1H, m), 7.05 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.23 (1H, d).

Ejemplo 205.

5-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-3-fluoropicolinonitrilo

a) 5-[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enilamino]-3-fluoropicolinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 131(a) comenzando de 3,5-difluoropicolinonitrilo y el compuesto del Ejemplo 96(e). La mezcla se calentó a 100 °C por 1 h. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: 0-MeOH al 3%/DCM) para otorgar el producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.04 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.69-1.84 (2H, m), 2.49-2.60 (2H, m), 3.92 (1H, m), 4.81 (1H, d), 5.62-5.63 (1H, m), 6.67 (1H, dd), 7.09 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.00 (1H, dd).

b) 5-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-3-fluoropicolinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 203(b) comenzando del compuesto del Ejemplo 205(a). El producto se

purificó por cromatografía instantánea (eluyente: 0-MeOH al 3%/DCM) para otorgar el producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.72-1.85 (2H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 2.98 (3H, s), 4.51 (1H, m), 5.64 (1H, m), 6.77 (1H, dd), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.16 (1H, dd).

Ejemplo 206.

4-((3-(1H-imidazol-5-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A una solución de 4-((3-(1H-imidazol-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (250 mg, 0.694 mmol) en EtOH (10 ml) se agregó Pd-C (25 mg). La mezcla se mantuvo bajo H_2 presión (1 bar) a TA por 4 h, se filtró a través de celite y se concentró para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. Rendimiento 107 mg. La mezcla racémica del compuesto del título (30 mg) se purificó por cromatografía HPLC quiral (Chiralpak IA 20mm x 250 mm column, n-hexano/etanol/ 0.1% DEA, 1 ml/min) a rendimiento 5.7 mg del enantiómero 1 (tr 5.9 min) y 2.4 mg del enantiómero 2 de *trans*-diastereómero (tr 6.5 min), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (t, 3 H), 1.58 - 1.87 (m, 6 H), 2.09 - 2.15 (m, 1 H), 2.34 (d, 1 H), 3.25 - 3.50 (m, 3 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.11 (br. s., 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), y 4.4 mg del enantiómero 1

(tr 9.5 min) y 5.6 mg del enantiómero 2 de *cis*-diastereómero (tr 10.8 min), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (t, 3 H), 1.40 - 1.62 (m, 3 H), 1.69 (q, 1 H), 1.90 (d, 1 H), 1.98 - 2.11 (m, 2 H), 2.17 (d, 1 H), 2.77 - 2.86 (m, 1 H), 3.34 - 3.46 (m, 2 H), 3.78 - 3.86 (m, 1 H), 6.76 - 6.82 (m, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H). Todos los compuestos tuvieron LC-MS MS: *m/z* 362[M+H].

Ejemplo 207.

4-(etil(3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-(etil(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A una solución agitada de 4-((3-(1H-imidazol-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (200 mg, 0.555 mmol) en tolueno (5 ml) se agregó TBABr (0.055 mmol) y 50% NaOH solución (1.17 ml). La mezcla se calentó a 40 °C y yodometano (95 mg, 0.666 mmol) se agregó. Después de agitar 3 h a 40°C la mezcla se enfrió a TA y se agitó durante la noche. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó y evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (DCM:MeOH 98:2) para dar 12.5 mg de 1,4- isómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (t, 3 H), 1.82 - 2.04 (m, 2 H), 2.36 - 2.52 (m, 3 H), 2.54 - 2.65 (m, 1 H), 3.35 - 3.55 (m, 2 H), 3.65

(s, 3 H), 4.06 - 4.17 (m, 1 H), 6.42 (br. s., 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), y 18 mg de 1,5-isómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (t, 3 H), 1.82 - 1.94 (m, 1 H), 1.95 - 2.03 (m, 1 H), 2.43 - 2.56 (m, 4 H), 3.38 - 3.51 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 4.05 - 4.16 (m, 1 H), 5.90 (br. s., 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.59 (d, 1 H).

Ejemplo 208.

4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 117 (200 mg, 0.555 mmol) en tolueno (5 ml) se agregó TBABr (0.055 mmol) y solución de 50% NaOH (1.17 ml). La mezcla se calentó a 40°C y yodoetano (91 mg, 0.583 mmol) se agregó. Después de agitar por 3 h a 40 °C la mezcla se enfrió a TA. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (DCM:MeOH 98:2) para dar 85.5 mg de 1,4 isómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (t, 3 H), 1.44 (t, 3 H), 1.83 - 2.02 (m, 2 H), 2.40 - 2.51 (m, 3 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 3.36 - 3.53 (m, 2 H), 3.95 (q, 2 H), 4.06 - 4.16 (m, 1 H), 6.43 (m, 1 H), 6.79 - 6.82 (m, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 7.42 (d,

1 H), 7.56 (d, 1 H), y 12,7 mg el 1,5-isómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (t, 3 H), 1.44 (t, 3 H), 1.82 - 2.03 (m, 2 H), 2.45 - 2.51 (m, 3 H), 3.36 - 3.52 (m, 2 H), 4.00 (q, 2 H), 4.05 - 4.15 (m, 1 H), 5.85 (m, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.59 (d, 1 H).

Ejemplo 209.

4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) Oxima de (Z)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexanona

3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexanona (5.6 g, 33.9 mmol) se disolvió en piridina seca (20 ml). HCl sólido de hidroxilamina (2.47 g, 35.6 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a TA por 4 h. Piridina se evaporó y el residuo se disolvió a acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó para dar 2.3 g sólido blanco. Más oxima se precipitó de la fase de agua 2.2 g para otorgar 4.5 g de los sólidos combinados los cales se usaron como tal en la siguiente etapa. LC-MS MS: *m/z* 181[M+H].

b) 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexanamina

El compuesto del Ejemplo 209(a) (4.5 g, 25mmol) se redujo con $LiAlH_4$ (1.42 g, 37.5 mmol) en THF seco (100 ml) como en el Ejemplo 86(b) para otorgar 2.45 g del compuesto del título as a 2:1 mezcla de *cis:trans* diastereómeros y se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-fluoro-(2-trifluorometil)benzonitrilo (0.57 g, 3.01 mmol), el compuesto del Ejemplo 209(b) (0.50 g, 3.01 mmol), DIPEA (1.57 ml, 9.02 mmol) y DMSO (10 ml) se calentó a 80°C por 2 h. El tratamiento acuoso otorgó 0.67 g del compuesto del título como una 3:2 mezcla de *cis:trans* diastereómeros. La mezcla se usó como tal en la siguiente etapa.

d) 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 209(c) (658 mg, 1.96 mmol) se etiló como en el Ejemplo 130. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando gradiente DCM de acetona (5 - 10%) para dar 108 mg de *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (t, 3 H), 1.60 - 1.66 (m, 2 H), 1.87 (qd, 1 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 2.06 - 2.15 (m, 2 H), 2.22 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 3.43 (q, 2 H), 3.82 - 3.92 (m, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), **y** 53.9 mg de *trans*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (t, 3 H), 1.63 - 1.82 (m, 2 H), 1.82 - 1.95 (m, 3 H), 1.95 - 2.08 (m, 1 H), 2.09 - 2.26 (m, 1 H), 2.49 (d, 1 H), 3.28 - 3.55 (m, 2 H), 4.43 - 4.58 (m, 1 H), 4.78 (br. s., 1 H), 6.86 (d, 1 H), 7.31 (br. s., 1 H),

7.56 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H). Los enantiómeros de *cis*- diastereómero (80 mg) se purificaron por cromatografía quiral HPLC (columna Chiralpak IA 20mm x 250 mm, n-hexano/etanol/ 0.1% DEA, 20 ml/min) para otorgar enantiómero 1 (tr 1 min) y enantiómero 2 (tr 2 min).

Ejemplo 210.

4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-enona

3-clorociclohex-2-enona (1.5 g, 11.5 mmol) y sal de sodio de 1,2,4-triazol (1.26 g, 13.8 mmol) se disolvieron en DMF seco (15 ml). La mezcla se agitó a 80 °C por 5 h. Agua se agregó, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y evaporaron para otorgar 1.6 g del compuesto del título. LC-MS MS: *m/z* 164[M+H]. Este material se usó como tal en la siguiente etapa.

b) 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-enol

El compuesto se preparó usando el compuesto del Ejemplo 210(a) (1.6 g, 10 mmol), heptahidrato de $CeCl_3$ (4.1 g, 11 mmol) y NaHB4 (0.45g, 12 mml) en MeOH (20 ml). Rendimiento 1.05 g. LC-MS MS: *m/z* 166[M+H]. Este material se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 1-(3-azidociclohex-1-en-1-il)-1H-1,2,4-triazol

El compuesto se preparó usando el compuesto del Ejemplo 210(b) (0.82 g, 4.9 mmol), DPPA (2.0 g, 7.4 mmol) y DBU (1.3 ml) por agitación en tolueno (12 ml) durante la noche a TA como se describe en el Ejemplo 74(d). Rendimiento 0.58 g. LC-MS MS: *m/z* 191[M+H]. Este material se usó como tal en la siguiente etapa.

d) clorhidrato de 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 74(e) usando el compuesto del Ejemplo 210(c) (0.35 g, 1.8 mmol), PPh_3 apoyado por polímero (2 equivalente) en MeOH (20 ml). Después 3 h a 65 °C el polímero se filtró y la reacción se repitió. El polímero se filtró y se lavó con MeOH. El solvente se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió a EtOAc y 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-enamina se convirtió a sal de HCl por la adición de solución de éter de HCl. Después de la filtración 0.19 g del compuesto del título se obtuvo. LC-MS MS: *m/z* 165[M+H]. Este material se usó como tal en la siguiente etapa.

e) 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 210(d) (0.19 g, 0.96 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.18 g, 0.96 mmol) y DIPEA (0.5 ml, 2.9 mmol) en DMSO (5

ml), 3 h, 80 °C. Rendimiento 0.11 g. LC-MS MS: *m/z* = 334, $(M+1)^+$.

f) 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 210(e) (54 mg, 0.16 mmol) se N-alquiló usando dispersión de NaH al 60% (51 mg, 0.32 mmol) y yodoetano (16 mg, 0.41 mmol) en DMF (3 ml), 3 h, otorgando 54 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (t, 3 H), 1.69 - 1.83 (m, 1 H), 1.87 - 2.02 (m, 1 H), 2.03 - 2.22 (m, 2 H), 2.66 - 2.74 (m, 2 H), 3.35 - 3.53 (m, 2 H), 4.66 - 4.74 (m, 1 H), 6.26 (br. s., 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H).

Ejemplo 211.

4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) Oxima de (E,Z)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopentanona

3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopentanona (3,9 g, 25.8 mmol) se disolvió en piridina seca (15). HCl de hidroxilamina (1.9 g, 27.1 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a TA por 4 h. El precipitado se filtró y el sólido blanco se lavó con éter para otorgar 3.8 g del compuesto del título. La estructura se confirmó con LC-MS. Este material used como tal en la siguiente etapa. *m/z* = 167 $(M+1)^+$.

b) 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopentanamina

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 211(a) (3.8 g, 22.8 mmol) y THF (80 ml) se enfrió a 0°C. $LiAlH_4$ sólido (1.3 g, 34.1 mmol) se agregó en pequeñas porciones y la mezcla que se calentó a TA y luego se calentó a reflujo por 4 h. Una pequeña porción de agua (1.5 ml) se agregó la mezcla se agitó por 15 min. Otros 4.5 ml de agua y 3 ml de 2 M NaOH se agregó y la mezcla se agitó a TA durante la noche, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con THF. El filtrado se evaporó para dar 1.5g del compuesto del título como un aceite. Este material se usó como tal en la siguiente etapa.

c) 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopentil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 211(b) (1.48 g, 7.84 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.48 g, 7.84 mmol) y DIPEA (4.1 ml, 23.5 mmol) en DMSO (10 ml). La mezcla se agitó por 2 h en 80 °C otorgando 0.49 g de *cis*-diastereómero y 0.69 g de *trans*-diastereómero después de la cromatografía de columna. Ambos diastereómeros tuvieron LC-MS m/z = 322, $(M+1)^+$.

d) 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Trans-diastereómero del Ejemplo 211(c) (0.69 g, 2.15

mmol) se alquiló usando dispersión de NaH al 60% (0.22 mg, 5.37 mmol) y yodoetano (0.67 mg, 4.30 mmol) en DMF (12 ml), 2 h, para otorgar 0.73 g del *trans*-diastereómero del compuesto del título, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (t, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 2.25 - 2.35 (m, 1 H), 2.39 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 3.42 (m, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 4.93 (m, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H). *Cis*-diastereómero del Ejemplo 212(c) (0.49 g, 1.53 mmol) se alquiló usando dispersión de NaH al 60% (0.15 mg, 3.81 mmol) y yodoetano (0.47 mg, 3.05 mmol) en DMF (10 ml), 2 h, para otorgar 0.25 g del *cis*-diastereómero del compuesto del título, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 - 1.29 (m, 3 H), 2.16 - 2.30 (m, 5 H), 2.57 - 2.66 (m, 1 H), 3.46 - 3.61 (m, 2 H), 4.26 - 4.36 (m, 1 H), 4.79 - 4.88 (m, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H). Los dos enantiómeros de *cis*-diastereómero (150 mg) se purificaron por cromatografía HPLC quiral (Chiralpak IA 20mm x 250 mm column, n-hexano/etanol/ 0.1% DEA, 1 ml/min) para otorgar enantiómero 1 (tr 4.28 min) y enantiómero 2 (tr 4.66 min). Los dos enantiómeros de *trans*-diastereómero (150 mg) se purificaron similarmente para otorgar enantiómero 1 (tr 4.13 min) y enantiómero 2 (tr 4.38 min).

Ejemplo 212.

4-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

4-((3-Aminociclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (200 mg, 0.706 mmol) se disolvió ento tolueno (10 ml). N,N'-Bis(dimetilaminometilen)hidrazina (120 mg, 0.847 mmol) y PPTS (18 mg, 0.072 mmol) se agregó y la mezcla se calentó a reflujo por 8 h. Durante el reflujo se formó un acete marrón. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de DCM metanol 2.5 – 10% como un eluyente para dar (172 mg) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (1:5 ratio).

b) 4-((3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil) benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 212(a) (172mg, 0.513 mmol) se etiló como en el Ejemplo 130. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando gradiente DCM metanol 2.5 – 10% como un eluyente para dar 92 mg de *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (t, 3 H), 1.56 - 1.77 (m, 4 H), 1.95 - 2.03 (m, 1 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 2.24 - 2.38 (m, 2 H), 3.43 (q, 2 H), 3.90 (ddd, 1 H), 4.25 - 4.36 (m, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 8.25 (s, 2 H), y 16.8 mg *trans*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (t, 3 H), 1.66 - 1.80 (m, 2 H), 1.91 - 2.05

(m, 3 H), 2.09 - 2.23 (m, 1 H), 2.27 - 2.47 (m, 2 H), 3.42 (q, 2 H), 3.66 - 3.81 (m, 1 H), 4.68 (br. s., 1 H), 6.61 (dd, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 1 H), 8.37 (br. s., 2 H). LC-MS *m/z* = 364 $(M+1)^+$

Ejemplo 213.

4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo

a) 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-clorobenzonitrilo

Una mezcla de 4-fluoro-(2-cloro)benzonitrilo (0.47 g, 3.01 mmol), 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexanamina (0.50g, 3.01mmol), DIPEA (1.57 ml, 9.02 mmol) y DMSO (10 ml) se calentó a 80°C por 2 h. El tratamiento acuoso otorgó 0.67 g del compuesto del título como una mezcla 3:2 de *cis:trans* diastereómeros. La mezcla se usó como tal en la siguiente etapa.

b) 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 213(a) (193mg, 0.62 mmol) se etiló como en el Ejemplo 130. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de DCM metanol 2.5 – 10% como un eluyente para dar 92 mg de *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (t, 3 H), 1.57 - 1.64 (m, 2 H), 1.78 - 1.98 (m, 2 H), 2.00 - 2.15 (m, 2 H),

2.21 (m, 1 H), 2.27 - 2.35 (m, 1 H), 3.38 (q, 2 H), 3.76 - 3.86 (m, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 6.59 (dd, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), y 16.8 mg *trans*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (t, 3 H), 1.62 - 1.82 (m, 2 H), 1.82 - 2.02 (m, 4 H), 2.21 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 3.25 - 3.45 (m, 2 H), 4.35 (tt, 1 H), 4.73 - 4.81 (m, 1 H), 6.65 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H). LC-MS *m/z* = 330, $(M+1)^+$

Ejemplo 214.

4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopent-2-enamina

El compuesto del título se preparó de 3-clorociclopent-2-enona usando los métodos descritos en los Ejemplos 210 (a-d). $[M+H]^+$ = 151.

b) 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-fluoro-(2-trifluorometil)benzonitrilo (0.19 g, 1.0 mmol), el compuesto del Ejemplo 214(a) (0.15 g, 1.0 mmol), DIPEA (0.52 ml, 3.0 mmol) y DMSO (5 ml) se calentó a 80 °C por 2 h. El tratamiento acuoso otorgó 0.32 g del compuesto del título como un aceite. La mezcla se usó como tal en la siguiente etapa. LC-MS *m/z* = 320, $(M+1)^+$.

c) 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-

il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 214(b) (231mg, 0.72 mmol) se etiló como en el Ejemplo 130. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de DCM de metanol 2.5 – 10% como un eluyente. Rendimiento 91 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (t, 3 H), 1.88 - 2.02 (m, 1 H), 2.65 - 2.80 (m, 1 H), 2.90 - 3.02 (m, 1 H), 3.04 - 3.17 (m, 1 H), 3.43 (m, 2 H), 5.19 (m, 1 H), 6.12 (d, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H). LC-MS *m/z* = 348, $(M+1)^+$

Ejemplo 215.

4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-fluoro-(2-trifluorometil)benzonitrilo (0.12 g, 0.65 mmol), 3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-3-enamina (0.11 g, 0.64 mmol), DIPEA (0.34 ml, 3.0 mmol) y DMSO (5 ml) se calentó a 80 °C por 2 h. El tratamiento acuoso otorgó 0.16 g del compuesto del título como un aceite. La mezcla se usó como tal en la siguiente etapa. LC-MS *m/z* = 333, $(M+1)^+$

b) 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 215(a) (141 mg, 0.42 mmol) se

etiló como en el Ejemplo 130. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de DCM de metanol 2 – 10% como un eluyente. Rendimiento 80 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.28 (t, 3 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 1.99 - 2.07 (m, 1 H), 2.41 - 2.50 (m, 2 H), 2.61 - 2.68 (m, 2 H), 3.38 - 3.54 (m, 2 H), 4.13 - 4.24 (m, 1 H), 5.86 - 5.94 (m, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.07 - 7.13 (m, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.66 (s, 1 H). LC-MS *m/z* = 361, $(M+1)^+$

Ejemplo 216.

4-(etil(3-hidroxi-3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A una solución agitada de 3-bromopiridina (509 mg, 3.20 mmol) en dietiléter seco (30 ml) a -78 °C se agregó *n*-BuLi (solución 1.6 M, 2.2 ml). Después de agitar a -78 °C por 30 min 4-(etil(3-oxociclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 1.61 mmol) en THF (5 ml) se agregó. La mezcla se agitó a -78 °C por 4 h. La mezcla se apagó por solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Las mezclas diastereoméricas se purificaron por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando hexano:EtOAc (50-70%) como el eluyente para dar 110 mg (18%) de diastereómero 1, ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6): 8.77 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.05

(m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.56 (*q*, 2H), 1.60 -2.10 (m, 8H), 1.10 (t, 3H), y 50 mg (8%) de diastereómero 2, ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6): 8.74 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.37-3.49 (m, 3H), 2.38-2.52 (m, 2H), 1.41-1.98 (m, 6H), 1.15 (t, 3H); MS: *m/z* 390 [M+H]. Los enantiómeros de diastereómero 1 (69 mg) se separaron por HPLC preparativo quiral (Column Chiralpak IC 20 mm x 250 mm 5µm, A MTBE + 0.2% DEA, B EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 5%, flujo 20 ml/min, δ300 nm) para otorgar 10.9 mg del enantiómero 1 (tr 5.9 min) y 11.7 mg del enantiómero 2 (tr 7.0 min). Los espectros de ^{1}H RMN de los enantiómeros fueron idénticos: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (3H, t), 1.63 (1H, m), 1.77-2.08 (7H, m), 2.65 (1H, amplia s), 3.40 (2H, m), 4.41 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.28 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.85 (1H, m), 8.46 (1H, dd), 8.70 (1H, d).

Ejemplo 217.

4-(etil(3-metoxi-3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (diastereómero 1)

A una solución agitada de NaH (9.2 mg, 0.231 mmol) en DMF seco (3 ml) bajo N_2 a 0 °C se agregó diastereómero 1 del Ejemplo 216 (30 mg, 0.077 mmol). La mezcla se agitó a TA por 30 min. Yodometano (16.4 mg, 0.116 mmol) se agregó. Después de agitar durante la noche a TA, solución saturada de $NaHCO_3$

(10 ml) se agregó. El producto se extrajo dos veces en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando DCM:metanol 95:5 como un eluyente para dar 13.75 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.19 (t, 3 H), 1.53 - 1.68 (m, 2 H), 1.71 - 1.99 (m, 4 H), 2.11 (dd, 1 H), 2.24 (d, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 3.36 (quin, 2 H), 4.30 - 4.42 (m, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.28 - 7.33 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 1 H), 8.54 (dd, 1 H), 8.64 (d, 1 H).

Ejemplo 218.

4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Al diasteromer 1 del Ejemplo 216 (90 mg, 0.23 mmol) se agregó H_2SO_4 concentrado (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó 15 min a 0 °C y 30 min a TA. La mezcla se basificó con 5 N NaOH y se extrajo con EtOAc seguido por el lavado con salmuera, secado, filtración y concentración. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando CH_3OH: DCM (3%) como el eluyente para dar el compuesto del título. Rendimiento: 25 mg (30%). ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6): 8.67 (s, 1H), 8.43 (bs, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.13 (m_c, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.30 (bs, 1H), 4.27 (m_c, 1H), 3.54 (q, 2H), 2.50-2.64 (m, 4H), 1.86 (m,

2H). Los enantiómeros se purificaron por cromatografía HPLC quiral (columna Chiralpak IA 20mm x 250 mm, MTBE:EtOH 98:2, 8.9 ml/min) para otorgar enantiómero 1 (tr 13.4 min) y enantiómero 2 (tr 26.6 min). LC-MS MS: *m/z* 372[M+H].

Ejemplo 219.

4-((3-(1*H*-imidazol-5-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 150 (1.05 g, 3.0 mmol), 10% Pd/C (0.76 g), AcOH (1 ml) y MeOH (25 ml) se hidrógenoó en un aparato de hidrogenación de Parr (50 psi) por 2 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre solución de $NaHCO_3$ saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. Después de la cromatografía de columna el compuesto del título se recolectó como una mezcla de enantiómeros. Rendimiento 0.7 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3 H, t) 1.77 - 2.02 (3 H, m) 2.08 - 2.22 (2 H, m) 2.33 - 2.42 (1 H, m) 3.15 - 3.25 (1 H, m) 3.43 (2 H, q) 4.23 - 4.33 (1 H, m) 6.80 - 6.85 (2 H, m) 6.99 (1 H, d) 7.56 (1 H, d) 7.61 (1 H, m). $[M+H]^+$ = 349.

Ejemplo 220.

4-((3-(1-(2-(benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo

a) 5-(3-Azido-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-(2-(benciloxi)etil)-1*H*-imidazol

El compuesto del título se preparó de crudo 3-(1-(2-(benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enol (2.39 g, 7.3 mmol), DPPA (2.23 ml, 2.84 g, 10.3 mmol), DBU (1.64 ml, 1.67 g, 11.0 mmol) y tolueno (12 ml) como se describe en el Ejemplo 74(d). Rendimiento del material crudo 3.34 g. $[M+H]^+ = 352$.

b) 3-(1-(2-(Benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enamina

El compuesto se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 220(a) (3.34 g), PPh_3 (3.07 g, 11.7 mmol) y MeOH (20 ml) como se describe en el Ejemplo 74(e). Cuando toda la azida había reaccionado, el iminofosforano intermedio se hidrolizó con 2 M NaOH y agua bajo reflujo. El óxido de trifenilfosfina formado se filtró y el MeOH restante se evaporó. La capa acuosa se acidificó con 2 M HCl y se extrajo con EtOAc. Finalmente al capa acuosa se basificó con 2 M NaOH y se extrajo con DCM. Las capas DCM combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron. Rendimiento del material crudo 1.17 g. $[M+H]^+ = 326$.

c) 4-((3-(1-(2-(Benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)amino)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto crudo del Ejemplo 220(b) (1.17 g, 3.6 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.726 g, 3.8 mmol), DIPEA (1.6 ml, 1.19 g, 9.2 mmol) y DMSO (6 ml) como se describe en el Ejemplo 74(f). El compuesto del título se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 1.01 g. $[M+H]^+$ = 495.

d) 4-((3-(1-(2-(Benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 220(c) (0.5 g, 1.0 mmol), NaH (0.081 g, 2.0 mmol) y yodometano (0.10 ml, 0.23 g, 1.6 mmol) y DMF (4 ml) como se describe en el Ejemplo 74(g). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.22 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.91 (3 H, s) 1.03 (3 H, s) 1.62 (2 H, m) 2.25 - 2.36 (1 H, m) 2.36 - 2.47 (1 H, m) 2.87 (3 H, s) 3.68 (2 H, t) 4.17 (2 H, t) 4.38 - 4.42 (1 H, m) 4.45 (2 H, s) 5.49 - 5.54 (1 H, m) 6.89 (1 H, dd) 7.01 (1 H, s) 7.04 (1 H, d) 7.13 - 7.19 (2 H, m) 7.23 - 7.28 (3 H, m) 7.56 - 7.60 (2 H, m). $[M+H]^+$ = 509.

Ejemplo 221.

4-((3-(1-(2-Hidroxietil)-1*H*-imidazol-5-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo

Un matraz enjuagado con N_2 se cargó con el compuesto del Ejemplo 220 (0.107 g, 0.21 mmol) y DCM (3 ml). El matraz se enfrió a -78 °C y 1 M BCl_3 en THF (0.53 ml, 0.53 mmol) se agregó. Cuando la reacción se completó, se apagó con MeOH (3 ml) y solución de $NaHCO_3$ saturado se agregó. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El compuesto del título se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.013 g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (3 H, s), 1.08 (3 H, s), 1.69 (2 H, m), 2.31 - 2.41 (1 H, m), 2.43 - 2.53 (1 H, m), 2.90-3.05 (1 H, br. s.), 2.97 (3 H, s), 3.91 (2 H, t), 4.16 (2 H, t), 4.48 (1 H, m), 5.61 - 5.65 (1 H, m), 6.92 (1 H, dd), 7.02 (1 H, s), 7.08 (1 H, d), 7.60 (1 H, d), 7.72 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 419.

Ejemplo 222.

4-(etil(3-(oxazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(3-(Oxazol-5-il)ciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 197(c) (0.60 g) en DCM (10 ml) y MeOH (10 ml) isocianuro de tosilmetilo (0.50 g) y DBU (0.645 ml) se agregaron a TA. La mezcla se agitó durante la noche. Más DCM se agregó y la mezcla se lavó con

agua y salmuera, se secó y evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-2% MeOH/DCM) para obtener el producto como una mezcla de enantiómeros. Rendimiento 0.205 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.45-2.62 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.17-6.20 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.82 (s, 1H).

b) 4-(etil(3-(oxazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 222(a) (0.050 g), yodoetano (0.019 ml) e hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 0.013 g) como se describe en el Ejemplo 74(g). El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 1:1 heptano/EtOAc) para obtener el producto como una mezcla de enantiómeros. Rendimiento 0.015 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (t, 3H), 2.63-2.80 (m, 2H), 2.92-3.09 (m, 2H), 3.45 (q, 2H), 4.71-4.79 (m, 1H), 6.22-6.26 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H).

Ejemplo 223.

4-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (*cis*-diastereómero)

a) 4-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (*cis*-diastereómero)

Una mezcla de 4-fluoro-(2-trifluorometil) benzonitrilo (1.87 g, 9.87 mmol), el cis-diastereómero de 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexanamina clorhidrato (2.0 g, 9.87 mmol) DIPEA (5.2 ml) y DMSO (10 ml) se calentó a 120°C por 3 h como se describe en el Ejemplo 73(a). El tratamiento acuoso otorgó 2.5 g del producto crudo. Cromatografía de columna sobre gel de sílice usando DCM como el eluyente dio 1.42 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.87 - 1.56 (m, 1 H), 1.28 - 1.44 (m, 2 H), 1.80 - 1.93 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 2.19 - 2.32 (m, 2 H), 2.60 - 2.66 (m, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 1 H), 4.58 - 4.66 (m, 1 H), 4.85 (d, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 2 H), 7.72 (d, 1 H).

b) 4-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (*cis*-diastereómero)

El compuesto del Ejemplo 223(a) (300 mg, 0.90 mmol) fue etiolado como en el Ejemplo 73(c). El crudo (308 mg) se purificó por trituración con n-heptano. El precipitado blanco (258 mg) se filtró y se secó *in vacuo*. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (t, 3 H), 1.59 - 1.69 (m, 3 H), 1.83 - 2.04 (m, 2 H), 2.10 - 2.18 (m, 2 H), 2.25 - 2.33 (m, 1 H), 2.36 - 2.44 (m, 1 H), 3.44 (q, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 2 H), 7.71 (d, 1 H).

Ejemplo 224.

4-((3-(1H-imidazol-5-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El cis *y trans* diastereómeros del compuesto racémico del Ejemplo 206 se separaron por HPLC preparativo. *Cis*-diastereómero: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (t, 3 H), 1.40 - 1.50 (m, 1 H), 1.53 - 1.74 (m, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 2.07 (d, 1 H), 2.17 (d, 1 H), 2.76 - 2.86 (m, 1 H), 3.41 (m, 2 H), 3.77 - 3.86 (m, 1 H), 6.76 - 6.83 (m, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H). *Trans*-diastereómero: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (t, 3 H), 1.58 - 1.87 (m, 6 H), 2.09 - 2.15 (m, 1 H), 2.34 (d, 1 H), 3.25 - 3.50 (m, 3 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.11 (br. s., 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H).

Ejemplo 225.

4-((5-(1H-imidazol-1-il)-3,6-dihidro-2H-tiopiran-3-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil) benzonitrilo

a) 5-cloro-2H-tiopiran-3(6H)-ona

El compuesto del título se preparó de 2H-tiopiran-3,5(4H,6H)-diona (6.3 g, 48.4 mmol), cloruro de oxalilo (4.9 ml, 7.3 g, 58.1 mmol) y DCM (60 ml) como se describe en el Ejemplo 74(a). El compuesto se usó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento 4.0 g. $[M+H]^+$ = 149.

b) 5-(1H-imidazol-1-il)-2H-tiopiran-3(6H)-ona

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 225(a) (25.0 g, 168.2 mmol), imidazol (4.6 g, 336.5 mmol), DIPEA (55.5 ml, 336.5 mmol), y EtOH (250 ml) como se describe en el Ejemplo 74(b). La mezcla se calentó a 60 °C por 4 h en vez de usando un reactor de microondas. Rendimiento del material crudo 20 g. $[M+H]^+$ = 181. El compuesto se usó como tal sin purificación.

c) 5-(1H-imidazol-1-il)-3,6-dihidro-2H-tiopiran-3-amina

A un compuesto del Ejemplo 225(b) (1.0 g, 5.54 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó NH_4OAc (3.4 g, 44.4 mmol) y $NaCNBH_4$ (0.7 g, 11.1 mmol) a TA La mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró y se extrajo con 10% MeOH en DCM. Rendimiento 0.15 mg $[M+H]^+$ = 182.

d) 4-((5-(1H-imidazol-1-il)-3,6-dihidro-2H-tiopiran-3-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-fluoro-(2-trifluorometil) benzonitrilo (150 mg, 0,79 mmol), el compuesto del Ejemplo 225(c) (144 mg, 0,79 mmol) DIPEA (0.22 ml) y DMSO (5 ml) se calentó a 80 °C por 8 h como se describe en el Ejemplo 73(a). El tratamiento acuoso otorgó 129 mg del compuesto del título que se usó como tal en la siguiente etapa. LC-MS *m/z* = 351 $(M+1)^+$

e) 4-((5-(1H-imidazol-1-il)-3,6-dihidro-2H-tiopiran-3-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil) benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 225(d) (111 mg, 0.32 mmol) se

metiló como en el Ejemplo 73(c). Los enantiómeros se purificaron por Cromatografía quiral HPLC (columna Chiralpak IA 20mm x 250 mm, n-hexano/etanol/ 0.1% DEA, 1 ml/min) para otorgar enantiómero 1 (tr 25.3 min) y enantiómero 2 (tr 27.1 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.69 - 2.93 (m, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 3.18 (dd, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 6.27 - 6.33 (m, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 7.03 - 7.15 (m, 3 H), 7.60 - 7.71 (m, 2 H).

Ejemplo 226.

4-((Ciclopropilmetil)(3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 200(c) (0.20 g, 0.577 mmol) y (bromometil)ciclopropano (84 µl, 0.866 mmol). 117 mg del compuesto del título se obtuvo después del HPLC preparativo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.27 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.00 (1H, m), 1.48 (3H, t), 2.76 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.31 (2H, m), 4.13 (2H, q), 4.66 (1H, m), 5.87 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 7.00 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.58 (1H, dd). Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm ×250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: *n*-hexano + 0.2% DEA, eluyente B: EtOH + 0.2% DEA, elución isocrática: 20% B, flujo 20 ml/min, detección 300 nm) para otorgar 31.7 mg del enantiómero 1 (tr 12.1 min) y 32.4

mg del enantiómero 2 (tr 15.0 min).

Ejemplo 227.

2-cloro-4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

a) 2-cloro-4-(3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 197(a) comenzando de 2-cloro-4-yodobenzonitrilo (2.63 g, 10 mmol). 2.206 g del compuesto del título se obtuvo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.35 (1H, dt), 2.48 (1H, dt), 3.56 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.74 (1H, m), 7.02 (1H, dd), 7.46 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.66 (1H, d).

b) 2-cloro-4-((4-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 197(b) comenzando del compuesto del Ejemplo 227(a) (0.91 g, 3.72 mmol) y borohidruro de sodio (0.421 g, 11.13 mmol). Reacción se realizó a 40 °C. 0.593 g del compuesto del título se obtuvo después de la cromatografía de columna. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.43 (1H, m), 1.51 (1H, dt), 2.56 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.70 (1H, dt), 4.51 (1H, m), 4.70 (1H, d), 5.91 (2H, m), 6.46 (1H, dd), 6.63 (1H, d), 7.36 (1H, d)

c) 2-cloro-4-((3-formilciclopent-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(a) comenzando del compuesto del Ejemplo 227(b) (0.753 g, 3.03 mmol). 0.177 g del compuesto del título se obtuvo después cromatografía instantánea. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.52 (1H, m), 2.59 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.14 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.59 (1H, d), 6.47 (1H, dd), 6.61 (1H, d), 6.87 (1H, m), 7.38 (1H, d), 9.78 (1H, s).

d) 2-cloro-4-((3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) comenzando del compuesto del Ejemplo 227(c) (0.177 g, 0.717 mmol) y etilamina (0.717 ml, 1.435 mmol; 2 M en THF). 0.226 g de producto crudo del título se obtuvo que se usó como tal en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.46 (3H, t), 2.51 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.21 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.23 (1H, m), 4.51 (1H, d), 5.80 (1H, m), 6.47 (1H, dd), 6.63 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.49 (1H, d).

e) 2-cloro-4-(etil(3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 227(d) (0.226 g, 0.723 mmol). 102 mg del compuesto del título se obtuvo después cromatografía instantánea. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.48 (3H, t), 2.68 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.97 (1H, m),

3.08 (1H, m), 3.41 (2H, q), 4.13 (2H, q), 4.62 (1H, m), 5.87 (1H, m), 6.60 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.50 (1H, d). Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: *n*-hexano + 0.2% DEA, eluyente B: EtOH + 0.2% DEA, elución isocrática: 20% B, flujo 20 ml/min, detección 300 nm) para otorgar 33.3 mg del enantiómero 1 (tr 16.1 min) y 35.7 mg del enantiómero 2 (tr 19.0 min).

Ejemplo 228.

4-(Metil(3-(4-metilpiridin-3-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

3-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)(metil)amino)ciclohex-1-enil trifluorometansulfonato (0.192 g, 0.45 mmol), (4-metil-3-piridinil)ácido borónico (0.123 g, 0.90 mmol), triciclohexilfosfina (6.28 mg, 0.022 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21 mg, 0.022 mmol) y fosfato de potasio (0.162 mg, 0.76 mmol) se disolvieron en mezcla de 1,4-dioxano (7 ml) y agua (3 ml) bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó en microondas (100 °C, 1h), se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de un tapón corto de sílice. El producto crudo se purificó con cromatografía instantánea (acetona/DCM) dando 76 mg del producto del título. Los enantiómeros se separaron con

cromatografía preparativa quiral (Columna: Chiralpak IA No: P33, eluyente: 0.1% DEA en hexanos/EtOH + 0.2% DEA (20% de B), Q =20 ml/min) para otorgar 30 mg de enantiómero 1 (tr = 11.96 min) y 30 mg del enantiómero 2 (rt=15.72 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.64 - 1.79 (m, 1 H), 1.90 (d, 1 H), 1.97 - 2.10 (m, 2 H), 2.19 - 2.30 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.35 - 2.46 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 4.69 (m, 1 H), 5.49 - 5.57 (m, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.53 - 7.65 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.39 (d, 1 H).

Ejemplo 229.

4-(etil(3-(4-metoxipiridin-3-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

3-((4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclohex-1-en-1-il trifluorometansulfonato (0.105 g, 0.24 mmol), (6-metoxipiridin-3-il)ácido borónico (0.044 g, 0.29 mmol), triciclohexilfosfina (3.33 mg, 0.012 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (10.87 mg, 0.012 mmol) y fosfato de potasio (0.086 mg, 0.40 mmol) se disolvieron en mezcla de 1,4-dioxano (1.6 ml) y agua (0.8 ml) bajo N_2. La mezcla se calentó en microondas (100 ^oC, 1h), diluted con DCM (2 ml) y se filtró a través de un cartucho de separación de fase. El producto crudo se purificó con un tubo de intercambio catiónico fuerte (SCX) (DCM/DCM-TEA) y cromatografía preparativa para dar 34 mg del producto del

título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.18 - 1.32 (m, 3 H), 1.76 - 1.89 (m, 2 H), 1.95 - 2.08 (m, 2 H), 2.34 - 2.54 (m, 2 H), 3.38 - 3.59 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 4.58 (dd, 1 H), 5.71 (dt, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.41 (d, 1 H).

Ejemplo 230.

4-((6,6-dimetil-3-(oxazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

A solución de *tert*-butil((3-yodo-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)oxi)dimetilsilano (45.0 g) en THF (500 ml) se enfrió a -78 °C antes de añadir 160 g de *t*-BuLi (1.5 M en pentano) gota a gota por un periodo de 1 h. Después 2 h DMF (13.5 ml) se agregó a -78 °C y la temperatura se mantuvo otra 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución NH_4Cl saturada (30 ml) a -78 °C, calentada a TA y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó para obtener el compuesto crudo. El compuesto se purificó por columna instantánea usando 10% acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente. Rendimiento 17 g. LCMS: sin ionización.

b) 5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxazol

Una suspensión de TosMIC (5.79 g) y K_2CO_3 (5.14 g) en MeOH seco (100 ml) se agitó a TA por 30 min antes de añadirse el compuesto del Ejemplo 230(a) (10.0 g) a TA seguido por agitación por 20 h. La mezcla de reacción se apagó con agua fria y la mayor parte del solvente se evaporó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200ml) y la capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó para obtener producto crudo. El compuesto se purificó por columna instantánea usando MeOH al 3% en CH_2Cl_2 como eluyente. Rendimiento: 1.4 g. LCMS: *m/z* = 308.3 $(m+1)^+$.

c) 6,6-dimetil-3-(oxazol-5-il)ciclohex-2-enol

A una solución del compuesto del Ejemplo 230(b) (2.0 g) en THF (10 ml) se agregó TBAF (1.0 M en THF) a TA seguido por agitación por 4 h. La mezcla de reacción se apagó con agua fría y se extrajo con EtOAc (3 x 200ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó para obtener el compuesto crudo. El compuesto se purificó por columna instantánea usando 5% metanol en CH_2Cl_2 como eluyente. Rendimiento: 1.0 g. LCMS: sin ionización.

d) 5-(3-Azido-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxazol

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 230(c) (4.0 g), DBU (6.3 g) y DPPA (8.54 g) en tolueno (40 ml) como se describe en el Ejemplo 6(d). El compuesto crudo se usó en la siguiente etapa como tal.

Rendimiento: 1.6 g.

e) 6,6-dimetil-3-(oxazol-5-il)ciclohex-2-enamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 230(d) (2.0 g) en THF (10 ml) y H_2O (5 ml) se agregó PPh_3 (1.20 g) a 60 °C seguido por agitación por 16 h. La mezcla de reacción se apagó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2 x 100ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por columna instantánea usando 5% metanol en CH_2Cl_2 como eluyente. Rendimiento: 0.5 g. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0.78 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.35-1.43 (m, 1H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.65-1.99 (br, 2H) 2.18-2.25 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 1H), 6.05-6-10 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

f) 4-((6,6-dimetil-3-(oxazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 230(e) (360 mg, 1.56 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (300 mg, 1.59 mmol), DIPEA (0.54 ml, 3.12 mmol) y DMSO (3 ml) se mezclaron y se calentaron a 100 °C. Cuando la reacción se completó, la mezcla se vertió en agua y se extrajo en EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó. El producto (0.25 g) se purificó con cromatografía instantánea.[M+1]=362.

g) 4-((6,6-dimetil-3-(oxazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

60% Hidruro de sodio (0.083 g, 2.07 mmol) se lavó con heptano. DMF seco (5 ml) se agregó y la mezcla se enfrió a 0 °C. El compuesto del Ejemplo 230(f) (250 mg, 0.69 mmol) en DMF seco (5 ml) se agregó y la mezcla se agitó a 0 °C por 25 min. Yodometano (0.086 ml, 1.384 mmol) se agregó seguido por agitación a 0 °C por 30 min. La mezcla se dejó alcanzar TA durante 2.5 h. Yodometano (0.2 eq.) se agregó seguido por agitación por 2 h adicionales. Agua se agregó y el producto se extrajo en EtOAc, se secó y evaporó. El producto final se purificó con cromatografía de columna (DCM-MeOH) para otorgar 220 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.65 - 1.77 (m, 2 H), 2.30 - 2.59 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 4.52 (d, 1 H), 6.06 - 6.12 (m, 1H), 6.96 (dd, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H). Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral (Columna: Chiralpak IA No: P33, eluyente: 0.2% DEA en MTBE/EtOH + 0.2% DEA (3% de B), Q=20ml/min) para otorgar 69 mg del enantiómero 1 (tr = 5.97 min) y 72 mg del enantiómero 2 (tr = 7.33 min).

Ejemplo 231.

2-cloro-4-((6,6-dimetil-3-(oxazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)benzonitrilo

a) 2-cloro-4-((6,6-dimetil-3-(oxazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 230(e) (370 mg, 1.93 mmol), 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (305 mg, 1.96 mmol), DIPEA (0.67 ml, 3.85 mmol) y DMSO (4 ml) se mezclaron y calentaron a 100 °C. Cuando la reacción se completó la mezcla se vertió en agua y se extrajo en EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó. El producto se purificó con cromatografía instantánea para otorgar 0.103 g del compuesto del título. [M+1]=328.

b) 2-cloro-4-((6,6-dimetil-3-(oxazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)benzonitrilo

El hidruro de sodio al 60% (0.015 g, 0.61mmol) se lavó con pentano. DMF seco (2 ml) se agregó y la mezcla se enfrió a 0 °C. El compuesto del Ejemplo 231(a) (100 mg, 0.305 mmol) en DMF seco (3 ml) se agregó y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. Yodometano (0.019 ml, 0.305 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min y se dejó a alcanzar TA durante la noche. Yodoetano (1.5 eq.) y NaH (2 eq.) se agregaron y la mezcla se agitó por 24 h. Agua se agregó y el producto se extrajo en EtOAc, se secó y evaporó. El producto final se purificó con HPLC preparativo. Rendimiento 18 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.94 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.61 - 1.75 (m, 2 H), 2.32 - 2.54 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 4.38 - 4.47 (m, 1 H), 6.06 (dt, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H).

Ejemplo 232.

4-(Metil(3-(tiazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(Tiazol-5-il)ciclohex-2-enona

Carbonato de potasio (2.073 g, 15.0 mmol), acetato de paladio (II) (0.067 g, 0.300 mmol) y tolueno (20 ml) se cargaron en un microvial. Ácido 2-etilhexanoico (0.160 ml, 1.00 mmol), tiazol (1.419 ml, 20.0 mmol) y 3-clorociclohex-2-enona (1.109 ml, 10 mmol) se agregaron y aire se removió con N_2. Triciclohexilfosfina (0.252 g, 0.90 mmol) se agregó, tubo sellado seguido por calentamiento a 110 °C durante la noche. Agua (50 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y evaporó. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se purificó con cromatografía instantánea (EtOAc/heptano) dando 611mg del compuesto del título. [M+1]=180.

b) 3-(Tiazol-5-il)ciclohex-2-enamina

2 M Amoniaco en IPA (5.8 ml) se agregó gota a gota a un compuesto helado del Ejemplo 232(a) (0.60 g, 3.35mmol) bajo N_2 atmósfera. La mezcla se agitó por 10 min a 0 °C. Isopropóxido de titanio (IV) (1.98 ml, 6.69 mmol) se agregó y la mezcla se dejó alcanzar TA durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y borohidruro de sodio (127 mg, 3.35 mmol) se

agregó. La mezcla se agitó a TA por 24 h. 1 M NH_3 (aq.) se agregó y el producto se extrajo en EtOAc, se secó y evaporó, dando 420 mg del compuesto del título. [M+1]=181.

c) 4-((3-(Tiazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Compuesto del Ejemplo 232(b) (500 mg, 2.77mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (535 mg, 2.83 mmol), DIPEA (0.97 ml, 5.55 mmol) y DMSO (7 ml) se mezclaron y calentaron a 100 °C. Cuando la reacción se completó la mezcla se vertió en agua y se extrajo en EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó. El producto se purificó con cromatografía instantánea otorgando 0.38 g del compuesto del título. [M+1]=350.

d) 4-(Metil(3-(tiazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

60% Hidruro de sodio (0.065 g, 1.63 mmol) se lavó con heptano. DMF seco (4 ml) se agregó y la mezcla se enfrió a 0 °C. El compuesto del Ejemplo 232(c) (380 mg, 1.09 mmol) en DMF seco (4 ml) se agregó y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. Yodometano (0.135 ml, 2.18 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 0 °C por 10 min y después que por 4.5 h a TA Agua se agregó y el producto se extrajo en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y evaporó. El producto final se purificó con cromatografía instantánea (EtOAc-Heptano) dando 242 mg

del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.62 - 1.75 (m, 1 H), 1.86 (d, 1 H), 1.96 - 2.11 (m, 3 H), 2.51 - 2.59 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 4.67 (dt, 1 H), 5.99 (d, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.64 - 8.70 (m, 1 H). Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral (Columna: Chiralpak IA No: P39, eluyente: 0.2% DEA en MTBE/IPA + 0.2% DEA (5% de B), Q=20ml/min) para dar 60 mg del enantiómero 1 (tr = 8.132 min) y 70 mg del enantiómero 2 (tr = 12.403 min).

Ejemplo 233.

4-(etil(3-(oxazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (enantiómero 1 y 2)

El enantiómeros del compuesto racémico del Ejemplo 222 se separaron de la mezcla racémica por Cromatografía quiral HPLC (Columna Chiralpak 1A 20mm x 250mm, eluyente A: n-hexano + 0.2% DEA, eluyente B: EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 15%, 20 ml/min) para dar enantiómero 1 (tr 14.5 min) y enantiómero 2 (tr 16.0 min).

Ejemplo 234.

4-((5-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(metil)amino)-2-clorobenzonitrilo

a) 3-(3-cloro-4-cianofenilamino)-4,4-dimetilciclohexil metansulfonato

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 2(b)

(6.16 g, 22.1 mmol), cloruro de metansulfonilo (3.29 g, 28.7 mmol) y TEA (6.16 ml, 44.2 mmol) en DCM (90 ml) como en el Ejemplo 44(a) otorgando 6.27 g del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (1H RMN *trans:cis* 84:16). LCMS: m/z = 357.3 $(M+1)^+$.

b) 3-((3-cloro-4-cianofenil)(metil)amino)-4,4-dimetilciclohexil metansulfonato

El compuesto se preparó del compuesto de Ejemplo 234(a) (3.15 g), hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 1.06 g) y yodometano (1.65 ml) en DMF (25 ml) otorgando 3.64 g (material crudo) del producto del título como una mezcla de diastereómeros (1H RMN trans:cis 89:11). El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa. LCMS: m/z = 371.3 $(M+1)^+$

c) 4-((5-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(metil)amino)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 234(b) (1.50 g) y imidazol-1-ida de sodio (0.728 g) en DMF como en el Ejemplo 44(c). El producto crudo se purificó y isómeros se separaron por cromatografía (1ª columna de sílice, eluyente DCM + 0.MeOH al 5%, 2nd Chiralpak IA 20 x 250 mm, 5 um, eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, eluyente B: EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 5%, 20 ml/min) para obtener enantiómero 1 (rendimiento 0.080 g, tr 19.6 min) y enantiómero 2

(rendimiento 0.077 g, tr 24 min) del *trans*- diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.87 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.42 - 1.57 (m, 1 H), 1.65 (td, 1 H), 2.02 - 2.18 (m, 2 H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1 H) 2.91 (s, 3 H) 3.79 (dd, 1 H), 4.52-4.56 (m, 1 H), 6.53 (dd, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), y enantiómero 1 (tr 48 min, rendimiento 0.0045 g) y enantiómero 2 (tr 63 min, rendimiento 0.0059 g) del *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.52-1.73 (m, 2 H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.98 - 2.10 (m, 2 H), 2.26 (q, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 3.78 (dd, 1 H), 4.10 - 4.20 (m, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.58 (t, 1 H). LCMS: m/z = 343.4 $(M+1)^+$.

Ejemplo 235.

4-((5-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo

a) 3-((3-cloro-4-cianofenil)(etil)amino)-4,4-dimetilciclohexil metansulfonato

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 234(a) (3.12 g), hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 1.05 g) y yodoetano (1.76 ml) en DMF (25 ml) otorgando 3.40 g (material crudo) del producto del título como una mezcla de diastereómeros. (1H RMN trans:cis 89:11). El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa. LCMS:

m/z = 385.4 $(M+1)^+$.

b) 4-((5-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 235(a) 1.50 g y imidazol-1-ida de sodio (0.702 g) en DMF (15 ml) como en el Ejemplo 44(c). El producto crudo se purificó y isómeros se separaron por cromatografía (1er columna de sílice, eluyente DCM + 2% MeOH, 2da Chiralpak IA 20 x 250 mm, eluyente A: MTBE + 0.4% DEA, eluyente B: EtOH + 0.4% DEA, isocrático B 5%, 20 ml/min) para obtener enantiómero 1 (rt16.4 min, rendimiento 0.080 g) y enantiómero 2 (tr 23.5 min, rendimiento 0.077 g) del *trans*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.86 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.18 (t, 3 H), 1.44 - 1.52 (m, 1 H), 1.59-1.68 (m, 1 H), 2.01-2.13 (m, 1 H), 2.16 - 2.28 (m, 2 H), 2.40-2.49 (m, 1 H), 3.41 (q, 2 H), 3.83 (dd, 1 H), 4.52-4.55 (m, 1 H), 6.53 (dd, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.65 (t, 1 H), y enantiómero 1 (tr 33.5 min, rendimiento 0.0045 g) y enantiómero 2 (tr 38.5 min, rendimiento 0.0059 g) del *cis*-diastereómero, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (s, 3 H), 1.09 - 1.16 (m, 6 H), 1.51 - 1.61 (m, 1 H), 1.64-1.72 (m, 1 H), 1.86-1.98 (m, 1 H), 1.99 - 2.14 (m, 2 H), 2.23 (q, 1 H), 3.33-3.43 (m, 2 H), 3.81 (dd, 1 H), 4.08-4.18 (m, 1 H), 6.70 (dd, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 7.42

(d, 1 H), 7.59 (t, 1 H). LCMS: m/z = 357.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 236.

Cis-4-((4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) *Cis*-(4-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)(metil)amino)-2-(1H-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclohex-2-enil 4-nitrobenzoato

Una suspensión del compuesto del Ejemplo 262 (0.105 g), trifenilfosfina (0.560 g) y ácido 4-nitrobenzoico (0.321 g) en tolueno (12 ml) se agitó a TA por 30 min bajo N_2. Dietil azodicarboxilato (0.336 ml solución en tolueno 5 ml) se agregó gota a gota y la agitación se continuó durante la noche. EtOAc se agregó y la mezcla se lavó con Na_2CO_3 1M, agua y salmuera. La fase orgánica se secó y evaporó. Impurezas y excesos de los reactivos fueron parcialmente removidos por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-MeOH al 3%/DCM). Rendimiento 0.464 g (crudo). LCMS: m/z = 540.3 $(M+1)^+$.

(b) *Cis*-4-((4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 236(a) (0.464 g, crudo) se suspendió a una mezcla de MeOH (4 ml) y agua (1 ml). Un baño helado de K_2CO_3 (0.186 g) se agregó y la agitación continuó

por 1 h. EtOAc se agregó, la mezcla se lavó con Na_2CO_3 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó y evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-2.MeOH al 5%/DCM). Rendimiento 0.062 g. LCMS: m/z = 391.3 $(M+1)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.06 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.5 (br, s., 1H), 1.93 - 2.09 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 4.48-4.52 (m, 1 H), 4.61-4.66 (m, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.68 (t, 1 H).

Ejemplo 237.

4-((6,6-dimetil-3-(tiazol-5-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 6,6-dimetil-3-(tiazol-5-il)ciclohex-2-enona

El compuesto se preparó de 3-cloro-6,6-dimetilciclohex-2-enona (1.60 g), tiazol (1.12 g), ácido 2-etilhexanoico (0.145 g), $Pd(Ac)_2$ (0.113 g), K_2CO_3 (2.09 g) y triciclohexilfosfina (0.424 g) como en el Ejemplo 232(a) excepto que la mezcla de tolueno (24 ml) y DMF (4 ml) se usó como un solvente. Tiempo de reacción un reactor de microondas fue de 10 h a 110 °C. El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-30% EtOAc/heptano) para obtener el compuesto del título. Rendimiento 0.70 g. LCMS: m/z = 208.1 $(M+1)^+$.

b) 6,6-dimetil-3-(tiazol-5-il)ciclohex-2-enamina

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 237(a) (0.65 g), isopropóxido de titanio (IV) (1.79 g), amoniaco 2 M en IPA (5.5 ml) y $NaBH_4$ (0.119 g) como en el Ejemplo 232(b) Rendimiento 0.56 g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.88 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.30 (br, s, 2H), 1.51 - 1.59 (m, 1 H), 1.62 - 1.69 (m, 1 H), 2.33 - 2.49 (m, 2 H), 3.13-3.16 (m, 1 H), 5.97-6.02 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H).

c) 4-(6,6-dimetil-3-(tiazol-5-il)ciclohex-2-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 237(b) (0.56 g), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.51 g) y DIPEA (0.70 g) en DMSO (10 ml). Tiempo de reacción fue de 5 h a 100 °C. Producto Crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-60% EtOAc/heptano) para obtener el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. Rendimiento 0.44 g. LCMS: m/z = 378.7 $(M+1)^+$.

d) 4-((6,6-dimetil-3-(tiazol-5-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 237(c) (0.44 g), hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 0.070 g) y yodometano (0.145 ml) en DMF (8 ml). Tiempo de reacción fue 1 h a baño de hielo. El producto crudo se purificó e isómeros se separaron por cromatografía (1ra columna de sílice, eluyente 10-50% EtOAc/heptano, 2da

Chiralpak IA 20 x 250 mm, eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, eluyente B: IPA + 0.2% DEA, isocrático B 5%, 20 ml/min) a obtain enantiómero 1 (tr 5.8 min, rendimiento 0.130 g) y enantiómero 2 (tr 8.7 min, rendimiento 0.138 g). LCMS: m/z = 392.8 $(M+1)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.67 - 1.80 (m, 2 H), 2.46 - 2.71 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 4.43 - 4.47-4.53 (m, 1 H), 5.86 - 5.95 (m, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H).

Ejemplo 238.

4-(etil(3-hidroxi-3-(isoxazol-4-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 117(f) (0.80 g), solución de EtMgBr 3 M en Et_2O (1.37 ml) y 4-yodoisoxazol (0.503 g) en DCM (25 ml). Tiempo de reacción fue 2 h a TA El producto crudo se purificó e isómeros se separaron por cromatografía (1ª columna de sílice, eluyente 0-10% MeOH/DCM, 2ª columna de sílice, eluyente 50-80% EtOAc/heptano) para obtener *cis*- y *trans*-diastereómeros del compuesto del título. Rendimientos: 0.108 g (*trans*-diastereómero), 0.025 g (*cis*-diastereómero). LCMS: m/z = 380 $(M+1)^+$. *Trans*- diastereómero: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (t, 3 H), 1.55 - 1.65 (m, 1 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 1.84 - 1.92 (m, 1 H), 1.93 - 2.05 (m, 2 H), 2.07 - 2.14 (m, 2 H),

2.28 (br. s., 1 H), 3.32 - 3.45 (m, 2 H), 4.33 (m, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H). *Cis*- diastereómero: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (t, 3 H), 1.40-1.50 (m, 1 H), 1.55-1.63 (m, 1 H), 1.73-1.80 (m, 1 H), 1.83-1.88 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 2 H), 2.09 (br. s., 1 H), 2.28 - 2.36 (m, 2 H), 3.42 (q, 2 H), 3.52-3.59 (m, 1 H), 6.61 (dd, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H).

Ejemplo 239.

4-(etil(3-(isoxazol-4-il)ciclohex-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A un H_2SO_4 frío y concentado (0.70 ml) el compuesto del Ejemplo 238 (0.050 g) se agregó. Después de agitar por 10 min agua helada se agregó, la mezcla neutralizada con 6 M NaOH y el producto se extrajo en EtOAc. EtOAc se lavó con salmuera, se secó y evaporó. El residuo se disolvió en Et_2O, gotas de heptano se agregaron y el compuesto precipitado del título se filtró. Rendimiento: 0.023 g. LCMS: m/z = 362 $(M+1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.28 (t, 3 H), 1.83 - 2.04 (m, 2 H), 2.42 - 2.49 (m, 4H), 3.37 - 3.52 (m, 2 H), 4.08 - 4.16 (m, 1 H), 6.08 - 6.13 (m, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H).

Ejemplo 240.

Trans-2-(difluorometil)-4-((4-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-

il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(metil)amino)benzonitrilo

a) 2-(Difluorometil)-4-(4-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(metil)amino)benzonitrilo (enantiómero puro)

El compuesto se preparó de 2-(difluorometil)-4-fluorobenzonitrilo (5.18 g), compuesto del Ejemplo 21(a) (enantiómero puro) (5.79 g) y DIPEA (13.2 ml) en DMSO (30 ml). Tiempo de reacción fue 12 h a 100 °C. El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-10% MeOH/DCM) otorgando 3.76 g del compuesto del título. LCMS: m/z = 343.6 $(M+1)^+$.

b) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(difluorometil)benzonitrilo (enantiómero puro)

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 240(a) (1.46 g), hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 0.26 g) y yodometano (0.48 ml) en DMF (23 ml) a -10 °C. El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-10% MeOH/DCM) otorgando 0.71 g del compuesto del título. LCMS: m/z = 358.1 $(M+1)^+$.

c) *Trans*-2-(difluorometil)-4-((4-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(metil)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 240(b) (1.20 g), SeO2 (0.374 g) y 1-oxido piridina (1.50 g) en 1,3-

dioxano (12 ml) como en el Ejemplo 253(a). Tiempo de reacción un reactor de microondas fue 2 h a 140 °C. El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-10% MeOH/DCM) otorgando 0.225 g del compuesto del título. LCMS: m/z = 373.6 $(M+1)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.05 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.7 (br, s., 1H), 1.88 (dd, 1 H), 2.13 - 2.21 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 4.71 - 4.78 (m, 2 H), 5.70-5.72 (m, 1 H), 6.87 (t, 1H), 6.90 (dd, 1 H), 7.08 (d,1 H), 7.10 - 7.13 (m, 1 H), 7.17 (t,1 H), 7.52 - 7.59 (m, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H).

Ejemplo 241.

Cis-2-(difluorometil)-4-((4-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(metil)amino)benzonitrilo

a) *Cis*-4-((4-ciano-3-(difluorometil)fenil)(metil)amino)-2-(1*H*-imidazol-1-il)-5,5-dimetilciclohex-2-enil 4-nitrobenzoato

El compuesto se preparó del Ejemplo 240(c) (0.28 g), trifenilfosfina (1.56 g), ácido 4-nitrobenzoico (0.89 g) y dietil azodicarboxilato (0.933 ml) en tolueno (46 ml) como en el Ejemplo 236(a). Impurezas y excesos de los reactivos fueron parcialmente removidos por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-10% MeOH/DCM). Rendimiento: 2.30 g (crudo). LCMS: m/z = 522.4 $(M+1)^+$.

b) *Cis*-2-(difluorometil)-4-((4-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-

il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(metil)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 241(a) (2.3 g, crudo) y K_2CO_3 (0.515 g) en la mezcla de MeOH (12 ml) y agua (3 ml) como se describe en el Ejemplo 236(b). Rendimiento: 0.21 g. LCMS: m/z = 373.6 $(M+1)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.5 (br, s., 1H), 1.91 - 1.99 (m, 1 H), 2.02 - 2.10 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 4.52-4.56 (m, 1 H), 4.63-4.68 (m, 1 H), 5.70-5-74 (m, 1 H), 6.87 (t, 1H), 6.89 (dd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.09 - 7.11 (m, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 1 H), 7.72 (t, 1 H).

Ejemplo 242.

4-((6-Hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) acetato 4-(1*H*-Imidazol-1-il)-2-oxociclohex-3-en-1-il

A un acetato 4-bromo-2-oxociclohex-3-en-1-il (8.0 g) en tolueno (80 ml) se agregaron Et_3N (7.2 ml), $KHCO_3$ (4.12 g) e imidazol (6.9 g) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C por 6 h. La mezcla se concentró, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2×100 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto crudo. El compuesto se purificó por columna instantánea usando 100-200 gel de sílice en malla y se eluyó con 4% MeOH en CH_2Cl_2 para otorgar 4.5 g del compuesto del título. LCMS: m/z = 221 $(M+1)^+$.

b) 2-Amino-4-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-3-enol

A una solución agitada fría del compuesto del Ejemplo 242(a) (4.0 g) en IPA (40 ml) 5 M NH_3 en IPA (40 ml) se agregó seguido por gota a gota adición de 10.3 ml de $Ti(iOPr)_4$. La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó por 4 h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C, borohidruro de sodio (2.06 g) se agregó, y la mezcla se agitó a TA por 16 h. La mezcla se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con 1MeOH al 5% en CH_2Cl_2 (2×100 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para otorgar compuesto crudo que fue directamente usado en la siguiente etapa. Rendimiento 2.5 g (crudo). LCMS: m/z = 180 $(M+1)^+$.

c) *tert*-butil (6-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)carbamato

A una solución agitada fría del compuesto del Ejemplo 242(b) (2.5 g crudo) en CH_2Cl_2 (25 ml) se agregó Et_3N (2.8 ml) seguido por Boc_2O (3.6 ml). La mezcla se agitó a TA por 16 h, se vertió en agua (75 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2×75 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para otorgar compuesto crudo. El compuesto se purificó por columna instantánea usando 100-200 gel de sílice en malla y se eluyó con MeOH al 3% en CH_2Cl_2 para otorgar 1.5 g del compuesto del título. LCMS: m/z = 280 $(M+1)^+$.

d) *tert*-butil (6-(benciloxi)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)carbamato

A una suspensión helada agitada de NaH 60% (0.372 g) en THF se agregó el compuesto del Ejemplo 242(c) (2.0 g) en THF (10 ml) a 0 °C. Después 15 min bromuro de bencilo (1.0 ml) se agregó y la mezcla se dejó agitar a TA por 16 h. La mezcla se vertió en agua helada (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2× 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró para otorgar compuesto crudo. El compuesto se purificó por columna instantánea usando 100-200 gel de sílice en malla y se eluyó con MeOH al 3% en CH_2Cl_2 para otorgar 0.7 g del compuesto del título. Los isómeros se separaron por cromatografía quiral (Chiralcel OJ-H 250x30 mm, CO_2 85%, Co solvente 15% (0.5% DEA en MeOH), flujo 70 g/min). Rendimientos: (1) 0.02 g, (2) 0.1 g, (3) 0.02 g y (4) 0.15 g. Usando chiral columna Chiracel OJ-H (4.6x250 mm), 5 um y eluyente CO_2 80%, Co solvente 20% (0.5% DEA en MeOH), flujo 3g/min, veces de retención de los isómeros son: (1) 2.26 min, (2) 2.53 min, (3) 2.87 min y (4) 6.22 min. Basado en 1HNMR (1) y (3) son enantiómeros, y (2) y (4) son un segundo par de enantiómeros. LCMS: m/z = 370 $(M+1)^+$.

e) 6-(Benciloxi)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enamina clorhidrato (isómero 2)

El compuesto del Ejemplo 242(d) (isómero 2) (0.30 g), se agregó a una solución de 5 M HCl en dioxano (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA por 6 h *y* se concentró

bajo presión reducida para otorgar compuesto crudo. El compuesto se trituró con anhidro Et_2O para otorgar 0.23 g del compuesto del título. LCMS: m/z = 270 $(M+1)^+$.

f) 4-(6-(Benciloxi)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (isómero 2)

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 242(e) (isómero 2) (0.213 g), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.132 g) y DIPEA (0.606 ml) en DMSO (5 ml). Tiempo de reacción fue 3 h a 100 °C. El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-10% MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título. Rendimiento 0.105 g. LCMS: m/z 439.6 $(M+1)^+$.

g) 4-((6-(Benciloxi)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (isómero 2)

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 242(f) (0.105 g), hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 0.019 g) y yodometano (0.030 ml) en DMF (2 ml) a baño de hielo. Tiempo de reacción fue 1 h. Rendimiento 0.059 g. El compuesto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS: m/z = 453.7 $(M+1)^+$.

h) 4-((6-Hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (isómero 2)

El compuesto del Ejemplo 242(g) (0.058 g), BCl_3 (1M solución en heptano, 0.39 ml) y DCM (1 ml) se agitaron a baño

de hielo por 1 h. La mezcla se neutralizó con NH_3 (25% en H_2O) y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-10% MeOH/DCM) para dar 0.021 g del compuesto del título. LCMS: m/z = 363.6 $(M+1)^+$.^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.05 - 2.15 (m, 1 H), 2.22 - 2.32 (m, 1 H), 2.63 - 2.81 (m, 2 H), 2.8 (br, 1H), 2.97 (s, 3 H), 4.06 (m, 1 H), 4.64 - 4.70 (m, 1 H), 5.58 (m, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 7.05 - 7.07 (m, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 1 H). Similarmente, comenzando de isómero 4 del compuesto del Ej. 241(d) otro enantiómero del compuesto del Ej. 241(h) se preparó.

Ejemplo 243.

2-cloro-4-{[5-hidroxi-5-(1H-imidazol-4-il)-2,2-dimetilciclohexil] (metil)amino}benzonitrilo

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 112(h) usando 2-cloro-4-{[5-hidroxi-2,2-dimetil-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohexil](metil)amino}benzonitrilo (Ejemplo 2(g), mezcla de diastereómeros 77:23) como un material de partida. Después del ajuste de pH a 8-9 con $NaHCO_3$ acuoso la precipitación (diastereómero 1) se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío (40 °C) durante la noche. Este producto crudo se trituró en ebullición DCM, la mezcla se enfrió, el material sólido se filtró y se secó en vacío (40 °C) para dar el mayor diastereómero 1. La fase de agua

básica se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron, se filtró y se evaporó. Este producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente (100:0 – 90:10) para dar el producto como una mezcla de diastereómeros (^{1}H RMN 10:90). Diastereómero 2 se purificó por HPLC preparativo quiral (Columna Chiralpak IC 20 mm x 250 mm 5 µm, A *n*-hexano + 0.2% DEA, B EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 10%, flujo 20 ml/min, δ300 nm) para otorgar diastereómero puro 2. El mayor diastereómero 1: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 0.93 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.36 (1H, m), 1.70 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.51 (1H, t), 2.90 (3H, s), 4.37 (1H, dd), 6.91 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 6.99 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.60 (1H, d). El menor diastereómero 2: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.79 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.37-1.44 (2H, m), 1.90 (1H, m), 2.28 (3H, m), 2.87 (3H, s), 3.71 (1H, dd), 6.53 (1H, dd), 6.67 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.55 (1H, d).

Ejemplo 244.

4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-{[5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilciclohexil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%,

3.42 g, 85 mmol) se agregó en porciones a una solución del compuesto del Ejemplo 1(c) (mezcla de diastereómeros, 18.22 g, 42.7 mmol) en 140 ml de DMF seco a 0°C bajo N_2. La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 40 min. Yodometano (12.12 g, 85 mmol) se agregó lentamente a 0 °C y la mezcla se agitó por 20 min a 0 °C y por 3 h a TA La mezcla se apagó con solución NH_4Cl acuosa saturada (250 ml) y agua (150 ml) (el baño de hielo enfriado). El producto se extrajo en tolueno (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (375 ml) y agua (2x200 ml), se secó, se filtró y se evaporó. Cristalización del producto crudo (20.15 g, mezcla de diastereómeros) en heptano (70 ml) dieron 11.78 g de mayor diastereómero puro 1. Más (1.49 g) del producto (mezcla de diastereómeros 36:64) se cristalizó de la solución madre. El mayor diastereómero 1: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.89 (12H, s), 1.07 (3H, s), 1.32-1.55 (3H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 1.95 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.64 (1H, dd), 3.71 (1H, m), 6.90 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.57 (1H, d).

b) 4-[(5-Hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)(metil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Cloruro de tionilo (14.33 g, 120 mmol) se agregó lentamente a una solución del compuesto del Ejemplo 244(a) (mezcla de diastereómeros, 13.27 g, 30.1 mmol) en 250 ml de metanol seco a 0°C bajo N_2. Después de esto la solución se

dejó agitar a TA por 2 h. El solvente se evaporó y acetato de etilo (350 ml) y agua (175 ml) se agregaron. La mezcla se hizo básica (pH 8) con 1 M de solución NaOH acuosa y las capas se separaron. La fase de agua se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 ml) y salmuera (200 ml), se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo fue la mezcla de diastereómeros (^{1}H RMN 93:7).

c) 4-[(2,2-dimetil-5-oxociclohexil)(metil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 112(f) del compuesto del Ejemplo 244(b) (mezcla de diastereómeros, 9.83 g, 30.1 mmol). Rendimiento 6.31 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0.89 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.54 (1H, m), 1.81 (1H, td), 2.16 (2H, m), 2.44 (1H, td), 2.90 (3H, s), 3.07 (1H, t), 4.42 (1H, dd), 7.22-7.26 (2H, m), 7.76 (1H, d).

d) 4-{[5-Hidroxi-2,2-dimetil-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)ciclohexil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 112(g) del compuesto del Ejemplo 244(c). El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa.

e) 4-{[5-Hidroxi-5-(1H-imidazol-4-il)-2,2-dimetilciclohexil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Desprotección del compuesto del Ejemplo 244(d) fue terminada como en el Ejemplo 112(h). El precipitado crudo mayor diastereómero 1 se filtró de una mezcla básica de DCM-agua. Metanol se agregó a este producto filtrado y el producto insoluble se filtró y recristalizó de DCM para obtener el mayor diastereómero 1 puro. El menor diastereómero 2 se extrajo en DCM de la capa básica de agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando el DCM-MeOH como un gradiente eluyente (97:3-90:10) para dar el menor diastereómero 2. La purificación final del diastereómero 2 menor se realizó por HPLC preparativo quiral (Columna Chiralpak IC 20 mm x 250 mm 5 µm, A *n*-hexano + 0.2% DEA, B EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 15%, flujo 20 ml/min, δ300 nm) para otorgar diastereómero 2 puro (tr 10.5 min). El mayor diastereómero 1: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 0.94 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.35-1.40 (1H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.54 (1H, t), 2.96 (3H, s), 4.45 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.66 (1H, d). El menor diastereómero 2: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.79 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.39-1.46 (2H, m), 1.93 (1H, m), 2.23-2.36 (3H, m), 2.93 (1H, s), 3.85 (1H, m), 6.75 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.58 (1H, d).

f) 4-{[3-(1H-Imidazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 112(i) del compuesto del Ejemplo 244(e) (diastereómero 1, 1.78 g). Rendimiento 0.64 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.01 (3H, s), 1.06 (3H, s), 2.12-2.19 (1H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.63-2.74 (2H, m), 3.01 (3H, s), 4.16 (1H, t), 6.33 (1H, amplia s), 6.93 (1H, dd), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.63 (1H, d).

Ejemplo 245.

4-{[2-Hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 244 (210 mg, 0.561 mmol), piridina 1-oxido (251 mg, 2.64 mmol) y dióxido de selenio (62.2 mg, 0.561 mmol) se calentaron en seco 1,4-dioxano (2.1 ml) en un horno de microondas a 80 °C por 25 min. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo y pH se ajustó a 9 con $NaHCO_3$ acuosa. Las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se evaporó y se secó a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice neutral usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente para dar 4.6 mg del compuesto del título. La estereoquímica del compuesto es desconocida. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.97 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.06 (1H, m), 2.44 (1H,

m), 3.10 (3H, s), 4.13 (1H, d), 5.00 (1H, m), 6.12 (1H, m), 7.03 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.57 (1H, s).

Ejemplo 246.

4-({6,6-dimetil-3-[4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il]ciclohex-2-enil}(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 3-(4-Bromo-1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enona

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 96(a), 1.50 g, 9.46 mmol), 4-bromo-1H-imidazol (1.95 g, 13.24 mmol), trietilamina (3.3 ml, 2.39 g, 23.64 mmol) y tolueno (30 ml) se calentó bajo reflujo por 9 h. La mezcla se dejó enfriar a RT. Agua (15 ml) se agregó y la agitación se continuó por 30 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se secó bajo vacío durante la noche. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente para dar 760 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.18 (6H, s), 2.03 (2H, t), 2.83 (2H, td), 6.04 (1H, t), 7.25 (1H, d), 7.79 (1H, d).

b) 3-(4-Bromo-1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-

enamina

Amoniaco (2 M solución en IPA, 4.94 ml, 9.88 mmol) fue lentamente añadido al compuesto del Ejemplo 246(a) (760 mg, 2.82 mmol) en IPA a 0 °C bajo N_2. Después de 10 min isopropóxido de titanio (IV) (1.67 ml, 1.61 g, 5.65 mmol) se agregó a 0 °C. Agitación se continuó a TA durante la noche. Después borohidruro de sodio (107 mg, 2.82 mmol) se agregó a 0 °C y la agitación se continuó por 10 min a 0°C y a TA durante la noche. Amoniaco (solución 1M acuosa, 10 ml) se agregó. El producto se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía instantánea (el gradiente eluyente DCM-MeOH 100:0 – 90:10) para obtener 350 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ0.90 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.54-1.61 (1H, m), 1.68-1.74 (1H, m), 2.32 (2H, m), 3.18 (1H, m), 5.70 (1H, m), 7.10 (1H, d), 7.56 (1H, d).

c) 4-[3-(4-Bromo-1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enilamino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 131(a) comenzando de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo y el compuesto del Ejemplo 246(b). La mezcla se calentó a 100 °C por 10 h. El producto crudo se cristalizó en IPA. Rendimiento 44%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.02 (3H, s), 1.12 (3H, s),

1.79 (2H, m), 2.51 (2H, m), 4.02 (1H, m), 4.42 (1H, d), 5.63 (1H, m), 6.77 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.58 (1H, d).

d) 4-{[3-(4-Bromo-1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 246(c) (252 mg, 0.574 mmol) en 1.5 ml de DMF seco se agregó a hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60% se lavó con pentano, 45.9 mg, 1.15 mmol) en 1 ml de DMF seco a 0 °C bajo N_2. La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 30 min. Después yodometano (0.061 ml, 138 mg, 0.975 mmol) se agregó a 0 °C. La mezcla se mantuvo a 0 °C por 30 min y se inactivó con 3 ml de Solución NH_4Cl aucosa saturada y 9 ml de agua. El producto se extrajo en EtOAc (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x5 ml) y salmuera (1x5 ml), se secó, se filtró y se evaporó para otorgar el producto del título. Rendimiento 181 mg, 70%. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ0.97 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.78 (2H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 2.96 (3H, s), 4.54 (1H, m), 5.64 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.62 (1H, d).

e) 4-({6,6-dimetil-3-[4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il]ciclohex-2-enil}(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Yoduro de amonio de tetrabutilo (6.1 mg, 0.017 mmol), el

compuesto del Ejemplo 246(d) (150 mg, 0.331 mmol), 0.7 ml de DMF y acetato de paladio(II) (2.2 mg, 9.7 µmol) se agregaron a un matraz de reacción a TA después una solución de K_3PO_4 en agua (2 M, 0.33 ml, 0.662 mmol) se agregó. La mezcla se degasificó y luego se llenó con argón (3 veces). Triciclohexilfosfina (5.6 mg, 0.020 mmol) y dietil(3-piridil)borano (51.1 mg, 0.347 mmol) se agregaron en un matraz de reacción a TA La mezcla fue degasificada de nuevo y llenada con argón. La mezcla se agitó y calentó a 100 °C por 3 h y se enfrió a RT. Agua (3 ml) y cloruro de metileno (20 ml) se agregaron. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de Celite, se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por un gel de sílice cromatografía instantánea (el gradiente eluyente DCM-MeOH) para dar 39 mg del producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.00 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.76-1.88 (2H, m), 2.56-2.66 (1H, m), 2.69-2.78 (1H, m), 3.01 (3H, s veces), 4.58 (1H, m), 5.73 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.33 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.11 (1H, m), 8.51 (1H, dd), 8.98 (1H, m).

Ejemplo 247.

6-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-metilnicotinonitrilo

a) 6-[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enilamino]-2-metilnicotinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 131(a) comenzando de 6-fluoro-2-metilnicotinonitrilo y el compuesto del Ejemplo 96(e). La mezcla se calentó a 100 °C por 3.5 h. Rendimiento 61%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.01 (3H, s), 1.09 (3H, s), 1.76 (2H, t), 2.53 (2H, m), 2.56 (3H, s), 4.58 (1H, amplia s), 4.84 (1H, m), 5.66 (1H, m), 6.28 (1H, d), 7.12 (2H, amplia s), 7.53 (1H, d), 7.73 (1H, amplia s).

b) 6-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-metilnicotinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 246(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 247(a). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente (100:0 – 99:1). Rendimiento 230 mg, 36%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.91 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.74 (2H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.60-2.68 (1H, m), 2.95 (3H, s), 5.62 (1H, m), 5.80 (1H, amplia s), 6.36 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.76 (1H, s).

Ejemplo 248.

6-{[3-(1H-Imidazol-1-il)ciclohex-2-enil](metil)amino}-2-metilnicotinonitrilo

a) 6-[3-(1H-Imidazol-1-il)ciclohex-2-enilamino]-2-

metilnicotinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 131(a) comenzando de 6-fluoro-2-metilnicotinonitrilo y el compuesto del Ejemplo 6(e). La mezcla se calentó a 90 ºC por 2.5 h. Rendimiento 36%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):1.63-1.72 (1H, m), 1.89-2.09 (3H, m), 2.52 (2H, m), 2.57 (3H, s), 4.74 (1H, amplia s), 4.98 (1H, d), 5.85 (1H, m), 6.25 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.71 (1H,s).

b) 6-{[3-(1H-Imidazol-1-il)ciclohex-2-enil](metil)amino}-2-metilnicotinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 246(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 248(a). Rendimiento 25%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.61 (1H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.56-2.65 (1H, m), 2.91 (3H, s), 5.67 (1H, m), 5.78 (1H, amplia s), 6.35 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.73 (1H, s).

Ejemplo 249.

6-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-cloronicotinonitrilo

a) 6-[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enilamino]-2-cloronicotinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 131(a) comenzando de 2,6-dicloronicotinonitrilo y el compuesto del

Ejemplo 96(e). La mezcla se calentó a 100 °C por 1.5 h. El producto crudo se cristalizó en DCM. Rendimiento 38%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):1.01 (3H, s), 1.09 (3H, s), 1.76 (2H, t), 2.47-2.61 (2H, m), 4.60-4.65 (1H, amplia s), 5.17 (1H, d), 5.64 (1H, m), 6.38 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.69 (1H, s).

b) 6-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-cloronicotinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 246(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 249(a). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente (100:0 – 99:1). Rendimiento 21%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.93 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.75 (2H, t), 2.50-2.58 (1H, m), 2.62-2.69 (1H, m), 2.98 (3H, s), 5.60 (1H, m), 5.66 (1H, amplia s), 6.44 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.77 (1H, s).

Ejemplo 250.

6-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo

a) 6-Fluoro-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo

215 mg (1.15 mmol) de 6-amino-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo (prepared de acuerdo a WO 2010/072352) en 70% HF en piridina (2.7 ml) fue enfriada en

un baño de hielo y $NaNO_2$ (198 mg, 2.87 mmol) se agregó en pequeñas porciones. La mezcla se agitó en un baño de hielo por 3 h y a TA por 3 h. La mezcla se vertió en agua helada y pH se ajustó a 10 con 2 M NaOH acuoso. El producto se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, filtraron y evaporaron. Rendimiento 110 mg, 50%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.32 (1H, dd), 8.30 (1H, dd).

b) 6-[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enilamino]-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 131(a) comenzando del compuesto del Ejemplo 250(a) y el compuesto del Ejemplo 96(e). La mezcla se calentó a 90 °C por 2 h. El producto crudo se cristalizó en DCM. Rendimiento 17%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.01 (3H, s), 1.09 (3H, s), 1.76 (2H, t), 2.48-2.59 (2H, m), 4.6-4.9 (1H, amplia s), 5.28 (1H, amplia s), 5.66 (1H, m), 6.62 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.71 (1H, d).

c) 6-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 246(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 250(b). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente (100:0 –

99:1). Rendimiento 14%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.92 (3H, s), 1.07 (3H, s), 1.76 (2H, t), 2.52-2.59 (1H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 3.02 (3H, s), 5.62 (1H, m), 5.7-5.9 (1H, amplia s), 6.68 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, d).

Ejemplo 251.

4-{[3-(1H-Imidazol-1-il)ciclohex-2-enil](metil)amino}-2-clorobenzonitrilo

a) 3-(1H-Imidazol-1-il)ciclohex-2-enamina

Amoniaco (2 M solución en IPA, 432 ml, 863 mmol) se agregó lentamente al compuesto del Ejemplo 6(b) (40.00 g, 247 mmol) en IPA a 0 °C bajo N_2. Después de 20 min isopropóxido de titanio (IV) (146 ml, 140 g, 493 mmol) se agregó a 0 °C y la agitación se continuó a TA durante la noche. Después la mezcla se enfrió a 0 °C. Borohidruro de sodio (9.33 g, 247 mmol) se agregó en pequeñas porciones y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 30 min y luego a TA durante la noche. La reacción se apagó añadiendo amoniaco 1 M acuoso (480 ml) en un baño de hielo. La mezcla se extrajo con DCM (4 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), se secó y se concentró en vacío para otorgar el compuesto del título. Rendimiento: 32.19 g (80%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.39-1.46 (1H, m), 1.72-1.83 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.36-2.51 (2H, m)), 3.58 (1H, m), 5.79 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.12 (1H,

s) 7.69 (1H, s).

b) 4-{[3-(1H-Imidazol-1-il)ciclohex-2-enilamino]-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 131(a) comenzando de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo y el compuesto del Ejemplo 251(a). La mezcla se calentó a 100 °C por 6.5 h. El producto fue se extrajo parcialmente en EtOAc, se cristalizó parcialmente durante el tratamiento y el precipitado se recolectó por filtración. El producto crudo se trituró en IPA. Rendimiento 58%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.70-1.76 (1H, m), 1.84-2.04 (3H, m), 2.54 (2H, m), 4.26 (1H, m), 4.44 (1H, d), 5.82 (1H, m), 6.50 (1H, dd), 6.66 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.14 (1H, sd), 7.41 (1H, d), 7.71 (1H, s).

c) 4-{[3-(1H-Imidazol-1-il)ciclohex-2-enil](metil)amino}-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 246(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 251(b). Durante el tratamiento una parte pequeña del producto se filtró y una mayor parte del producto se extrajo en EtOAc. El producto filtrado se lavó con heptano y el producto extraído se trituró en heptano. Rendimiento 76%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.63-1.72 (1H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 1.98-2.04 (1H, m), 2.06-2.14 (1H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 2.90 (3H, s), 4.67 (1H, m), 5.72 (1H, m), 6.66 (1H, dd), 6.78 (1H,

d), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.74 (1H, s).

Ejemplo 252.

4-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-metoxibenzonitrilo

a) 4-[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enilamino]-2-metoxibenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 131(a) comenzando de 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo y 3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enamina (preparado como en el Ejemplo 251(a)). La mezcla se calentó a 100 - 115°C por 16 h. El producto crudo se agitó en IPA durante la noche. La precipitación se filtró y la solución madre se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente (100:0 – 99:1). Rendimiento 16%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.03 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.72-1.83 (2H, m), 2.45-2.62 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.97 (1H, m), 4.13 (1H, d), 5.65 (1H, m), 6.12 (1H, d), 6.23 (1H, dd), 7.09 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.33 (1H, d), 7.70 (1H, s).

b) 4-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-metoxibenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 246(d) comenzando del compuesto del Ejemplo 252(a). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de

sílice usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente (100:0 – 99:1). La purificación adicional se realizó por HPLC preparativo (X-Bridge Shield RP18 19 mm x 250 mm 5 µm OBD, A H_2O + 0.2% NH_4OH, B ACN + 0.2% NH_4OH, B% 40-53-95 1-13-14 min, flujo 30 ml/min, δ 300 nm y 213 nm) para otorgar el compuesto del título (tr 8-10 min). Rendimiento 4%. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.98 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.69-1.84 (2H, m), 2.49-2.58 (1H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.50 (1H, m), 5.65 (1H, m), 6.24 (1H, d), 6.43 (1H, dd), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.76 (1H, s).

Ejemplo 253.

cis-2-cloro-4-{[4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}benzonitrilo (enantiómero 1)

a) *trans*-2-cloro-4-{[4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}benzonitrilo (enantiómero 1)

El compuesto del Ejemplo 22, enantiómero 1, (2.00 g, 5.87 mmol), 1-óxido de piridina (2.62 g, 27.6 mmol) y dióxido de selenio (0.65 g, 5.87 mmol) en seco 1,4-dioxano (22 ml) (dividido en cuatro lotes, 4 x 500 mg) se calentaron en un horno de microondas a 140 °C por 2 h. Los lotes de reacción se combinaron, diluyeron con EtOAc y se filtró a través de Celite. La solución se lavó con agua, se secó, se filtró y se

evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice neutral usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente. Rendimiento 516 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.04 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.86 (1H, dd), 2.15 (1H, dd), 2.89 (3H, s), 4.64 (1H, m), 4.73 (1H, m), 5.69 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 6.84 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.72 (1H, s).

b) *cis*-2-cloro-4-{[4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}benzonitrilo (enantiómero 1)

El compuesto del Ejemplo 253(a), enantiómero 1 de diastereómero 1, 430 mg, 1.21 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (1.44 g, 8.60 mmol) y trifenilfosfina (2.51 g, 9.57 mmol) en 55 ml de tolueno seco se agitó a TA por 30 min bajo N_2. Dietil azodicarboxilato en 15 ml de tolueno seco se agregó a TA La mezcla se agitó a TA durante la noche. Después EtOAc (100 ml) se agregó. La solución orgánica se lavó con 1 M de solución Na_2CO_3 acuosa (3 x 100 ml), agua (1 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secó y evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice neutral usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente (100:0 – 97:3). El residuo impuro se disolvió en la mezcla de metanol (20 ml) y agua (5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Carbonato de potasio (833 mg) se agregó y la mezcla se agitó

a 0 °C por 1 h. Después EtOAc (100 ml) se agregó. La solución orgánica se lavó dos veces con 1 M de solución Na_2CO_3 acuosa y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente (99:1 – 90:10). El product purificado se trituró en éter dietílico. Rendimiento: 21.3 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.05 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.91 (1H, m), 2.04 (1H, m), 3.00 (3H, s), 4.43 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.68 (1H, d), 6.71 (1H, dd), 6.82 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.66 (1H, s).

Ejemplo 254.

4-{[4-Hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-{[4-Hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo (diastereómero 1)

El compuesto del Ejemplo 6 (17.00 g, 49.1 mmol) fue oxidado como en el Ejemplo 253(a) a 140 °C por 1.5 h. El producto crudo (diastereómero 1) se trituró en DCM-MeOH (10:1). Rendimiento: 2.22 g, 12%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.64-1.73 (1H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 1.93-1.98 (1H, m), 2.07-2.15 (1H, m), 2.89 (3H, s), 4.65 (1H, m), 4.93 (1H, m), 5.36 (1H, d), 5.89 (1H, d), 6.96 (1H, s), 7.16-7.19 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.93 (1H, s). Los enantiómeros de

diastereómero 1 se separaron por HPLC preparativo quiral (Columna Chiralpak IA 20 mm x 250 mm 5 µm, A *n*-hexano + 0.2% DEA, B EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 20%, flujo 20 ml/min, δ 300 nm) para otorgar enantiómero 1 (tr 12.0 min) y enantiómero 2 (tr 14.5 min). El enantiómero 1: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.70-1.86 (2H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.16-2.24 (1H, m), 2.87 (3H, s), 4.62 (1H, m), bajo la señal de agua (1H), 5.88 (1H, d), 6.93 (1H, s), 7.02 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 7.32(1H, s), 7.60 (1H, d), 7.86 (1H, s). El espectro ^{1}H RMN enantiómero 2 fue idéntico con el anterior.

b) 4-{[4-Hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo (diastereómero 2)

Inversión del enlace OH del compuesto del Ejemplo 254(a), diastereómero 1, (2.02 g, 5.59 mmol), y la siguiente hidrólisis se realizaron como en el Ejemplo 253(b). El producto crudo (diastereómero 2) se trituró en DCM. Rendimiento: 640 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.66-1.73 (1H, m), 1.84-2.02 (3H, m), 2.92 (3H, s), 4.50 (1H, m), 4.88-4.93 (1H, m), 5.51 (1H, d), 5.95 (1H, d), 6.97 (1H, s), 7.16-7.21 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.81 (1H, d), 8.01 (1H, s).

Ejemplo 255.

2-cloro-4-{[4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil](metil)amino}benzonitrilo

a) 2-cloro-4-{[4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil](metil)amino}benzonitrilo (diastereómero 1)

El compuesto del Ejemplo 251 (2.00 g, 6.39 mmol) fue oxidado como en el Ejemplo 254(a) a 140 °C por 1.5 h. El producto crudo (diastereómero 1) se trituró en DCM–MeOH (10:1). Rendimiento: 340 mg, 16%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.62-1.70 (1H, m), 1.75-1.86 (1H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.06-2.14 (1H, m), 2.83 (3H, s), 4.64 (1H, m), 4.84 (1H, m), 5.35 (1H, d), 5.88 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 6.95 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.92 (1H, s).). Los enantiómeros del diastereómero 1 se separaron por HPLC preparativo quiral (Columna Chiralpak IA 20 mm x 250 mm 5 µm, A *n*-hexano + 0.2% DEA, B EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 20%, flujo 20 ml/min, δ 300 nm) para otorgar enantiómero 1 (tr 16.3 min) y enantiómero 2 (tr 19.7 min). El espectro ^{1}H RMN de los enantiómeros fue idéntico con el espectro del diastereómero 1.

b) 2-cloro-4-{[4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil](metil)amino}benzonitrilo (diastereómero 2)

Inversión del enlace OH del compuesto del Ejemplo 255(a), diastereómero 1, (1.51 g, 4.59 mmol) y la siguiente hidrólisis se realizaron como en el Ejemplo 253(b). El producto crudo (diastereómero 2) se trituró en DCM. Rendimiento 323 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.64-1.71 (1H,

m), 1.82-2.00 (3H, m), 2.86 (3H, s), 4.50 (1H, m), 4.81 (1H, m), 5.50 (1H, d), 5.93 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, d), 8.01 (1H, s).

Ejemplo 256.

4-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo (enantiómero 2 y enantiómero 4, enantiómero 1 y enantiómero 3)

a) 3-Isobutoxiciclohex-2-enona

Una mezcla de ciclohexano-1,3-diona (25 g, 223 mmol), isobutanol (125 ml) y *monohidrato de ácido p-toluensulfónico* (2.12 g, 11.15 mmol) en benceno (500 ml) se calentó a 100 °C por 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2×250 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para obtener el compuesto crudo el cual se purificó por columna instantánea cromatográfica usando 230-400 gel de sílice en malla y se eluyó con 20% EtOAc en éter de petróleo para otorgar el compuesto del título. Rendimiento: 20 g. LC-MS: *m/z* = 169.2 $(M+1)^+$

b) 3-Isobutoxi-6-metilciclohex-2-enona

A una solución del compuesto del Ejemplo 256(a) (12 g, 71.33 mmol) y hexametilfosforamida (12.41 ml, 71.33 mmol) en THF seco (250 ml) se agregó 2 M de diisopropilamida de litio

en THF (39.23 ml, 78.46 mmol) a -78 °C gota a gota seguido por agitación a esta temperatura por 1 h. Después MeI (4.89 ml, 78.46 mmol) se agregó a -78 °C gota a gota, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó por 16 h. La mezcla se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2×150 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para obtener el compuesto crudo el cual se purificó por columna instantánea cromatográfica usando 230-400 gel de sílice en malla y se eluyó con 15% EtOAc en éter de petróleo para otorgar el compuesto del título. Rendimiento: 7.1 g. LC-MS: sin ionización.

c) 3-Hidroxi-6-metilciclohex-2-enona

Aqueous HCl (1 N, 70 ml) se agregó a una solución del compuesto agitada y fría del Ejemplo 256(b) (7.1 g, 38.95 mmol) en acetona (70 ml). La solución se dejó calentar a TA y se agitó por 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se vertió en agua (70 ml) y se extrajo con EtOAc (2× 200 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para otorgar el compuesto crudo el cual se purificó por columna instantánea cromatográfica usando 230-400 gel de sílice en malla y se eluyó con 80% EtOAc en éter de petróleo para otorgar el compuesto del título. Rendimiento 3.5 g.

d) 3-Yodo-6-metilciclohex-2-enona

Trifenil fosfina (8.00 g, 30.52 mmol) se agregó a una

solución agitada de yodo (7.75 g, 30.52 mmol) en ACN (35 mL) a TA y la agitación se continuó por 30 min. Después Et_3N (4.23 ml, 30.52) se agregó seguido por el compuesto del Ejemplo 256(c) (3.5 g, 27.74 mmol) en ACN (35 ml). Agitación se continuó a TA por 1h y calentaron a reflujo por 16 h. La mezcla se concentró, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con Et_2O (2×100 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para obtener el compuesto crudo el cual se purificó por columna instantánea cromatográfica usando 230-400 gel de sílice en malla y se eluyó con 8% EtOAc en éter de petróleo para otorgar el compuesto del título. Rendimiento: 2.2 g. LC-MS: sin ionización.

e) 3-(1H-Imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-enona

Et_3N (0.70 ml, 5.08 mmol), $KHCO_3$ (0.34 g, 3.39 mmol) e imidazol (0.69 g, 10.17 mmol) se agregaron a una solución agitada del compuesto del Ejemplo 256(d) (0.8 g, 3.39 mmol) en tolueno (20 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo temperatura por 16 h. Después la mezcla se concentró, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con MeOH al 5% en DCM (2×75 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto crudo el cual se purificó por columna instantánea cromatográfica usando 230-400 gel de sílice en malla y se eluyó con 4% MeOH en DCM para otorgar el compuesto del título. Rendimiento: 0.3 g. LC-MS: m/z = 177.1 $(M+1)^+$.

f) 3-(1H-Imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-enamina

Amoniaco (5 M solución en IPA, 80 ml) se agregó a una solución agitada y fría del compuesto del Ejemplo 256(e) (4 g, 22.70 mmol) en IPA (80 ml), seguido por gota a gota adición de $Ti(iOPr)_4$ (13.51 ml, 45.40 mmol). La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó por 4 h. La mezcla fue enfriada de nuevo a 0 °C, borohidruro de sodio (2.58 g, 68.10 mmol) se agregó y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó por 16 h. La mezcla se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con MeOH al 5% en DCM (2×75 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para otorgar el compuesto del título que fue directamente usado en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 4 g (crudo).

g) tert-butil [3-(1H-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-en-1-il]carbamato

Et_3N (7.82 ml, 56.41 mmol) se agregó a una solución agitada y enfriada del compuesto del Ejemplo 256(f) (4.00 g (crudo), 22.57 mmol) en DCM (80 ml) seguido por adición de Boc_2O (7.78 ml, 33.85 mmol). La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó por 16 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2×100 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para otorgar el compuesto crudo el cual se purificó por columna instantánea cromatografía usando 230-400 gel de sílice en malla y se eluyó con 2% MeOH en DCM para

otorgar el compuesto del título. Rendimiento: 1.9 g. Cuatro enantiómeros fueron aislados usando cromatografía quiral preparativa. Condiciones de SFC Preparativa: Columna Chiralcel OZ-H 30 mm x 250 mm 5 µm, CO_2 85%, Co solvente 0.5% DEA en MeOH 15%, flujo total 70.0 g/min, presión trasera 100 bar, T 24 °C, δ 229 nm, tiempo de apilamiento 12 min). Condiciones de SFC analítica: Columna Chiralcel OZ-H 4.6 mm x 250 mm 5 µm, CO_2 80%, Co solvente 0.5% DEA en MeOH 20%, flujo total 3.0 g/min, presión trasera 100 bar, T 25.6 °C, δ 229 nm): Enantiómero 1 (tr 3.19 min), enantiómero 2 (tr 3.74 min), enantiómero 3 (tr 4.33 min) y enantiómero 4 (tr 6.92 min). Todos los enantiómeros tienen LC-MS idénticas: *m/z* = 278.2 $(M+1)^+$.

h) [3-(1H-Imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-enamina, sal de diclorhidrato

5 M HCl en dioxano (20 ml) se agregó a una solución agitada y enfriada del enantiómero 1 del compuesto del Ejemplo 256(g) (0.60 g, 2.16 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La solución se dejó calentar a TA y se agitó por 6 h. La mezcla se concentró para otorgar compuesto crudo que se trituró con anhidro Et_2O para otorgar enantiómero 1 del compuesto del título como una sal de diclorhidrato. Rendimiento 0.46 g. Similarmente las sales de diclorhidrato del enantiómero 2, 3 y 4 se sintetizaron.

i) 4-[3-(1H-Imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-enilamino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Un matraz de reacción se cargó con el compuesto del Ejemplo 256(h), enantiómero 2, (180.4 mg, 0.721 mmol), 2.85 ml de DMSO seco, 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (160 mg, 0.844 mmol) y DIPEA (0.735 ml, 546 mg, 4.22 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C por 5.5 h. Después la mezcla enfriada se vertió en EtOAc (10 ml) y agua (12 ml) se agregó. Las fases se separaron y la fase de agua se extrajo con EtOAc (2x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 ml) y salmuera (1x10 ml), se secó, se filtró y se evaporó. El residuo (206 mg) se purificó por Combiflash en gel de sílice usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente (100:0 – 90:10) para otorgar el producto del título, enantiómero 2. Rendimiento 98.4 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.02 (3H, d), 1.71-1.82 (1H, m), 1.83-1.91 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 4.32(1H, m), 5.07 (1H, d), 5.79 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.54 (1H, d), 7.67 (1H, s). Similarmente el enantiómero 4 del compuesto del título fue sintetizado comenzando el enantiómero 4 del compuesto del Ejemplo 256(h). Rendimiento 41%. El espectro ^{1}H RMN fue idéntico con el enantiómero 2. Similarmente el enantiómero 1 del compuesto del título fue sintetizado comenzando el enantiómero 1 el compuesto del

Ejemplo 256(h). Rendimiento 65%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.14 (3H, d), 1.66-1.76 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.53-2.57 (2H, m), 3.89 (1H, m), 4.69 (1H, d), 5.71 (1H, m), 6.74 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.67 (1H, s). Similarmente el enantiómero 3 del compuesto del título fue sintetizado comenzando el enantiómero 3 del compuesto del Ejemplo 256(h).Rendimiento 52%. El espectro 1H RMN fue idéntico con el enantiómero 1.

j) 4-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 256(i), enantiómero 2, (68 mg, 0.196 mmol) en 1 de DMF seco se agregó a hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 15.7 mg, 0.393 mmol) en 1 ml de DMF seco a 0°C bajo N_2. La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 30 min. Después yodometano (0.018 ml, 41.8 mg, 0.295 mmol) se agregó a 0°C. La mezcla se mantuvo a 0 °C por 1h y se inactivó con solución NH_4Cl acuosa saturada y agua. El producto se extrajo en EtOAc (4x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera (1x), se secó, se filtró y se evaporó para otorgar el producto crudo. El residuo se purificó por Combiflash en gel de sílice usando DCM-MeOH como un gradiente eluyente (100:0 – 90:10) para otorgar el enantiómero 2 del compuesto del título. Rendimiento: 29.4 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.95 (3H, d),

1.80-1.89 (1H, m), 1.94-2.02 (1H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 2.67-2.77 (1H, m), 3.00 (3H, s), 4.83 (1H, m), 5.72 (1H, m), 6.91 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.77 (1H, s). Similarmente el enantiómero 4 del compuesto del título fue sintetizado comenzando el enantiómero 4 del compuesto del Ejemplo 256(i). Rendimiento 26%. El espectro 1H RMN fue idéntico con el del enantiómero 2. Similarmente el enantiómero 1 del compuesto del título fue sintetizado comenzando el enantiómero 1 del compuesto del Ejemplo 256(i). Rendimiento 41%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.98 (3H, d), 1.69-1.80 (1H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.03-2.1 (1H, m), 2.53-2.61 (1H, m), 2.63-2.75 (1H, m), 2.92 (3H, s), 4.37 (1H, m), 5.61 (1H, m), 6.90 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.72 (1H, s). Similarmente el enantiómero 3 del compuesto del título fue sintetizado comenzando el enantiómero 3 del compuesto del Ejemplo 256(i). Rendimiento 24%. El espectro 1H RMN fue idéntico con el enantiómero 1.

Ejemplo 257.

4-((Ciclopropilmetil)(3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((Ciclopropilmetil)(3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) de 4-

((3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.20 g, 0.577 mmol) y (bromometil)ciclopropano (84 µl, 0.866 mmol). Se extrajo con DCM. Rendimiento 117 mg después del HPLC preparativo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.27 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.00 (1H, m), 1.48 (3H, t), 2.76 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.31 (2H, m), 4.13 (2H, q), 4.66 (1H, m), 5.87 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 7.00 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.58 (1H, dd). Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm ×250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: *n*-hexano + 0.2% DEA, eluyente B: EtOH + 0.2% DEA, elución isocrática: 20% B, flujo de 20 ml/min, detección de 300 nm) para otorgar 31.7 mg del enantiómero 1 (tr 12.1 min) y 32.4 mg enantiómero 2 (tr 15.0 min).

Ejemplo 258.

2-cloro-4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

a) 2-cloro-4-(3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 197(a) from 2-cloro-4-yodobenzonitrilo (2.63 g, 10 mmol). Rendimiento 2.206 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.35 (1H, dt), 2.48 (1H, dt), 3.56 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.74 (1H, m), 7.02 (1H, dd),

7.46 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.66 (1H, d).

b) 2-cloro-4-((4-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 197(b) del compuesto del Ejemplo 258(a) (0.91 g, 3.72 mmol) y borohidruro de sodio (0.421 g, 11.13 mmol). La reacción se realizó a 40 °C. Rendimiento 0.593 g después de la cromatografía de columna. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.43 (1H, m), 1.51 (1H, dt), 2.56 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.70 (1H, dt), 4.51 (1H, m), 4.70 (1H, d), 5.91 (2H, m), 6.46 (1H, dd), 6.63 (1H, d), 7.36 (1H, d)

c) 2-cloro-4-((3-formilciclopent-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(a) del compuesto del Ejemplo 258(b) (0.753 g, 3.03 mmol). Rendimiento 0.177 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.52 (1H, m), 2.59 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.14 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.59 (1H, d), 6.47 (1H, dd), 6.61 (1H, d), 6.87 (1H, m), 7.38 (1H, d), 9.78 (1H, s).

d) 2-cloro-4-((3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) del compuesto del Ejemplo 258(c) (0.177 g, 0.717 mmol) y etilamina (0.717 ml, 1.435 mmol; 2 M en THF). Rendimiento

0.226 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.46 (3H, t), 2.51 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.21 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.23 (1H, m), 4.51 (1H, d), 5.80 (1H, m), 6.47 (1H, dd), 6.63 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.49 (1H, d).

e) 2-cloro-4-(etil(3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) del compuesto del Ejemplo 258(d) (0.226 g, 0.723 mmol). Se extrajo con DCM. Rendimiento 102 mg después de la cromatografía instantánea. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.48 (3H, t), 2.68 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.41 (2H, q), 4.13 (2H, q), 4.62 (1H, m), 5.87 (1H, m), 6.60 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.50 (1H, d). Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: *n*-hexano + 0.2% DEA, eluyente B: EtOH + 0.2% DEA, elución isocrática: 20% B, flujo de 20 ml/min, detección de 300 nm) para otorgar 33.3 mg del enantiómero 1 (tr 16.1 min) y 35.7 mg del enantiómero 2 (tr 19.0 min).

Ejemplo 259.

4-((3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

a) 3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclopent-2-enona

Una mezcla de 3-clorociclopent-2-enona (0.583 g, 5.0 mmol) y 2*H*-1,2,3-triazol (1.4 ml, 24.16 mmol) se agitó a TA por 2 días. Agua, DCM y salmuera se agregaron. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.57 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.72 (2H, m), 3.38 (2H, m), 6.41 (1H, t), 7.88 (1H, d), 7.97 (1H, d).

b) 3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclopent-2-enol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(b) del compuesto del Ejemplo 259(a) (0.69 g, 4.63 mmol). Rendimiento 0.632 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.75 (1H, d), 2.01 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.20 (1H, m), 5.09 (1H, m), 6.14 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.81 (1H, d).

c) 1-(3-azidociclopent-1-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(c) del compuesto del Ejemplo 259(b) (0.632 g, 4.18 mmol). La reacción se realizó en tolueno-THF (2.1). La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.475 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.18 (1H, m), 2.58 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.22 (1H, m), 4.65 (1H, m), 6.11 (1H, m), 7.77 (1H, d), 7.83 (1H, d).

d) 3-(*1H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclopent-2-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(d) del compuesto del Ejemplo 259(c). Rendimiento 0.391 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.62 (2H, br s), 1.76 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m), 4.23 (1H, m), 6.05 (1H, q), 7.74 (1H, d), 7.77 (1H, d).

e) 4-((3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) del compuesto del Ejemplo 259(d) (0.391 g, 2.60 mmol). Rendimiento 0.562 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2.00 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 3.18-3.26 (1H, m), 4.65 (1H, br d), 4.86 (1H, m), 6.15 (1H, q), 6.75 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.80 (1H, d).

f) 4-((3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) del compuesto del Ejemplo 259(e). (0.562 g, 1.76 mmol). Se extrajo con DCM. Rendimiento 0.595 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 1.97 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.44 (2H, m), 5.22 (1H, m), 6.14 (1H, q), 6.88 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 7.82 (1H, d). Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, eluyente B: IPA +

0.2% DEA, elución isocrática: 3% B, flujo 20 ml/min, detección de 300 nm) para otorgar 49.2 mg del enantiómero 1 (tr 18.4 min) y 47.5 mg del enantiómero 2 (tr 25 min).

Ejemplo 260.

4-(etil(3-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) de 4-((3-formilciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.28 g, 1.00 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (0.178 g, 2.00 mmol). Rendimiento 0.129 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.59 (6H, s), 2.45 (1H, m), 2.57 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.77 (2H, m), 4.29 (1H, m), 4.90 (1H, br d), 5.87 (1H, m), 6.70 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.59 (1H, d).

b) 4-(3-(1-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Tert-butildimetilclorosilano (52 mg, 0.347 mmol) se agregó a una solución del compuesto del Ejemplo 260(a) (0.129 g, 0.33 mol) e imidazol (45 mg, 0.661 mmol) en DCM (1 ml). La

mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM, agua se agregó, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, filtraron y evaporaron. Rendimiento 0.149 g.

c) 4-((3-(1-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) del compuesto del Ejemplo 260(b) (0.149 mg, 0.295 mmol). Extraction con DCM. Rendimiento 62 mg after cromatografía instantánea. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.0 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.25 (3H, t), 1.57 (3H, s), 1.58 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.49 (2H, q), 3.73 (2H, m), 4.67 (1H, m), 5.91 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.66 (1H, d).

d) 4-(etil(3-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 260(c) (68 mg, 0.128 mmol) y fluoruro de amonio (47 mg, 1.276 mmol) en metanol (1.5 ml) se agitó a 50 °C por 7 h. Luego, más fluoruro de amonio (47 mg, 1.276 mmol) se agregó y la agitación continuó por 5 h a 50 °C y 8 h a 60 °C. La mezcla

se concentró in vacuo. Agua y DCM se agregaron y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, filtraron y evaporaron. La purificación por HPLC preparativo otorgó 28 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (3H, t), 1.605 (3H, s), 1.61 (3H, s), 2.66 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.49 (2H, q), 3.78 (2H, m), 4.67 (1H, m), 5.94 (1H, m), 6.80 (1H, br s), 6.81 (1H, dd), 7.55 (1H, br s), 7.58 (1H , d). LC-MS: *m/z*= 419.2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 261.

4-(etil(3-(1-(2-(fenilamino)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (2-(5-(4-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino)ciclopent-1-en-1-il)-1*H*-imidazol-1-il)etil)(fenil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b**)** de 4-((3-formilciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.168 g, 0.60 mmol) y 2-aminoetil(fenil)carbamato de *tert*-butilo (preparado como en EP 301751) (0.173 g, 0.732 mmol). Rendimiento 0.109 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.37 (9H, s), 2.47 (1H, d), 2.56 (1H, d), 2.95 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.22 (4H, m), 5.55 (1H, br s), 5.75 (1H, br s), 6.68 (1H, dd), 6.86 (1H, d),

6.96 (1H, br s), 6.98 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.32 (3H, m), 7.55 (1H, d).

b) (2-(5-(4-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-(etil)amino)ciclopent-1-en-1-il)-1*H*-imidazol-1-il)etil)(fenil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) del compuesto del Ejemplo 261(a). Se extrajo con DCM. Rendimiento 82 mg después de la cromatografía instantánea. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.18 (3H, t), 1.40 (9H, s), 2.55 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.37 (2H, q), 3.95 (2H, t), 4.32 (2H, m), 4.57 (1H, m), 5.69 (1H, br s), 6.76 (1H, dd), 6.94 (1H, d), 6.96 (3H, br s), 7.21 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.44 (1H, d), 7.54 (1H, dd).

c) 4-(etil(3-(1-(2-(fenilamino)etil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Trimetilsilil trifluorometansulfonato (91 µl, 0.502 mmol) se agregó al compuesto del Ejemplo 261(b) (71 mg, 0.126 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (73 µl, 0.628 mmol) en DCM (1.5 ml) a 0-5 °C. La mezcla se agitó a 0-5 °C por 15 min a TA hasta la compleción. La mezcla se diluyó con DCM y la reacción se apagó con NH_4Cl saturado frío. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. La purificación

por HPLC preparativo otorgó 22 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 2.65 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.43 (2H, q), 3.56 (2H, q), 3.73 (1H, t), 4.29 (2H, m), 4.61 (1H, m), 5.85 (1H, m), 6.60 (2H, m), 6.78 (2H, m), 6.97 (1H, d), 7.03 (1H, br s), 7.21 (2H, m), 7.44 (1H, d), 7.57 (1H, dd).

Ejemplo 262.

4-(((*1R,4S*)-4-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)-amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de (*R*)-4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.40 g, 1.068 mmol), dióxido de selenio (83 mg, 0.748 mmol) y *N*-oxido de piridina (0.508 g, 5.34 mmol) en 1,4-dioxano (4.5 ml) se calentó por 2 h a 160 °C en un sintetizador de microondas (Biotage Initiator). La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. La torta de filtrado se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó. El residuo se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 57 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.05 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.90 (1H, dd), 2.16 (1H, dd), 2.94 (3H, s), 4.71 (1H, m), 4.74 (1H, m), 5.69 (1H, m), 6.95 (1H, dd), 7.07

(1H, m), 7.09 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.66 (1H, m).

Ejemplo 263.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-bromobenzonitrilo y sus enantiómeros

a) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)amino)-2-bromobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) de 3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enamina (1.58 g), 8.26 mmol), 2-bromo-4-fluoro-benzonitrilo (1.735 g, 8.67 mmol) y DIPEA (3.6 ml, 20.65 mmol) en DMSO (20 ml) a 100 °C. La extracción se realizó con EtOAc. Rendimiento 1.34g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.01 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.76 (2H, m), 2.54 (2H, m), 3.95 (1H, m), 4.33 (1H, br d), 5.62 (1H, m), 6.58 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 7.09 (1H, m), 7.12 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.69 (1H, t).

b) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-bromobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) del compuesto del Ejemplo 263(a) (93 mg, 0.25 mmol) y yodometano (28 µl, 0.45 mmol). Se extrajo con DCM. La purificación por HPLC preparativo otorgó 53 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.76 (2H,

m), 2.50-2.59 (1H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 2.92 (3H, s), 4.47 (1H, m), 5.63 (1H, m), 6.77 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.12 (1H, m), 7.17 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.75 (1H, t). Los enantiómeros del compuesto del título (172 mg) se separaron usando HPLC preparativo quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, eluyente B: EtOH + 0.2% DEA, elución isocrática: 10% B, flujo de 20 ml/min, detección de 300 nm) para otorgar 63 mg del enantiómero 1 (tr 12.5 min) y 60 mg del enantiómero 2 (tr 37 min).

Ejemplo 264.

4-((3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(2-metoxietil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) de 4-(3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (57 mg, 0.165 mmol) y metil éter de 2-bromoetilo (34 µl, 0.362 mmol) con cantidad catalítica de yoduro de tetra-butilamonio (15 mg, 0.041 mmol). Extracción con DCM. La purificación por HPLC preparativo otorgó 15 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.48 (3H, t), 2.73 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.57 (4H, m), 4.12 (2H, q), 4.68 (1H, m), 5.87 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 7.00 (1H, br s), 7.06 (1H, d), 7.51 (1H, br s), 7.58 (1H, dd).

Ejemplo 265.

4-((6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 6,6-dimetil-3-((trimetilsilil)etinil)ciclohex-2-enona

A una solución agitada de 3-yodo-6,6-dimetilciclohex-2-enona (3.0 g, 12.0 mmol) en DMF (40 ml) se agregó trimetilsililacetileno (3.5 g, 36.0 mmol) seguido por diisopropilamina (3.63 g, 36.0 mmol), $Pd(pph_3)_2Cl_2$ (0.42 g, 0.6 mmol) y CuI (0.228 g, 1.2 mmol) a 0 °C. La suspension resultante se agitó a TA por 16 h. La mezcla de reacción se apagó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y evaporó. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 1.0 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 0.22 (9H, s), 1.11 (6H, s), 1.84 (2H, t), 2.48 (2H, m), 6.14 (1H, s).

b) 3-(1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enona

A una solución agitada helada del compuesto del Ejemplo 265(a) (3.0 g, 13.63 mmol) en EtOH (20 ml) se agregó carbonato de potasio (3.77 g, 27.27 mmol). La mezcla se agitó por 4 h a 0 °C. Agua (20 ml) se agregó a la mezcla junto con $CuSO_4 \cdot H_2O$ (1.51 g, 6.08 mmol), bencilazida (2.7 g, 20.27 mmol) y ascorbato de sodio (1.60 g, 8.10 mmol). La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó por 16 h. La mezcla de reacción se

apagó con solución de Na_2CO_3 saturada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 1.2 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1.14 (6H, s), 1.94 (2H, t), 2.87 (2H, m), 5.54 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.3 (2H, m), 7.4 (3H, m), 7.63 (1H, s).

c) 3-(1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(b) del compuesto del Ejemplo 265(b) (4.0 g, 16.0 mmol) usando $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (7.45 g, 20.0 mmol) y $NaBH_4$ (0.76 g, 20.0 mmol). La purificación por cromatografía instantánea otorgó 2.0 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 0.81 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.41 (1H, m), 1.56 (1H, m), 2.27 (2H, m), 3.76 (1H, m), 4.65 (1H, d), 6.22 (1H, m), 7.27-7.39 (5H, m), 8.20 (1H, s).

d) 4-(3-Azido-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 184(c) del compuesto del Ejemplo 265(c) (2.0 g, 7.93 mmol), DPPA (3.27 g, 11.9 mmol) y DBU (2.4 g, 15.87 mmol) en tolueno. Rendimiento: 0.8 g. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 0.93 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.53 (2H, m), 2.38 (2H, m), 3.89 (1H, m), 5.58 (2H, d), 6.38 (1H, m), 7.26-7.49 (5H, m), 8.32 (1H, s).

e) 3-(1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enamina

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 265(d) (2.0 g, 6.48 mmol) en THF-H_2O (15 ml, 2:1) se agregó PPh_3 (0.85 g, 3.24 mmol) a TA y la mezcla resultante se calentó a reflujo por 4 h. La mezcla de reacción se apagó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.5 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 0.82 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.24 (2H, s), 1.45 (1H, m), 1.57 (1H, m), 2.29 (2H, m), 3.21 (1H, m), 5.56 (2H, s), 6.21 (1H, m), 7.29-7.38 (5H, m), 8.20 (1H, s).

f) 4-((3-(1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) del compuesto del Ejemplo 265(e) (0.26 g, 0.921 mmol) a 100 °C. Rendimiento 0.20 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.97 (3H, s), 1.07 (3H, s), 1.68 (2H, t), 2.45 (2H, m), 3.95 (1H, m), 4.37 (1H, br d), 5.51 (2H, s), 6.21 (1H, m), 6.74 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.24-7.40 (6H, m), 7.54 81H, d)

g) 4-((3-(1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) del compuesto del Ejemplo 265(f) (0.20 g, 0.443 mmol). Extracción con DCM. La purificación por HPLC preparativo otorgó 83 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.92 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.67 (2H, m), 2.42 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.94 (3H, s), 4.47 (1H, m), 5.53 (2H, m), 6.24 (1H, m), 6.91 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 7.29 (2H, m), 7.34-7.42 (4H, m), 7.58 (1H, dd).

h) 4-((6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Tert-butóxido de potasio (0.127 g, 1.128 mmol) se agregó el compuesto del Ejemplo 265(g) (75 mg, 0.161 mmol) en DMSO-THF (0.2 ml-2 ml). Oxígeno se burbujeó a través de la mezcla por 1 h y luego la mezcla se agitó durante la noche en un matraz abierto. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado y agua, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, filtraron y evaporaron. La purificación por HPLC preparativo otorgó 8 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.72 (2H, m), 2.53 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.97 (3H, s), 4.51 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.94 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.7 (1H, s). LC-MS: *m/z*= 376.3 (M+1).

Ejemplo 266.

2-cloro-4-(etil(3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)ciclohex-2-

en-1-il)amino)benzonitrilo

a) *tert*-butil((3-yodociclohex-2-en-1-il)oxi)dimetilsilano

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 260(b) de 3-yodociclohex-2-enol (*Synth. Commun.* 2003, 33, 2487) (3.51 g, 15.67 mmol). La purificación por cromatografía instantánea otorgó 3.64 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.60 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.47 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.30 (1H, m).

b) 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohex-1-enocarbaldehído

El compuesto del Ejemplo 266(a**)** (3.63 g, 10.73 mmol) se disolvió en THF seco (50 ml) y se enfrió a -78 °C. *tert*-butilitio (13 ml, 22.1 mmol; 1.7 M en pentanos) se agregó y la mezcla se agitó 30 min a -78 °C. *N,N*-dimetilformamida (5.0 ml, 64.6 mmol) se agregó y la mezcla se agitó por 1 h a -78 °C y luego se dejó para alcanzar TA. La reacción se apagó con NH_4Cl frío saturado y agua y se extrajo con TBME. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, filtraron y evaporaron. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 1.251 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.12 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.92 (9H, s), 1.51-1.64 (2H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.56 (1H, m), 9.47 (1H, s).

c) 3-hidroxiciclohex-1-enocarbaldehído

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 266(b) (1.442 g, 6.0 mmol), ácido acético (3 ml), THF (1 ml) y agua (1 ml) se agitó a TA hasta que la reacción alcanzó la compleción. Los solventes se evaporaron. Tolueno se agregó y la evaporación se repitió. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para otorgar 0.674 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.58 (1H, br S), 1.63 (2H, m), 1.85 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.20 (2H, m), 4.50 (1H, m), 6.69 (1H, m), 9.50)1H, s).

d) 3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)ciclohex-2-enol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b) del compuesto del Ejemplo 266(c) (0.445 g, 3.53 mmol) y metilamina (3.53 ml, 7.05 mmol; 2 M en MeOH) en DCM (10 ml). Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM (13 ml). TosMIC (0.882 g, 4.52 mmol) y DBU (1.055 ml, 7.05 mmol) se agregaron. El procedimiento se completó como en el Ejemplo 183(b). Rendimiento 0.130 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.69 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.63 (1H, br s), 3.67 (3H, d), 4.39 (1H,m), 5.91 (1H, m),6.96 (1H, d), 7.37 (1H, m).

e) 5-(3-azidociclohex-1-enil)-1-metil-1*H*-imidazol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(c) del compuesto del Ejemplo 266(d) (0.26 g, 1.459 mmol). La

purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.192 del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.78 (2H, m), 1.87-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 3.69 (3H, d), 4.08 (1H, m), 5.83 (1H, m), 7.03 (1H, d), 7.41 (1H, br s).

f) 3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)ciclohex-2-enamina

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(d) del compuesto del Ejemplo 266(e) (0.192 g, 0.945 mmol). Rendimiento 0.161 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.40 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.27 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.66 (3H, d), 5.80 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.37 (1H, d). LC-MS: *m/z*= 178.2 (M+1).

g) 2-cloro-4-((3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) del compuesto del Ejemplo 266(f) (0.161 g, 0.908 mmol) y 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0.141 g, 0.908 mmol). Rendimiento 0.10 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.70 (1H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 1.99 (1H, m), 2.37 (2H, m),3.66 (3H, d), 4.21 (1H, m), 4.43 (1H, br d), 5.81 (1H, m), 6.49 (1H, dd), 6.66 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.40 (2H, m).

h) 2-cloro-4-(etil(3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) del compuesto del Ejemplo 266(g) (0.10 g, 0.32 mmol). La

purificación por LC preparativo otorgó 78 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (3H, t), 1.68-1.89 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.41 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.54 (1H, m), 5.71 (1H,m), 6.64 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.40 (1H br s), 7.41 (1H, d).

Ejemplo 267.

4-(etil(3-(1-(2-hidroxipropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) (3-(1-(2-hidroxipropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(b**)** de (3-formilciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0.423 g, 2.0 mmol) y 1-amino-2-propanol (0.232 ml, 3.0 mmol). Rendimiento 0.293 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.28 (3H, d), 1.45 (9H, s), 2.40 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.07 (2H, m), 4.35 (1H, m), 4.81 (1H, br d), 5.71 (1H, m), 6.92 (1H, d), 7.47 (1H, br s).

b) diclorhidrato de 1-(5-(4-Aminociclopent-1-en-1-il)-1*H*-imidazol-1-il)propan-2-ol

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 183(c) del compuesto del Ejemplo 267(a) (0.289 g, 0.94 mmol). La purificación por trituración con éter otorgó 0.3 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1.17 (3H, d), 2.65 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.96

(2H, m),4.08 (1H, dd), 4.33 (1H, m), 6.23 (1H, m), 7.78 (1H, m), 8.37 (3H, br s), 9.11 (1H, d), 14.9 (1H,br s).

c) 4-((3-(1-(2-Hidroxipropil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) del compuesto del Ejemplo 267(b) (0.30 g, 0.94 mmol) usando 4.5 equivalente molar de DIPEA. Rendimiento 96 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (3H, dd), 2.52 (1H, m), 2.61 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.91 (1H,m), 4.02-4.10 (2H, m), 4.25 (1H, m), 5.22 (1H, dd), 5.79 (1H, m), 6.70 (1H, dt), 6.87 (2H, m), 7.42 (1H, br s), 7.55 (1H, d).

d) 4-((3-(1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (67 mg, 0.255 mmol) se agregó a una solución del compuesto del Ejemplo 267(c) (96 mg, 0.255 mol) y DIPEA (89 µl, 0.51 mmol) en DCM (2.5 ml). La mezcla se agitó durante la noche a TA Otra porción de trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsilil (0.101 g, 0.383 mmol) se agregó y la agitación se continuó. La reacción se apagó por la adición de agua y se diluyó con DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron, filtraron y

evaporaron. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 58 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): -0.26 (3H, d), -0.09 (3H, d), 0.82 (9H, s), 1.21 (3H, d), 2.52 (1H, m), 2.64 (1H, m), 3.09 (1H,m), 3.21 (1H, m), 3.87-4.06 (3H, m), 4.27 (1H, m), 4.90 (1H, dd), 5.75 (1H, m), 6.71 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 6.98 (1H, br s), 7.46 (1H, m), 7.57 (1H, d).

e) 4-((3-(1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) del compuesto del Ejemplo 267(d) (58 mg, 0.118 mmol). Extracción con DCM. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 35 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): -0.25 (3H, d), -0.08 (3H, d), 0.83 (9H, d), 1.23 (3H, dd), 1.24 (3H, t), 2.69 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.06 (1H, mm), 4.66 (1H, m), 5.82 (1H, m), 6.81 (1H dd), 6.99 (1H, d), 7.00 (1H, br s), 7.48 (1H br s), 7.58 (1H, d).

f) 4-(etil(3-(1-(2-hidroxipropil)-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Floruro de *tetra*-butilamonio (0.10 ml, 0.10 mmol; 1 M fases) se agregó a una solución del compuesto del Ejemplo 267(e) (35 mg, 0.067 mmol) fases (1.0 ml). La mezcla se agitó

a TA hasta que la reacción alcanzó la compleción. El solvente se evaporó y DCM y agua se agregaron. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtró y se evaporó. La purificación por HPLC preparativo otorgó 11 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH): 1.21 (3H, dd), 1.22 (3H, t), 2.71 (1H, m), 2.84 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.15 (1H,m), 3.32 (1H, m, obscured by MeOH), 3.53 (2H, q), 4.04 (2H, m), 4.17 (1H, m), 6.03 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.07 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.67 (1H, br s). LC-MS: m/z= 405.8 (M+1).

Ejemplo 268.

4-((4-Fluoro-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (isómeros *cis* y *trans*)

Una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (38 µl, 0.289 mmol) en DCM (0.5 ml) se agregó a una solución enfriada (-78 °C) del compuesto del Ejemplo 262 (94 mg, 0.241 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó y se permitió alcanzar TA durante la noche. La mezcla se enfrió a -10 °C y más trifluoruro de dietilaminoazufre (50 µl, 0.38 mmol) se agregó y la agitación se continuó a TA. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ saturado. DCM se agregó y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se

evaporó. La purificación por HPLC preparativa otorgó 22 mg del *cis*-isómero y 17.6 mg del *trans*-isómero. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) del *cis*-isómero: 1.09 (3H, d), 1.18 (3H, s), 2.22 (1H, m), 2.51 (1H, s), 3.10 (3H, s), 4.33)1H, dd), 5.49 (1H, m), 6.12 (1H, m), 7.03 (1H, dd), 7.13 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.64 (1H, d), 7.72 (1H, m). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) del *trans*-isómero: 1.11 (3H, s), 1.17 (3H, d), 2.04-2.27 (2H, m), 3.05 (3H, s), 4.66 (1H, dd), 5.31 (1H, m), 5.91 (1H, t), 6.95 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.15 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.81 (1H, m).

Ejemplo 269.

4-((4-Hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 132(f) del compuesto del Ejemplo 262 (0.168 g, 0.43 mmol). Rendimiento 0.154 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d_4-MeOH): 1.13 (3H, s), 1.22 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.09 (3H, s), 5.03 (1H, d), 6.66 (1H, d), 7.02 (1H,dd), 7.15 (2H, d), 7.16 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.84 (1H, t).

b) 4-((4-Hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 156(b) del

compuesto del Ejemplo 269(a) (0.209 g, 0.42 mmol). La purificación por cromatografía instantánea otorgó 90 mg del compuesto del título como una mezcla de isómeros. Los estereoisómeros del compuesto del título (175 mg) se separaron usando HPLC preparativa quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, eluyente B: EtOH + 0.2% DEA, elusión isocrática: 1% B, flujo 20 ml/min, detección 300 nm). La separación otorgó 28 mg del enantiómero 1 del cis-isómero (tr 43.1 min), 25 mg del enantiómero 2 del cis-isómero (tr 64.6 min), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.06 (3H, s), 1.15 (3H, s), 2.01 (2H, m), 3.06 (3H, s), 4.50 (1Hm m), 4.64 (1H, m), 5.69 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 7.05 (1H, m), 7.09 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.61 (1H, dd), 7.72 (1H, t). LC-MS: *m/z*= 391.33 (M+1), 25 mg del enantiómero 1 del trans-isómero (tr 54.1 min) y 24.5 mg del enantiómero 2 del trans-isómero (tr 73.9 min), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.05 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.87 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.96 (3H, s), 4.70 (1H, m), 4.75 (1H, m), 5.71 (1H, m), 6.98 (1H, dd), 7.06 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.83 (1H, m). LC-MS: *m/z*= 391.29 (M+1).

Ejemplo 270.

4-(etil(4-(hidroximetil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopent-3-en-1-il)amino)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-(etil(4-formil-3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 194(g) (0.691 g, 1.864 mmol), imidazol (0.381 g, 5.59 mmol) y carbonato de potasio (0.966 g, 6.69 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 60 °C hasta que se completó la reacción. Agua y DCM se agregaron. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, filtraron y evaporaron. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.515 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.08 (3H, s), 1.27 (3H, t), 1.37 (3H, s), 2.98 (1H, dd), 3.14 (1H, dd), 3.37-3.56 (2H, m), 4.62 (1H, dd), 6.93 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.10 (1H, t), 7.28 (1H, m), 7.61 (1H, t), 7.63 (1H, dd), 9.63 (1H, s).

b) 4-(etil(4-(hidroximetil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Borohidruro de sodio (24 mg, 0.626 mmol) se agregó a una solución enfriada (0-5 °C) del compuesto del Ejemplo 270(a) (0.126 g, 0.313 mmol) en metanol (3 ml). La mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. Metanol se evaporó. NH_4Cl

saturado, agua y EtOAc se agregaron. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para otorgar el compuesto del título. Rendimiento 0.121 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.91 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.30 (3H, t), 2.95 (1H, dd), 3.06 (1H, dd), 3.46-3.64 (2H, m), 4.06 (2H, m), 4.57 (1H, dd), 6.89 (1H, br s), 6.92 (1H, dd), 7.10 (2H, m), 7.34 (1H, br s), 7.60 (1H, d). LC-MS: *m/z*= 405.71 (M+1). Los enantiómeros del compuesto del título (105 mg) se separaron usando HPLC preparativa quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: n-hexano + 0.2% DEA, eluyente B: EtOH + 0.5% DEA, elusión isocrática: 8% B, flujo 20 ml/min, detection 300 nm) para otorgar 38 mg del enantiómero 1 (tr 26.3 min) y 41 mg del enantiómero 2 (tr 31 min).

Ejemplo 271.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(difluorometil)benzonitrilo

a) 2-(Difluorometil)-4-fluorobenzonitrilo

Trifluoruro de dietilaminoazufre (6.0 ml, 45.8 mmol) se agregó a una solución enfriada (0-5 °C) de 4-fluoro-2-formilbenzonitrilo (3.1 g, 20.79 mmol) en DCM (60 ml). La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. La reacción se apagó aplicando cuidadosamente $NaHCO_3$ saturado.

Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El producto (3.31 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 6.92 (1H, dt), 7.32 (1H, m), 7.48 (1H, dd), 7.79 (1H, m).

b) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(difluorometil)-benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 263(a) del compuesto del Ejemplo 271(a) (0.539 g, 3.15 mmol) y 3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enamina (0.574 g, 3.0 mmol) a 120 °C. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.334 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.70 (1H, t), 7.51 (1H, dt), 7.12 (1H, t), 7.09 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 6.84 (1H, t), 6.73 (1H, dd), 5.64 (1H, m), 4.36 (1H, d), 4.03 (1H, m), 2.55 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.12 (3H, s), 1.03 (3H, s).

c) 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(difluorometil)benzonitrilo

Hidruro de sodio (54 mg, 1.341 mmol; 60% de dispersión en aceite mineral) se pesó en un matraz bajo N_2. DMF seco (3 ml) se agregó y la suspensión se enfrió a -10 °C. Compuesto del Ejemplo 271(b) (0.306 g, 0.894 mmol) en DMF seco (2 ml) se agregó y la mezcla se agitó a -10 °C por 30 min. Después, yodometano (0.10 ml, 1.609 mmol) se agregó y se agitó

continuamente en menos de 0 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla se diluyó con una mezcla de agua y $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía instantánea otorgó 0.208 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.97 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.78 (2H, m), 2.51-2.59 (1H, m), 2.63-2.72 (1H, m), 2.97 (3H, s), 4.56 81H, m), 5.64 (1H, m), 6.87 (1H, t), 6.90 (dd), 7.08 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.17 (1H, t), 7.55 (1H, dt), 7.76 (1H, t). Los enantiómeros del compuesto del título (208 mg) se separaron usando HPLC preparativa quiral (Columna: Daicel Chiralpak IC, 20 mm × 250 mm, 5 µm tamaño de partícula, eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, eluyente B: EtOH + 0.2% DEA, elusión isocrática: 5% B, flujo 20 ml/min, detection 300 nm) para otorgar 74 mg del enantiómero 1 (tr 33 min) y 75 mg del enantiómero 2 (tr 38.5 min).

Ejemplo 272.

(*R*)-2-cloro-4-(metil(1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)benzonitrilo

a) (*R*)-2-cloro-4-((1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) de (*R*)-1-(piridin-3-il)piperidin-3-amina diclorhidrato (0.15 g, 0.6 mmol) y 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0.103 g, 0.66 mmol)

a 120 °C. Rendimiento 0.132 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.76 (2H, m), 1.89 (2H, m), 3.09-3.26 (3H, m), 3.41 (1H, dd), 3.74 (1H, m), 4.69 (1H, br d), 6.50 (1H, dd), 6.66 (1H, d), 7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.33 (1H, dd).

b) (*R*)-2-cloro-4-(metil(1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) del compuesto del Ejemplo 272(a) (66 mg, 0.211 mmol) y yodometano (26 µl, 0.422 mmol). La purificación por cromatografía instantánea otorgó 24 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.7-1.9 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.73 (1H, dt), 2.84 (1H, dt), 2.94 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.94 (1H, m), 6.67 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 7.18 (2H, m), 7.45 (1H, d), 8.13 (1H, br s), 8.32 (1H, br s).

Ejemplo 273.

(*R*)-2-cloro-4-(etil(1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) de (*R*)-2-cloro-4-((1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)amino)benzonitrilo (66 mg, 0.211 mmol) y yodoetano (34 µl, 0.422 mmol). La purificación por cromatografía instantánea otorgó 19 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, t), 1.75 (1H, dt), 1.87 (1H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.74 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 3.92

(1H, m), 6.65 (1H, dd), 6.77 (1H, d), 7.18 (2H, m), 7.44 (1H, d), 8.14 (1H, br s), 8.31 (1H, br s).

Ejemplo 274.

Cis-4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-4-metoxi-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 136(d) de 4-((4-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluoroetil)benzonitrilo (*cis*-enantiómero 1) (28 mg, 0.072 mmol) y yodometano (10 µl, 0.161 mmol). La purificación por HPLC preparativa otorgó 4.3 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.09 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.91 (1H, dd), 2.03 (1H, dd), 3.02 (3H, s), 3.42 (3H, s), 4.08 (1H, m), 4.56 (1H, m), 5.73 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.11 (1H, m), 7.17 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.76 (1H, m).

Ejemplo 275.

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Un microvial se cargó con paladio (0.160 g, 0.15 mmol, 10% en Carbono activado) y se lavó con metanol seco. El compuesto del Ejemplo 270(a) (60 mg, 0.15 mmol) disuelto en benzonitrilo (1 ml) se agregó y la mezcla se agitó a 160 °C.

La mezcla se filtró, se lavó con metanol y se evaporó. La purificación por HPLC preparativa otorgó 17.9 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.03 (3H, s), 1.27 (3H, t), 1.33 (3H, s), 2.72 (1H, ddd), 2.94 (1H, ddd), 3.52 (2H, m), 4.59 (1H, dd), 5.81 (1H, t), 6.91 (1H, dd), 7.01 (1H, m), 7.09 (1H, 1H, d), 7.13 (1H, br s), 7.56 (1H, br s), 7.60 (1H, dd).

Ejemplo 276.

4-(Metil(2-(piridin-3-il)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-6-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) *tert*-butil 6-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) de *tert*-butil 6-amino-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (0.425 g, 2.0 mmol) usando 2.5 equivalente de DIPEA. Rendimiento 0.436 g. LC-MS: *m/z*= 382.2 (M+1).

b) *tert*-butil 6-((4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)(metil)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 276(a) (0.436 g, 1.143 mmol). Rendimiento 0.469 g. LC-MS: *m/z*= 396.6 (M+1).

c) 4-(2-Azabiciclo[2.2.1]heptan-6-il(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 187(b) de Ejemplo 276(b) (0.469 g, 1.204 mmol). Rendimiento 0.361 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.38 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.16 (1H, dt), 3.85 (1H, m), 4.00 (1H, br s), 7.10 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 7.64 (1H, d).

d) 4-(Metil(2-(piridin-3-il)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-6-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(a) de Ejemplo 276(c) (0.13 g, 0.44 mmol). Rendimiento 77 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.75-1.82 (2H, m), 1.84 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.86 (1H, m), 3.10 (1H, d), 3.53 (1H, dt), 4.40 (1H, m), 4.42 (1H, m), 6.53 (1H, ddd), 6.82 (1H, dd), 6.95 (2H, m), 7.62 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.84 (1H, dd).

Ejemplo 277.

2-cloro-4-((4,4-dimetil-1-(piridin-3-il)piperidin-3-il)(etil)amino)benzonitrilo

a) 4-((1-Bencil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)amino)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(c) de 1-Bencil-4,4-dimetilpiperidin-3-amina (1.528 g, 7.0 mmol) usando 2.5 equivalentes de DIPEA. Rendimiento 1.667 g. LC-MS:

m/z= 354.58 (M+1).

b) 4-((1-Bencil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 137(d) del compuesto del Ejemplo 277(a) (0.774 g, 2.187 mmol). Rendimiento 0.478 g after cromatografía instantánea. LC-MS: *m/z*= 382.6 (M+1).

c) 2-cloro-4-((4,4-dimetilpiperidin-3-il)(etil)amino)benzonitrilo clorhidrato

1-cloroetil cloroformato (35 µl, 0.327 mmol) se agregó el compuesto del Ejemplo 277(b) (0.10 g, 0.262 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml). La mezcla se agitó a TA por 30 min y después se sometió a reflujo por 2 h. El solvente se evaporó. Metanol (2 ml) se agregó al residuo y la mezcla se calentó a reflujo por 3 h. Solvente se evaporó y el residuo se trituró con éter para otorgar 74 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0.83 (3H, s), 1.10 (3H, t), 1.12 (3H, s), 1.54 (1H, m), 1.80 (1H, dt), 2.91 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.5 (2H, m), 4.31 (1H, dd), 6.94 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 7.67 (1H, d), 8.84 (1H, br s), 9.09 (1H, br s). Algunas señales se oscurecieron por el solvente. LC-MS: m/z= 292.29 (M+1-HCl).

d) 4-((1-Bencil-4,4-dimetilpiperidin-3-il)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 8(d) del

compuesto del Ejemplo 277(c) (74 mg, 0.225 mmol). Rendimiento 57 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.01 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.18 (3H, t), 1.64 (1H, dt), 1.82 (1H, m), 3.03 (1H, dt), 3.28 (1H, dd), 3.5 (4H, m), 4.01 (1H, dd), 6.73 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 7.16-7.22 (2H, m), 7.42 (1H, d), 8.13 (1H, dd), 8.32 (1H, dd).

Ejemplo 278.

4-(etil(3-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-imidazol-5-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((3-(1-(2-(Benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El el compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 220(c) (0.5 g, 1.0 mmol), NaH (0.081 g, 2.0 mmol) y yodoetano (0.122 ml, 0.237 g, 1.5 mmol) y DMF (4 ml) como se describe en el Ejemplo 74(g). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento: 0.22 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.92 (3 H, s), 1.00 (3 H, s), 1.12 (3 H, t), 1.53 - 1.70 (2 H, m), 2.24 - 2.46 (2 H, m), 3.36 - 3.47 (2 H, m), 3.65 - 3.71 (2 H, m), 4.14 - 4.20 (2 H, m), 4.32 - 4.38 (1 H, m), 4.46 (2 H, s), 5.58 - 5.62 (1 H, m), 6.88 (1 H, dd), 6.97 - 7.03 (1 H, m), 7.06 (1 H, d), 7.15 - 7.22 (2 H, m), 7.27 (3 H, m), 7.54 - 7.60 (2 H, m). $[M+H]^+$ = 523.

b) 4-(etil(3-(1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-5-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 278(a) (0.17 g, 0.33 mmol), BCl_3 (1 M solución en heptano, 0.81 ml, 0.81 mmol) y DCM (3 ml) como en el Ejemplo 221. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.007 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.96 (3 H, s), 1.06 (3 H, s), 1.19 (3 H, t), 1.59 - 1.74 (2 H, m), 2.22 (1 H, br. s.), 2.32 - 2.50 (2 H, m), 3.40 - 3.56 (2 H, m), 3.87 - 3.92 (2 H, m), 4.10 - 4.16 (2 H, m), 4.41 - 4.45 (1 H, m), 5.66 - 5.72 (1 H, m), 6.91 (1 H, dd), 6.97 (1 H, s), 7.09 (1 H, d), 7.54 (1 H, s), 7.58 (1 H, d). $[M+H]^+$ = 433.

Ejemplo 279.

2-cloro-4-((6,6-dimetil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)benzonitrilo

a) 2-cloro-4-((6,6-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 15(d) (1.0 g, 5.2 mmol), 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0.809 g, 5.2 mmol), DIPEA (2 ml, 1.48 g, 11.5 mmol) y DMSO (10 ml) como se describe en Ejemplo 74(f). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento: 0.7 g. $[M+H]^+$ = 328.

b) 2-cloro-4-((6,6-dimetil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-

il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 279(a) (0.35 g, 1.07 mmol), NaH (0.085 g, 2.1 mmol), yodometano (0.13 ml, 0.3 g, 2.1 mmol) y DMF (3 ml) como se describe en Ejemplo 74(g). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento: 0.26 g. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA 20 mm × 250 mm 5 µm, eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, solvente B: EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 8%, 20 ml/min) para obtener enantiómero 1 (rendimiento 0.107 g, tr 13 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.12 g, tr 19 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.98 (3 H, s), 1.13 (3 H, s), 1.71 - 1.88 (2 H, m), 2.57 - 2.68 (1 H, m), 2.74 - 2.84 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 4.46 - 4.56 (1 H, m), 6.10 - 6.16 (1 H, m), 6.73 (1 H, dd), 6.83 (1 H, d), 7.40 - 7.49 (1 H, m), 7.97 - 8.05 (1 H, m), 8.27 - 8.36 (1 H, m). $[M+H]^+$ = 342.

Ejemplo 280.

2-cloro-4-((6,6-dimetil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 2(a) (0.35 g, 1.07 mmol), NaH (0.125 g, 3.1 mmol), yodoetano (0.13 ml, 0.24 g, 1.6 mmol) y DMF (3 ml) como se describe en Ejemplo 74(g). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento: 0.20 g. Los

enantiómeros se separaron por HPLC quiral (Columna: Daicel Chiralpak IA 20 mm × 250 mm 5 µm, eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, solvente B: EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 10%, 20 ml/min) para obtener enantiómero 1 (rendimiento 0.145 g, tr 7 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.084 g, tr 14 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (3 H, s), 1.10 (3 H, s), 1.19 (3 H, t), 1.72 - 1.77 (1 H, m), 1.78 - 1.88 (1 H, m), 2.54 - 2.69 (1 H, m), 2.71 - 2.82 (1 H, m), 3.43 (2 H, m), 4.41 - 4.51 (1 H, m), 6.17 - 6.27 (1 H, m), 6.71 (1 H, dd), 6.83 (1 H, d), 7.39 - 7.47 (1 H, m), 7.95 - 8.05 (1 H, m), 8.31 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 356.

Ejemplo 281.

trans-4-((6-(Hidroximetil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 6-((Benciloxi)metil)-3-isobutoxi-6-metilciclohex-2-enona

A una solución agitada de 3-isobutoxi-6-metilciclohex-2-enona (13.10 g, 71.87 mmol) fases secas (250 ml) se agregó diisopropilamida de litio (2 M solución fases, 39.5 ml, 79 mmol) a -78 °C seguido por agitación a esta temperatura por 1 h. éter Bencil clorometil (15 ml, 107.8 mmol) se agregó a -78 °C gota a gota. A la mezcla se permitió calentarse a TA seguido por agitación por 16 h. La mezcla se vertió en agua

con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto crudo. La cromatografía en columna proporcionó 6.5 g del compuesto del título. $[M+H]^+$ = 303.

b) 6-((Benciloxi)metil)-3-hidroxi-6-metilciclohex-2-enona

A una solución del compuesto agitada y congelada del Ejemplo 281(a) (6 g, 20 mmol) en acetona (60 ml) se agregó HCl 1 N acuosa (60 ml, 60 mmol). A la solución se le permitió calentarse a TA y se agitó por 16 h. La mezcla se concentró y se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 3 g. $[M-H]^+$ = 245.

c) 6-((Benciloxi)metil)-3-cloro-6-metilciclohex-2-enona

A una solución del compuesto agitada y congelada del Ejemplo 281(b) (3.0 g, 12.2 mmol) en $CHCl_3$ (60 ml) se agregó cloruro de oxalilo (1.57 ml, 2.32 g, 18.3 mmol) seguido por una gota de DMF seco. Se removió el baño de hielo y a la solución se le permitió calentarse a TA y se agitó por 6 h. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto crudo. El producto crudo se usó como tal en el siguiente paso. Rendimiento: 3.0 g (crudo). $[M+H]^+$ = 245.

d) 6-((Benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-

metilciclohex-2-enona

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 281(c) (3 g, 11.3 mmol) en tolueno (60 ml) se agregaron Et_3N (2.36 ml, 1.71 g, 17 mmol), $KHCO_3$ (1.13 g, 11.3 mmol) y imidazol (2.31 g, 34 mmol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo por 16 h. La mezcla se concentró, se vertió en agua y se extrajo con MeOH al 5% en DCM. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto crudo. La columna cromatográfica de purificación proporcionó 1.8 g del compuesto del título. $[M+H]^+$ = 297.

e) *tert*-butil (6-((benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-en-1-il)carbamato

A una solución del compuesto agitada y congelada del Ejemplo 281(d) (1.8 g, 6.1 mmol) en IPA (36 ml) se agregó 5 M NH_3 en IPA (36 ml) seguido por $Ti(iOPr)_4$ (3.6 ml, 3.46 g, 12.1 mmol). Se removió el baño de hielo y a la solución se le permitió calentarse a TA seguido por agitación por 4 h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y borohidruro de sodio (0.69 g, 18.22 mmol) se agregó. A la mezcla se le permitió reaccionar a TA por 16 h. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con MeOH al 5% en DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y para otorgar compuesto crudo. Esta amina cruda se disolvió en DCM (35 ml) y se enfrió en un baño helado. Et_3N (2.1 ml, 1.52 g, 15.1 mmol) se agregó seguido por Boc_2O (2.09

ml, 1.99 g, 9.1 mmol). A la mezcla se le permitió reaccionar a TA por 16 h. Después se vertió en agua y se extrajo con DCM (2×75 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para otorgar compuesto crudo. La columna cromatográfica proporcionó 0.8 g del compuesto del título. $[M+H]^+$ = 398.

f) 6-((Benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-enamina

A una solución del compuesto agitada y fría del Ejemplo 281(e) (0.8 g, 2.01 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agregó 5 M HCl en dioxano (30 ml, 150 mmol). A la solución se le permitió calentarse a TA seguido por agitación por 6 h. La mezcla se concentró para otorgar compuesto crudo, que se trituró con éter. Rendimiento: 0.55 g (crudo, sal declorhidrato). $[M+H]^+$ = 298.

g) 4-((6-((Benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 281(f) (0.5 g, 1.35 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.281 g, 1.49 mmol), DIPEA (0.94 ml, 0.7 g, 5.4 mmol) y DMSO (3 ml) como se describe en Ejemplo 74(f). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento: 0.33 g. $[M+H]^+$ = 467.

h) 4-((6-((Benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 281(g) (0.33 g, 0.7 mmol), NaH (0.057 g, 1.4 mmol), yodometano (0.066 ml, 0.150 g, 1.06 mmol) y DMF (2 ml) como se describe en Ejemplo 74(g). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.3 g (proporción diastereomérica ~2.6:1). $[M+H]^+$ = 481.

i) 4-((6-(Hidroximetil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Compuesto del Ejemplo 281(h) (0.15 g, 0.31 mmol)) se disolvió en DCM (4 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. tricloruro de boro (1 M solución, 0.94 ml, 0.94 mmol) se agregó y a la solución se le permitió reaccionar a 0 °C. Cuando la reacción se completó, se apagó con EtOH y $NaHCO_3$. Material sólido se filtró y la solución se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en fase inversa. Rendimiento: 0.039 g (*trans*-isómero, sal de formiato). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 0.93 (s, 3 H), 1.78 (m, 1 H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H), 2.53 - 2.65 (m, 1 H), 2.67 - 2.80 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 3.32 - 3.38 (m, 1 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 4.97 - 5.03 (m, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 7.10 (br. s., 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 8.07 - 8.14 (m, 1 H). $[M+H]^+$ = 391. *Cis*-isómero se aisló

de una muestra de 30 mg por HPLC de fase inversa preparativa básica para obtener *cis*-isómero como una base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.14 (3 H, s), 1.75 (1 H, m), 1.92 - 2.02 (1 H, m), 2.56 - 2.69 (1 H, m), 2.73 - 2.82 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 3.33 - 3.38 (1 H, d), 3.40 - 3.46 (1 H, d), 4.70 - 4.75 (1 H, m), 5.81 - 5.86 (1 H, m), 7.04 - 7.06 (1 H, m), 7.19 (1 H, dd), 7.26 (1 H, d), 7.47 (1 H, m), 7.68 (1 H, d), 8.01 (1 H, m). $[M+H]^+$ = 391.

Ejemplo 282.

4-((6-(Hidroximetil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 6-((Benciloxi)metil)-3-isobutoxiciclohex-2-enona

A 3-isobutoxiciclohex-2-enona (5.0 g, 29.72 mmol) en THF seco (100 ml) se agregó HMPA (5.3 ml, 5.46 g, 29.7 mmol) y diisopropilamida de litio (2 M en solución THF, 16.3 ml, 32.6 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura por 1 h y éter bencil clorometil (7.0 ml, 44.6 mmol) se agregó. A la mezcla se le permitió calentarse a TA seguido por agitación por 16 h. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se usó para el siguiente paso sin mayor purificación. Rendimiento 3.0 g. $[M+H]^+$ = 289.

b) 6-((Benciloxi)metil)-3-hidroxiciclohex-2-enona

El el compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 282(a) (5 g, 17.4 mmol), 1 N HCl (30 ml, 30 mmol) y acetona (30 ml) como en el Ejemplo 281(b). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 2.3 g. $[M+H]^+$ = 233.

c) 6-((Benciloxi)metil)-3-clorociclohex-2-enona

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 282(b) (1.0 g, 4.3 mmol), cloruro de oxalilo (0.55 ml, 0.81 g, 6.4 mmol), DMF (0.05 ml) y DCM (15 ml) como en el Ejemplo 281(c). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.25 g. $[M+H]^+$ = 251. Mayor elusión de la columna proporcionó 4-((benciloxi)metil)-3-clorociclohex-2-enona como un subproducto. Rendimiento: 0.1 g. $[M+H]^+$ = 251.

d) 6-((Benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enona

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 282(c) (3.0 g, 12.0 mmol), Et_3N (2.5 ml, 1.81 g, 18 mmol), $KHCO_3$ (1.2 g, 12 mmol), imidazol (2.44 g, 35.9 mmol) y tolueno (30 ml) como se describe en Ejemplo 281(d). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 1.5 g. $[M+H]^+$ = 283.

e) *tert*-butil (6-((benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)carbamato

El compuesto del título se preparó del compuesto del

Ejemplo 282(d) (1.5 g, 5.3 mmol), 5 M NH_3 en IPA (30 ml, 150 mmol), $Ti(iOPr)_4$ (3.15 ml, 3.02 g, 10.6 mmol), borohidruro de sodio (0.6 g, 15.9 mmol) y IPA (30 ml) como se describe en Ejemplo 281(e). Amina cruda fue protegida Boc como en el Ejemplo 281(e) usando Et_3N (1.6 ml, 1.16 g, 11.4 mmol), Boc_2O (1.5 ml, 1.42 g, 9.08 mmol) y DCM (25 ml). Material crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 1.1 g. $[M+H]^+$ = 384.

f) 6-((Benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enamina

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 282(e) (1.0 g, 2.6 mmol), 5 M HCl in 1,4-dioxano (30 ml, 150 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml) como se describe en Ejemplo 281(f). El producto crudo se usó como tal en el siguiente paso. Rendimiento 0.75 g (crudo, sal de clorhidrato). $[M+H]^+$ = 284.

g) 4-((6-((Benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 282(f) (0.575 g, 1.61 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.458 g, 2.42 mmol), DIPEA (1.1 ml, 0.83 g, 6.4 mmol) y DMSO (10 ml) como se describe en Ejemplo 74(f). El producto crudo se purificó por filtración a través de una almohadilla de sílice. Rendimiento 0.397 g (70:30 mezcla de diastereómeros). $[M+H]^+$ = 453.

h) 4-((6-((Benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 282(g) (0.4 g, 0.88 mmol), NaH (0.053 g, 1.32 mmol), yodometano (0.11 ml, 0.25 g, 1.77 mmol) y DMF (10 ml) como se describe en el Ejemplo 74(g). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.21 g. $[M+H]^+$ = 467.

i) 4-((6-(Hidroximetil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 282(h) (0.16 g, 0.34 mmol), BCl_3 (solución 1 M, 1.03 ml, 1.03 mmol) y DCM (4 ml) como se describe en el Ejemplo 281(i). El producto crudo primero se purificó por cromatografía de columna y los cuatro enantiómeros se separaron por HPLC quiral. (Columna: Daicel Chiralpak IA 20 mm × 250 mm 5 µm, eluyente A: *n*-hexano + 0.2% DEA, solvente B: EtOH + 0.2% DEA, isocrático B 16%, 20 ml/min) para obtener enantiómero 1 (rendimiento 0.011 g, ta 20 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.013 g, ta 24 min) del diastereómero 1, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):1.93 - 2.16 (3 H, m), 2.36 (br. s, 1 H), 2.55 - 2.65 (1 H, m), 2.65 - 2.77 (1 H, m), 2.90 (3 H, s), 3.57 (1 H, dd), 3.68 (1 H, dd), 4.84 - 4.91 (1 H, m), 5.65 (1 H, m), 7.00 (1 H, dd), 7.08 (1 H, s), 7.14 (1 H, m), 7.19 (1 H, d),

7.58 (1 H, d), 7.70 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 377, y enantiómero 1 (rendimiento 0.003 g, ta 28 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.002 g, ta 35 min) del diastereómero 2, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):1.73 (br. s., 1 H), 1.90 - 2.04 (2 H, m), 2.26 - 2.38 (1 H, m), 2.55 - 2.67 (1 H, m), 2.73 - 2.84 (1 H, m), 2.97 (3 H, s), 3.54 - 3.66 (2 H, m), 4.98 (1 H, m), 5.73 - 5.80 (1 H, m), 7.01 (1 H, dd), 7.10 - 7.15 (1 H, m), 7.15 - 7.20 (2 H, m), 7.63 (1 H, d), 7.77 (1 H, s).). $[M+H]^+$ = 377.

Ejemplo 283.

trans-4-((3-(Ciclopenta-2,4-dien-1-il)-6-metoxiciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) *trans*-4-((6-Hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 242(b) (1.5 g, 8.4 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.77 g, 9.4 mmol), DIPEA (5.0 ml, 3.7 g, 29 mmol) y DMSO (10 ml) se mezclaron juntos en un reactor de microondas de 25 ml. La mezcla se mantuvo a 100 °C en un reactor de microondas por 12 h. EtOAc y agua se agregaron. El compuesto del título (*trans*-isómero) se cristalizó fuera de esta mezcla y se filtró. Rendimiento 0.606 g. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.77 - 1.97 (2 H, m), 2.60 (2 H, m), 3.64 - 3.72 (1 H, m), 4.07 (1 H, m), 5.15 - 5.22 (1 H, m), 5.84 (1 H, m), 6.94 - 7.01 (2 H, m), 7.12 (1 H, d), 7.36 (1 H, d), 7.56 (1 H, m), 7.74 (1 H, d), 8.01 (1 H, m).

$[M+H]^+$ = 349. El filtrado se concentró *in vacuo* y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.92 g (una mezcla de *cis* y *trans* isómeros). $[M+H]^+$ = 349.

b) *trans*-4-((3-(Ciclopenta-2,4-dien-1-il)-6-metoxiciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 283(a) (0.1 g, 0.29 mmol), NaH (0.046 g, 1.15 mmol), yodometano (0.054 ml, 0.12 g, 0.86 mmol) y DMF (1 ml) como se describe en el Ejemplo 74(g). El producto crudo se purificó por filtración a través de una almohadilla de sílice. Rendimiento: 0.073 g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.98 (1 H, m), 2.22 - 2.31 (1 H, m), 2.65 - 2.75 (2 H, m), 2.97 (3 H, s), 3.35 (3 H, s), 3.53 (1 H, m), 4.62 - 4.69 (1 H, m), 5.56 - 5.62 (1 H, m), 6.94 - 7.00 (1 H, m), 7.09 - 7.17 (3 H, m), 7.58 - 7.64 (1 H, m), 7.70 - 7.77 (1 H, m). $[M+H]^+$ = 376.

Ejemplo 284.

4-((4-(hidroximetil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-((Benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enona

El compuesto se preparó del compuesto del subproducto del Ejemplo 282(c) (1.2 g, 4.8 mmol), Et_3N (1.0 ml, 0.73 g, 7.2 mmol), $KHCO_3$ (0.48 g, 4.8 mmol), imidazol (0.97 g, 14.4

mmol) y tolueno (20 ml) como en el Ejemplo 281(d). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.6 g. $[M+H]^+$ = 283.

b) (4-((benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 284 (a) (0.7 g, 2.5 mmol), NH_3 5 M en IPA (15 ml, 75 mmol), $Ti(iOPr)_4$ (1.45 ml, 5.0 mmol), borohidruro de sodio (0.28 g, 7.4 mmol) y IPA (15 ml) como se describe en el Ejemplo 281(e). La amina cruda se protegió de Boc como en el Ejemplo 281(e) usando Et_3N (0.73 ml, 0.53 g, 5.3 mmol), Boc_2O (0.7 ml, 0.67 g, 3.2 mmol) y DCM (15 ml). El material crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.5 g. $[M+H]^+$ = 384.

c) 4-((Benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enamina

El compuesto del título se preparó del compuesto del Ejemplo 284(b) (0.7 g, 1.8 mmol), HCl 5 M en 1,4-dioxano (20 ml, 100 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml) como se describe en el Ejemplo 281(f). El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento 0.4 g (crudo, sal de clorhidrato). $[M+H]^+$ = 284.

d) 4-((4-((Benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

(EV-015-09)

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 284(c) (0.37 g, 1.04 mmol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.196 g, 1.04 mmol), DIPEA (0.72 ml, 0.54 g, 4.2 mmol) y DMSO (5 ml) como se describe en el Ejemplo 74(f). El producto crudo se purificó por filtración a través de una almohadilla de sílice. Rendimiento 0.31 g (80:20 mezcla de diastereómeros). $[M+H]^+$ = 453.

e) 4-((4-((Benciloxi)metil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 284(d) (0.31 g, 0.69 mmol), NaH (0.041 g, 1.03 mmol), yodometano (0.085 ml, 0.194 g, 1.37 mmol) y DMF (8 ml) como se describe en el Ejemplo 74(g). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 0.213 g. $[M+H]^+$ = 467.

f) 4-((4-(hidroximetil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 284(e) (0.16 g, 0.34 mmol), BCl_3 (1 M solución, 1.03 ml, 1.03 mmol) y DCM (5 ml) como se describe en el Ejemplo 281(i). El producto crudo primero se purificó por cromatografía de columna y los cuatro enantiómeros se separaron por HPLC quiral. (Columna: Daicel Chiralpak IC 20 mm × 250 mm 5 µm,

eluyente A: MTBE + 0.2% DEA, solvente B: EtOH + 0.2% DEA, B isocrático 3% (0-54 min); 6% (55-70 min); 3% 71-80 min, 20 ml/min) para obtener al enantiómero 1 (rendimiento 0.017 g, tr 45 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.015 g, tr 64 min) de diastereómero 1, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.87 - 2.03 (3 H, m), 2.07 (1 H, br. s.), 2.21 - 2.29 (1 H, m), 2.74 - 2.83 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 3.55 - 3.64 (2 H, m), 4.62 - 4.71 (1 H, m), 5.77 (1 H, m), 6.87 (1 H, dd), 7.02 (1 H, d), 7.04 - 7.07 (1 H, m), 7.07 - 7.11 (1 H, m), 7.58 (1 H, d), 7.66 (1 H, s). $[M+H]^+$ = 377, y enantiómero 1 (rendimiento 0.002 g, tr 52 min) y enantiómero 2 (rendimiento 0.004 g, tr 60 min) del diastereómero 2, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1.70 (1 H, br. s.), 1.77 - 1.84 (1 H, m), 2.02 - 2.12 (3 H, m), 2.80 - 2.88 (1 H, m), 2.91 (3 H, s), 3.42 - 3.54 (2 H, m), 4.70 (1 H, m), 5.81 - 5.86 (1 H, m), 6.86 (1 H, dd), 7.02 (1 H, d), 7.06 (1 H, br. s.), 7.09 (1 H, br. s.), 7.60 (1 H, d), 7.65 (1 H, br. s.). $[M+H]^+$ = 377.

Ejemplo 285.

4-((6-Hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 6-Hidroxi-3-isobutoxi-6-metilciclohex-2-enona

A una solución del compuesto del Ejemplo 256(b) (20 g) en THF (200 ml) se agregó diidopropilamida de litio 2 M en THF (82 ml) a -78 °C gota a gota y la mezcla se agitó a la

misma temperatura por 1 h. Luego oxodiperoximolibdenum-(piridina)(hexametilfosforictriamida) (MoOPH) (71.1 g) se agregó a -78 °C . La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó por 16 h. La mezcla se vertió en sulfito de sodio acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2×200 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto crudo. El compuesto se purificó por columna instantánea usando 230-400 gel de sílice en malla y se eluyó con EtOAc en éter de petróleo para otorgar 10.5 g del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0.82 (d, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.75-2.02 (m, 3H), 2.35-2.55 (m, 2H), 3.65 (d, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.22 (s, 1H).

b) 3,6-Dihidroxi-6-metilciclohex-2-enona

A una solución agitada fría del compuesto del Ejemplo 285(a) (10.0 g) en acetona (100 ml) se agregó HCl acuoso 1 N (100 ml) y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó por 16 h. La mezcla se concentró, se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2× 150 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para otorgar compuesto crudo. El compuesto se purificó por columna instantánea usando 230-400 gel de sílice en malla y se eluyó con 65% EtOAc en éter de petróleo para otorgar 5 g del compuesto del título.

c) 3-cloro-6-hidroxi-6-metilciclohex-2-enona

A una solución agitada fría del compuesto del Ejemplo

285(b) (20.0 g) en CH_2Cl_2 (200 ml) se agregó cloruro de oxalilo (18.2 ml) seguido por 1 ml de DMF seco. La mezcla se agitó por 1 h a -5 °C y luego se vertió en $NaHCO_3$ saturado acuoso (100 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2×100 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto crudo del título. El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento 26 g (crudo).

d) 6-Hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-enona

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 285(c) (25.0 g, crudo) en tolueno (200 ml) se agregaron Et_3N (29.1 ml), $KHCO_3$ (15.61 g) e imidazol (31.8 g). La mezcla se calentó a reflujo temperatura por 12 h. La mezcla se concentró, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con MeOH al 5% en CH_2Cl_2 (2×100 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto crudo. El compuesto se purificó por columna instantánea usando 230-400 gel de sílice en malla y se eluyó con 4% MeOH en CH_2Cl_2 para otorgar 3.0 g del compuesto del título. LCMS: *m/z* = 193.1 $(M+1)^+$.

e) 2-Amino-4-(1*H*-imidazol-1-il)-1-metilciclohex-3-enol

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 285(d) (4.50 g) en IPA (10 ml), 5 M NH_3 en IPA (50 ml), $Ti(iOPr)_4$ (13.5 ml) y $NaBH_4$ (2.60 g) como en el Ejemplo 242(b). La

mezcla se vertió en agua helada (40 ml) y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para otorgar compuesto crudo del título. El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento 5.0 g (crudo). LCMS: *m/*z = 194.2 $(M+1)^+$.

f) (6-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 285(e) (5.0 g, crudo), Et_3N (8.5 ml) y $(Boc)_2O$ (8.5 ml) en CH_2Cl_2 (50 ml) como en el Ejemplo 242(c). El compuesto se purificó por columna instantánea usando 230-400 gel de sílice en malla y se eluyó con 4% MeOH en CH_2Cl_2 para otorgar 2.8 g del compuesto del título. LCMS: *m/*z = 294.2 $(M+1)^+$.

g) Clorhidrato de 2-Amino-4-(1*H*-imidazol-1-il)-1-metilciclohex-3-enol

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 285(f) (2.80 g) y HCl 5 M en 1,4-dioxano (30 ml) como se describe en el Ejemplo 242(e). Rendimiento: 1.8 g. LCMS: *m/z* = 194.2 $(M+1)^+$.

h) 4-(6-Hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-enilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 285(g) (0.90 g), 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.741 g) y DIPEA (3.41 ml) en DMSO (25 ml). El tiempo de reacción fue de

3.5 h a 90 °C. Rendimiento: 1.58 g (crudo). Parte del producto crudo (1.1 g) se purificó y los diastereómeros se separaron por cromatografía instantánea (columna de Sílice RediSepRf gold 12 g, eluyente 0-MeOH al 5%/DCM). Rendimientos: 0.102 g (primero eluído, diastereómero 1), 0.079 g (diastereómero 2). LCMS: *m/z* = 363.3 $(M+1)^+$.

i) 4-((6-Hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto del Ejemplo 285(h) (diastereómero 1) (0.113 g) se disolvió a mezcla de DMF seco (0.60 ml y THF (0.25 ml) N_2. Tert-butóxido de sodio (0.027 g) se agregó y a 0 °C yodometano (0.019 ml). Después de agitar por 3 h a 0 °C otro lote de tert-butóxido de sodio (0.010 g) y yodometano (0.010 ml) se agregaron y la agitación continuó por 0.5 h. MTBE (6 ml) se agregó y la mezcla se dejó calentar a TA. Agua se agregó y la mezcla se agitó por 15 min. La capa orgánica se separó y la fase de agua se extrajo dos veces con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron y evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-10% MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título. LCMS: *m/z* = 377.6 $(M+1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.28 (s, 3 H), 1.96 - 2.04 (m, 1 H), 2.07-2.17 (m, 1 H), 2.54 - 2.64 (m, 1 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 4.89 (br. s., 1 H), 6.13 (t, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1

H), 7.59 (br, s, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.91 (br, s, 1 H), 9.09 (s, 1 H).

Ejemplo 286.

4-((6-Hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metoxi-6-metilciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Los compuestos del título se prepararon comenzando del compuesto del Ejemplo 285(h) (diastereómero 2) (0.079 g) como se describe en el Ejemplo 285(i) excepto que un lote de tert-butóxido de sodio (0.019 g) y yodometano (0.014 ml) se usaron. El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente 0-10% MeOH/DCM) para obtener los compuestos hidroxi (1) y metoxi (2) del título. Rendimientos: (1) 0.0083 g, (2) 0.0072 g. LCMS: *m/z* = (1) 377.7, (2) 391.7 $(M+1)^+$. (1): ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.22 (s, 3 H), 1.89 - 2.00 (m, 1 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 2.71-2.76 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 4.80-4.87 (m, 1 H), 5.83 - 5.86 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 8.01 (s, 1 H). (2): ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): 1.19 (s, 3 H), 1.97 - 2.16 (m, 2 H), 2.62 - 2.71 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 4.81-4.95 (m, 1H), 5.80 - 5.84 (m, 1 H), 7.06 (br. s., 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H),

7.48 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H).

Abreviaturas

ACN - Acetonitrilo

DCM – Diclorometano

DEA - Dietanolamina

DIPEA - N,N-diisopropiletilamina

DMF - N,N-dimetilformamida

DMSO - Dimetilsulfóxido

DPPA - Difenilfosforilazida

DBU - 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

EtOAc - Acetato de etilo

EtOH – Etanol

IPA - Alcohol Isopropílico

MeOH – Metanol

MTBE - Butil Éter Terciario de Metilo

PPh_3 - Trifenilfosfina

$Pd_2(dba)_3$ -Tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)

$Pd(PPh_3)_4$ – Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)

PPTS - p-toluensulfonato de piridinio

rac-BINAP – *rac*-2,2'-bis(difenilphosphino)-1,1'-binaftilo

TA - Temperatura ambiente

tr – Tiempo de retención

TBABr - Bromuro de tetrabutilamonio

TBAF – Tetrabutilfluoruro de amonio

TBME - Metil éter *de tert*-butilo

TBSCl - cloruro de tert-butildimetilsililo

TEA - Trietilamina

TFA – Trifluoroácido acético

THF – Tetrahidrofuran

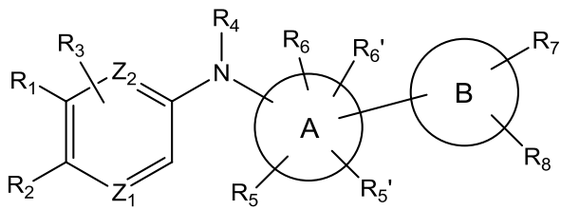
TMEDA – Tetrametiletilenediamina

TsOH – monohidrato de ácido p-toluensulfónicoB

P-10919
Reivindicaciones Modificadas

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

caracterizado porque

el átomo anular Z_1 es C;

el átomo anular Z_2 es C o N;

A es un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o piperidinilo;

B es un anillo imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, piridinilo, tetrazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo o tiazolilo;

R_1 es halógeno, CHF_2, CF_3, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7};

R_2 es ciano o nitro;

R_3 es H, halógeno o alquilo C_{1-7};

R_4 es alquilo C_{1-7}, cicloalquilo C_{3-7} o alquilo C_{1-7} de cicloalquilo C_{3-7};

R_5 es H, OH, alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7} o hidroxi alquilo C_{1-7};

R_5', R_6' y R_6 son, independientemente, H, OH, alquilo C_{1-7} o halógeno;

o, en caso de que R_6' y R_6 estén unidos al mismo átomo de carbono del anillo, R_6' y R_6 pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos a, formar un anillo de cicloalquilo C_{3-7};

R_7 es H, halógeno, alquilo C_{1-7}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-7}, o -alquilo C_{1-7}-X-$(CH_2)_n$-R_9;

R_8 es H o alquilo C_{1-7};

R_9 es fenilo;

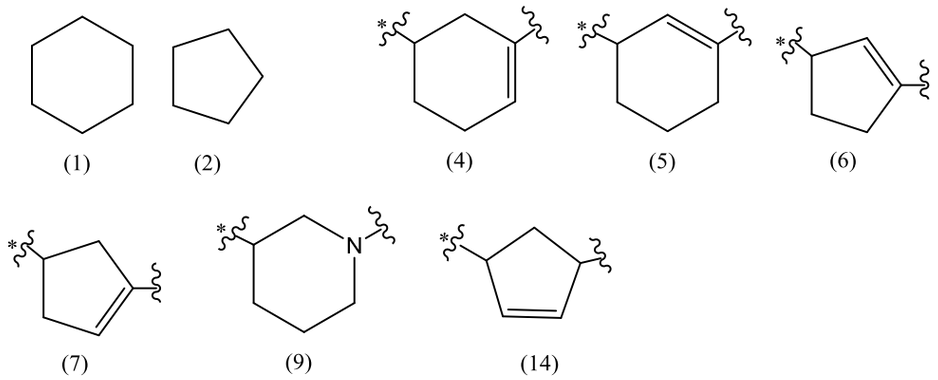
X es oxígeno;

n = 0-3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el átomo anular Z_2 es C.

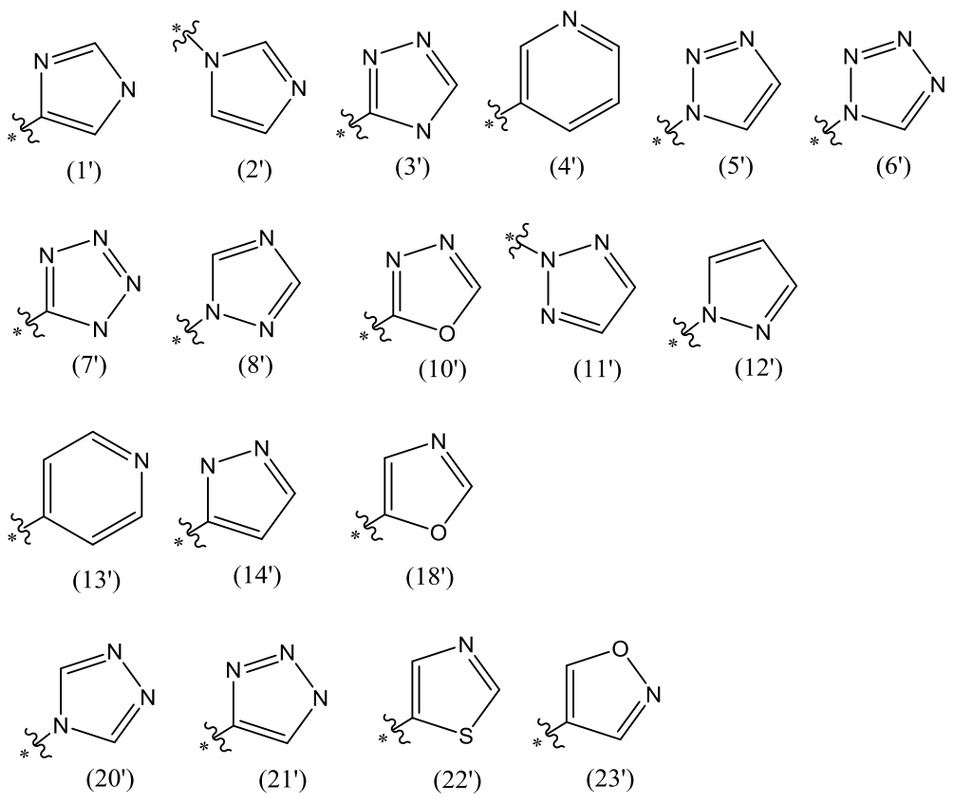
3. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque A es cualquiera de los siguientes grupos donde el asterisco denota el punto de unión al átomo de nitrógeno no cíclico de la fórmula (I)



y donde R_5, R_5', R_6 y R'_6, como se define en lo anterior, están unidos a los anillos de A anteriores.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1- 3, caracterizado porque A es un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque B es cualquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos donde el asterisco denota el punto de unión al anillo de A de la fórmula (I)



donde cada uno de los anillos anteriores se sustituyen por R_7 y R_8, como se define en lo anterior.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque R_1 es CF_3 o cloro, R_2 es ciano y R_3 es H, metilo o fluoro.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque R_4 es alquilo C_{1-7}, cicloalquilo C_{3-7} o alquilo C_{1-7} cicloalquilo C_{3-7}.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque R_4 es alquilo C_{1-7}.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque R_4 es metilo o etilo.

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque R_5 y R_5' son, independientemente, H o alquilo C_{1-7}, y R_6 y R_6' son, independientemente, H u OH.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R_5 y R_5' son, independientemente, H o metilo, y R_6 y R_6' son, independientemente, H u OH.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R_5 y R_5' son metilo, y R_6 y R_6' son, independientemente, H u OH.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque R_5 y R_5' están unidos a un mismo átomo de carbono del anillo A.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque R_7 es H, halógeno, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7}.

15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el compuesto es

4-(etil(3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-(etil(3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo;

4-((3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(etil)amino)-2-(difluorometil)benzonitrilo;

4-((5-(1H-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((5-(1H-Imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((-3-(1H-pirazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((-3-(1H-pirazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-(etil(3-(1-isopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-enil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-(etil(3-(piridin-4-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-(etil(3-(piridin-4-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1H-imidazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

2-cloro-4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 2-cloro-4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)benzonitrilo;

4-(etil(3-(piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

2-cloro-4-(etil(3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohexil)amino)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 2-cloro-4-(etil(3-(5-metoxipiridin-3-il)ciclohexil)amino)benzonitrilo;

4-(etil(3-(3-metoxipiridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo;

4-((-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzo-nitrilo;

trans-diastereómero de 4-((-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo;

4-(etil(3-(1-propil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluoro-metil)benzonitrilo;

4-((4-(1*H*-imidazol-1-il)spiro[2.5]oct-4-en-6-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo;

4-{[3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(tri-fluorometil)benzonitrilo;

2-cloro-4-(etil(3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-6-fluorobenzonitrilo;

(*R*)-4-(etil(1-(3-fluoropiridin-4-il)piperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo;

4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-3-en-1-il)amino)-2-(trifluoro-metil)benzonitrilo;

4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzo-nitrilo;

cis-diastereómero 4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohex-2-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluoro-metil)benzonitrilo;

4-(etil(3-hidroxi-3-(piridin-3-il)ciclohexil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo;

4-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzo-nitrilo;

cis-diastereómero de 4-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((Ciclopropilmetil)(3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

2-cloro-4-(etil(3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)amino)-

benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enil)(metil)amino)-2-cloro-benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohex-2-enil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo;

4-(-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2,6-difluorobenzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-(-3-(1*H*-imidazol-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-2,6-difluorobenzonitrilo;

4-((5-(1H-Imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(metil)amino)-2-(trifluoro-metil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((5-(1H-Imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclohexil)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((2,2-dimetil-3-(piridin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluoro-metil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)-2,2-dimetilciclohex-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(tri-fluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-Imidazol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-clorobenzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-5-il)ciclopentil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1-(2-(benciloxi)etil)-1*H*-imidazol-5-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1H-imidazol-5-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

cis-diastereómero de 4-((3-(1H-imidazol-5-il)ciclohexil)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((6,6-dimetil-3-(oxazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

2-cloro-4-((6,6-dimetil-3-(oxazol-5-il)ciclohex-2-en-1-il)amino)benzonitrilo;

2-cloro-4-{[4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil]-(metil)amino}benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)amino)-2-bromobenzonitrilo;

4-((3-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)ciclopent-3-en-1-il)(2-metoxietil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

Cis-4-((4-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil)(metil)-amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

6-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo;

4-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-enil](metil)amino}-2-metoxibenzonitrilo;

4-(((*1R,4S*)-4-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-1-il)-6,6-dimetilciclohex-2-en-1-il)(metil)-amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)-2,2-dimetilciclopent-3-en-1-il)(etil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-{[2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enil](metil)amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

o un tautómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16004112
Recibo: 17-61078
Fecha: 02/08/2017

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 99650
CUS: 273688706

Patente PCT
INHIBIDORES/ANTIANDRÓGENOS NOVEDOSOS DE CYP17

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	$ 996,000	$ 996,000
		TOTAL			$ 996,000