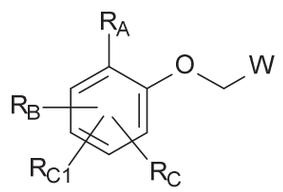
NUEVOS DERIVADOS DE FENOXIMETILO

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para terapia o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de autotaxina (ATX) que son inhibidores de la producción de ácido lisofosfatídico (LPA) y por tanto moduladores de LPA y asociados con la señalización, para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestático y otras formas crónicas y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos.

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R_A se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6,

ii) ciano-alquilo C_1-C_6,

iii) cicloalquilo C_3-C_8,

iv) halo-alcoxi C_1-C_6,

v) halo-alquilo C_1-C_6,

vi) y arilo sustituido con R_G, R_{G1} y R_{G2},

vii) heterocicloalquilo sustituido con R_G, R_{G1} y R_{G2}, y

viii) heteroarilo sustituido con R_G, R_{G1} y R_{G2};

R_B se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6,

ii) cicloalquilo C_3-C_8,

iii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

iv) cicloalquilsulfonilo C_3-C_8,

v) alquilsulfonilamino C_1-C_6,

vi) cicloalquilsulfonilamino C_3-C_8,

vii) aminocarbonilo,

viii) ciano,

ix) halógeno,

x) halo-alcoxi C_1-C_6,

xi) halo-alquilo C_1-C_6,

xii) heterocicloalquilo, y

xiii) heteroarilo sustituido con un H, alquilo C_1-C_6 o trialquilsilil-alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6;

R_C y R_{C1} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alquilo C_1-C_6,

iii) cicloalquilo C_3-C_8,

iv) halo-alcoxi C_1-C_6,

v) halo-alquilo C_1-C_6, y

vi) halógeno;

o R_B y R_C junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en

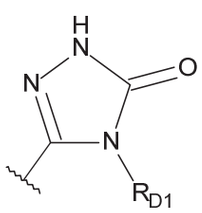
i)cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8,

ii) heterocicloalquilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8,

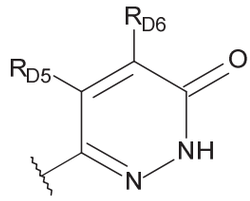
iii) arilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8, y

iv) heteroarilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8;

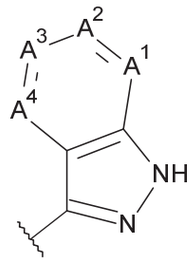
W se selecciona entre los sistemas de anillos A, B, C, D, E, F y G;



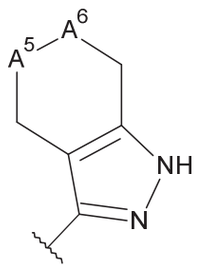
A ;



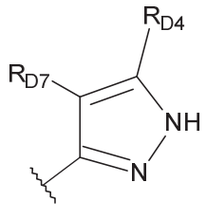
B ;



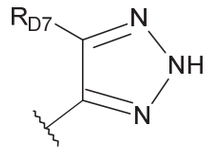
C ;



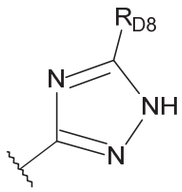
D ;



E ;



F ;



G ;

A^1, A^3 y A^4 son -CH- y A^2 es -CR_{D2}-,

A^1 es -N-, A^2 es -CR_{D2}-, A^3 es -CH- o -N- y A^4 es -CH-,

A^1, A^3 y A^4 son -CH- y A^2 es -N-,

A^1, A^2 y A^4 son -CH- y A^3 es -N-, o

A^1 y A^3 son -CH-, A^2 es -CR_{D2}- y A^4 es -N-;

uno de A^5 y A^6 es -NR_{D3}- y el otro es -CR_LR_M-;

R_{D1} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alquilo C_1-C_6,

iii) halo-alcoxi C_1-C_6,

iv) halo-alquilo C_1-C_6, y

v) cicloalquilo C_3-C_8;

R_{D2} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) halógeno,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iv) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

v) alquilcarbonilo (C_1-C_6),

vi) cicloalquilcarbonilo C_3-C_8,

vii) alquilo C_1-C_6,

viii) cicloalquilo C_3-C_8,

ix) hidroxi-alcoxi C_1-C_6,

x) hidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino,

xi) hidroxi-alquilamino C_1-C_6,

xii) hidroxi-alquilo C_1-C_6,

xiii) dihidroxi-alcoxi C_1-C_6,

xiv) dihidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino,

xv) dihidroxi-alquilamino C_1-C_6,

xvi) dihidroxi-alquilo C_1-C_6,

xvii) halo-alcoxi C_1-C_6,

xviii) halo-alquilo C_1-C_6,

xix) heterocicloalquilo,

xx) heterocicloalquilcarbonilo, y

xxi) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente;

R_{D3} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iii) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

iv) alquilcarbonilo (C_1-C_6),

v) cicloalquilcarbonilo C_3-C_8,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) cicloalquilo C_3-C_8,

viii) halo-alcoxi C_1-C_6,

ix) halo-alquilo C_1-C_6,

x) hidroxi-alquilo C_1-C_6, y

xi) dihidroxi-alquilo C_1-C_6,

R_{D4} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iii) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

iv) alquilcarbonilo (C_1-C_6),

v) cicloalquilcarbonilo C_3-C_8,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) cicloalquilo C_3-C_8,

viii) halo-alcoxi C_1-C_6,

ix) halo-alquilo C_1-C_6,

x) heterocicloalquilcarbonilo,

xi) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente, y

xii) arilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6;

R_{D5}, R_{D6} y R_{D7} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alquilo C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6,

iv) halo-alcoxi C_1-C_6,

v) halo-alquilo C_1-C_6,

vi) cicloalquilo C_3-C_8, y

vii) cicloalcoxi C_3-C_8;

R_{D8} se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alquilo C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6,

iv) halo-alcoxi C_1-C_6,

v) halo-alquilo C_1-C_6,

vi) cicloalquilo C_3-C_8,

vii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

viii) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

ix) alquilcarbonilo (C_1-C_6),

x) cicloalquilcarbonilo C_3-C_8,

xi) heterocicloalquilcarbonilo, y

xii) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente;

R_G se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

v) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

viii) cicloalquilsulfonilo C_3-C_8,

ix) carboxi,

x) ciano,

xi) cicloalquilo C_3-C_8,

xii) cicloalcoxi C_3-C_8,

xiii) cicloalquilcarbonilamino C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

xiv) cicloalquilcarbonil C_3-C_8-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

xv) alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

xvi) alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

xvii) halo-alquilo C_1-C_6,

xviii) halo-alcoxi C_1-C_6,

xix) halógeno,

xx) hidroxi,

xxi) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xxii) aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xxiii) heteroarilo sustituido con un H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, bencilo o arilo, en el que el bencilo y el arilo están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6,

xxiv) heterocicloalquil-alcoxi C_1-C_6 sustituido con un H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, bencilo o arilo, en el que el bencilo y el arilo están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6, y

xxv) heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 sustituido con un H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, bencilo o arilo, en el que el bencilo y el arilo están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6;

R_{G1} y R_{G2} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) halógeno,

iii) alquilo C_1-C_6,

iv) cicloalquilo C_3-C_8,

v) halo-alcoxi C_1-C_6, y

vi) halo-alquilo C_1-C_6;

R_L y R_M se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i)H, y

ii) alquilo C_1-C_6;

R_N se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxicarbonil C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

v) alquilo C_1-C_6,

vi) carboxi-alquilo C_1-C_6,

vii) cicloalquilo C_3-C_8,

viii) cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

ix) hidroxi-alquilo C_1-C_6,

x) fenilo, y

xi) heteroaril-alquilo C_1-C_6;

R_O se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H, y

ii) alquilo C_1-C_6;

o R_N y R_O, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables.

La autotaxina (ATX) es una enzima secretada, también denominada ectonucleótido pirofosfatasa / fosfodiesterasa 2 o lisofosfolipasa D, que es importante para convertir la lisofosfatidilcolina (LPC) en la molécula de señalización bioactiva, ácido lisofosfatídico (LPA). Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de LPA están correlacionados con la actividad de ATX y por lo tanto, se cree que ATX es una fuente importante de LPA extracelular. Experimentos previos con un prototipo de inhibidor de ATX han demostrado que dicho compuesto es capaz de inhibir la actividad de sintetización del LPA en el plasma de ratón. Los trabajos llevados a cabo en la década de 1970 y a comienzos de la década de 1980 han demostrado que el LPA puede desencadenar una gran variedad de respuestas

celulares; incluyendo la contracción de los músculos lisos, la activación de plaquetas, la proliferación celular, la quimiotaxis y otras. El LPA media sus efectos a través de la señalización a varios receptores acoplados a proteína G (GPCR); los primeros miembros se nombraron inicialmente como receptores de Edg (gen de diferenciación de células endoteliales) o gen 1 de la zona ventricular (vzg-1) pero en la actualidad se les denomina receptores de LPA. El grupo prototípico consiste actualmente en LPA1/Edg-2/VZG-1, LPA2/Edg-4, y LPA3/Edg-7. Recientemente, se han descrito tres receptores de LPA adicionales, LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 y LPA6/p2Y5 que están más próximamente relacionados a los receptores prurinérgicos selectivos de nucleótidos que con los receptores de LPA1-3 prototípicos. El eje de señalización de ATX-LPA está implicado en una gran cantidad de funciones fisiológicas y patofisiológicas, incluyendo, por ejemplo, la función del sistema nervioso, el desarrollo de la vasculatura, la fisiología cardiovascular, la reproducción, la función del sistema inmunitario, la inflamación crónica, la metástasis y progresión tumoral, la fibrosis de órganos así como la obesidad y/u otras enfermedades metabólicas, tales como la diabetes mellitus. Por lo tanto, la actividad aumentada de ATX y/o los niveles aumentados de LPA, la expresión alterada del receptor de LPA y las respuestas alteradas al LPA pueden contribuir al inicio, progresión y/o resultado de una serie de afecciones fisiopatológicas relacionadas con el eje de ATX/LPA.

De acuerdo con la invención, pueden usarse los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, trastornos o afecciones que están asociados con la actividad de la autotaxina y/o la actividad biológica del ácido lisofosfatídico (LPA).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del presente documento inhiben la actividad de la autotaxina y por lo tanto inhiben la producción de LPA y modulan los niveles de LPA y la señalización asociada. Los inhibidores de autotaxina descritos en el presente documento son útiles como agentes para el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que la actividad de ATX y/o la señalización del LPA participa, está implicada en la etiología o patología de la enfermedad o está asociada de otro modo con al menos un síntoma de la enfermedad. Se ha relacionado el eje de ATX-LPA, por ejemplo, con la angiogénesis, la inflamación crónica, enfermedades autoinmunes, enfermedades fibróticas, el cáncer y la metástasis y progresión tumoral, afecciones oculares, afecciones metabólicas, tales como la obesidad y/o la diabetes mellitus, afecciones tales como prurito colestático u otras formas crónicas así como con el rechazo de trasplantes agudo y crónico.

Los objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres anteriormente mencionados y sus usos como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la fabricación de los dichos compuestos, compuestos intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de los dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de trastornos o afecciones que están asociados con la actividad de ATX y/o con la actividad biológica del ácido lisofosfatídico (LPA), en particular, en el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestático y otras formas crónicas y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos, y el uso de los dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestático y otras formas crónicas y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos. Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres anteriormente mencionados y su uso como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la fabricación de dichos compuestos, compuestos intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de los dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis afecciones oculares, más particularmente glaucoma.

La expresión "alcoxi C_{1-6}" indica un grupo de la fórmula -O-R', en la que R' es un grupo alquilo C_{1-6}. Los ejemplos de grupo alcoxi C_{1-6} incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Son ejemplos particulares metoxi e isopropoxi.

La expresión “alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}” indica un grupo alquilo C_{1-6} en el que al menos uno de los átomo de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} está reemplazado por un grupo alcoxi C_{1-6}. Son ejemplos particulares metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, iso-propoximetilo e iso-propoxietilo. Un ejemplo particular es metoximetilo.

La expresión “alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6” indica un amino-alquilo C_1-C_6, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 y con un grupo alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6. Un ejemplo particular es un aminometilo, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido

con metilo y metoximetilcarbonilo.

La expresión “alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6” indica un grupo de la fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es un grupo alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6. Los ejemplos de grupo alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6 incluyen grupos en los que R’ es metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, iso-propoximetilo e iso-propoxietilo. Un ejemplo particular es un grupo en el que R’ es metoximetilo.

La expresión “alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6” indica un grupo amino-alquilo C_1-C_6, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con H y con un grupo alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6. Un ejemplo particular es un aminometilo, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con H y metoximetilcarbonilo.

La expresión “alcoxicarbonil C_{1-6}-alquilo C_{16}” indica un grupo alquilo C_{1-6} en el que al menos uno de los átomo de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} está reemplazado por un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6}. Son ejemplos particulares, grupos en los que el grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 es metoxicarbonilo o etoxicarbonilo y el grupo alquilo C_{1-6} es metilo o etilo. Son ejemplos más particulares, metoxioxopropilo y etoxioxoetilo.

La expresión “alcoxicarbonilo C_1-C_6” indica un grupo de la fórmula -C(O)-R’, en el que R’ es un grupo alcoxi C_1-C_6. Los ejemplos de grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 incluyen grupos en los que R’ es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Un ejemplo particular son grupos en los que R’ es metoxi o terc-butoxi.

La expresión "alquilo C_{1-6}" indica un grupo de hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo y pentilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, isopropilo y terc-butilo.

La expresión “alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6” indica un amino-alquilo C_1-C_6, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 y con un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6. Un ejemplo particular es un aminometilo, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con metilo y metilcarbonilo o etilcarbonilo.

La expresión “alquilcarbonilo C_1-C_6” indica un grupo de la fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es un grupo alquilo C_1-C_6. Los ejemplos de grupo alquilcarbonilo C_1-C_6

incluyen grupos en los que R' es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Un ejemplo particular es un grupo en el que R' es metilo.

La expresión "alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6" indica un amino-alquilo C_1-C_6en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con un H y con un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6. Un ejemplo particular es un aminometilo, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con H y metilcarbonilo o etilcarbonilo.

La expresión "alquilsulfonilo C_1-C_6" indica un grupo de la fórmula -$S(O)_2$-R', en la que R' es un grupo alquilo C_1-C_6. Un ejemplo particular es un grupo en el que R' es metilo.

La expresión "alquilsulfonilamino C_1-C_6" indica un grupo de la fórmula -NH-$S(O)_2$-R', en la que R' es un grupo alquilo C_1-C_6. Un ejemplo particular es un grupo en el que R' es metilo.

El término "amino" indica un grupo -NH_2.

El término "aminoalquilo" indica un grupo alquilo C_{1-6}, en el que uno de los átomo de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} está reemplazado por un grupo amino. Son ejemplos particulares, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo y aminobutilo.

El término "aminocarbonilo" indica un grupo de la fórmula -C(O)-NH_2.

La expresión "aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6" indica un grupo alcoxi C_{1-6}, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi C_{1-6} está reemplazado por un grupo aminocarbonilo. Un ejemplo particular es un grupo en el que el grupo alcoxi C_{1-6} es metoxi.

El término "arilo" indica un grupo fenilo o naftilo. Un ejemplo particular es fenilo.

El término "carboxi" indica un grupo -COOH.

La expresión "carboxi-alquilo C_1-C_6" indica un grupo alquilo C_{1-6}, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} está reemplazado por un grupo carboxi. Son ejemplos particulares carboximetilo y carboxietilo.

El término "ciano" indica un grupo -C≡N.

La expresión "ciano-alquilo C_1-C_6" indica un grupo alquilo C_{1-6}, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} está reemplazado por un grupo ciano. Son ejemplos particulares, cianoetilo, cianopropilo y cianobutilo. Un ejemplo particular es cianopropilo.

La expresión "cicloalcoxi C_{3-8}" indica un grupo de la fórmula -O-R', en el que R' es un cicloalquilo C_{3-8}. Un ejemplo particular es un grupo en el que R' es ciclopropilo.

La expresión "cicloalquilo C_{3-8}" indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. Bicíclico significa un sistema de anillo que consiste en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Son ejemplos de cicloalquilo C_{3-8} bicíclico, biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Son grupos cicloalquilo C_{3-8} particulares ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un ejemplo particular de "cicloalquilo C_{3-8}" formado por el sustituyente R_B y R_C junto con los átomos de carbono a los que están unidos es ciclopentilo o ciclohexilo, más particularmente ciclopentilo.

La expresión "cicloalquil C_{3-8}-alquilo C_{1-6}" indica un grupo alquilo C_{1-6} en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} está reemplazado por un grupo cicloalquilo C_{3-8}. Un ejemplo particular es ciclopropilmetilo.

La expresión "cicloalquilcarbonil C_3-C_8(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6" indica un amino-alquilo C_1-C_6 en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 y con un grupo cicloalquilcarbonilo C_3-C_8. Un ejemplo particular es un aminometilo en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con metilo y ciclopropilcarbonilo.

La expresión "cicloalquilcarbonilo C_3-C_8" indica un grupo de la fórmula -C(O)-R', en la que R' es un grupo cicloalquilo C_3-C_8. Son ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo C_3-C_8, grupos en los que R' es ciclopropilo.

La expresión "cicloalquilcarbonilamino C_3-C_8-alquilo C_1-C_6" indica un amino-alquilo C_1-C_6 en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con un H y con un grupo -cicloalquilcarbonilo C_3-C_8. Un ejemplo particular es u aminometilo en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con H y ciclopropilcarbonilo.

La expresión "cicloalquilsulfonilo C_3-C_8" indica un grupo de la fórmula -$S(O)_2$-R', en la que R' es un grupo cicloalquilo C_3-C_8. Son ejemplos de grupos cicloalquilsulfonilo C_3-C_8, grupos en los que R' es ciclopropilo.

La expresión "cicloalquilsulfonilamino C_3-C_8" indica un grupo de la fórmula -NH-$S(O)_2$-R', en la que R' es un grupo cicloalquilo C_3-C_8. Son ejemplos de grupos cicloalquilsulfonilo C_3-C_8, grupos en los que R' es ciclopropilo.

La expresión “dihidroxi-alcoxi C_1-C_6” indica un grupo alcoxi C_{1-6} en el que dos de los átomos de hidrógeno del grupo dihidroxi-alcoxi C_1-C_6 situados en átomos de carbono diferentes se han reemplazado cada uno por un grupo hidroxi. Un ejemplo particular es dihidroxipropoxi. Un ejemplo particular adicional es 2,3-dihidroxipropoxi.

La expresión “dihidroxi-alquilo C_1-C_6” indica un grupo alquilo C_{1-6} en el que dos de los átomos de hidrógeno del alquilo C_{1-6} situados en átomos de carbono diferentes se han reemplazado cada uno por un grupo hidroxi. Un ejemplo particular es dihidroxipropilo. Un ejemplo particular adicional es 2,3-dihidroxipropilo.

La expresión “dihidroxi-alquilamino C_1-C_6” indica un grupo de la fórmula -NH-R’, en la que R’ es un grupo dihidroxi-alquilo C_1-C_6. Son ejemplos de dihidroxi-alquilamino C_1-C_6, grupos en los que R’ es dihidroxipropilo, más particularmente 2,3-dihidroxipropilo.

La expresión “dihidroxi-alquil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino” indica un grupo de la fórmula -NRR’, en la que R es un alquilo C_1-C_6 y R’ es un grupo dihidroxi-alquilo C_1-C_6. Un ejemplo de dihidroxi-alquil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino es dihidroxipropil(metil)amino, un ejemplo particular adicional es 2,3-dihidroxipropil(metil)amino.

La expresión “halo-alcoxi C_{1-6}” indica un grupo alcoxi C_{1-6} en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi C_1-C_6 se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Son ejemplos particulares difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroetoxi y trifluoroetoxi. Un ejemplo más particular es trifluorometoxi.

Los términos "halógeno" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Son halógenos particulares cloro y flúor.

La expresión “halo-alquilo C_{1-6}” indica un grupo alquilo C_{1-6} en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} se ha reemplazado por átomos de halógeno diferentes. Son ejemplos particulares difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo y trifluoroetilo. Un ejemplo más particular es trifluorometilo.

El término “heteroarilo”, solo o en combinación, indica un sistema de anillos mono o bicíclico, heterocíclico, aromático, monovalente de 5 a 12 átomos de anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos del anillo carbono. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen

pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y benzotiofenilo. Grupos heteroarilo particulares son pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzofuranilo y benzotiofenilo. Grupos heteroarilo más particulares son benzoxazolonilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo.

En el caso del sustituyente R_A, son grupos heteroarilo particulares, benzoxazolonilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo. Son ejemplos más particulares isoxazolilo y piridinilo.

En el caso del sustituyente R_B, son grupos hetearoarilo particulares oxadiazolilo, imidazolilo, 1,3,4-oxazolilo y 1,2,4-oxazolilo.

Un ejemplo particular de heterocicloalquilo formado por el sustituyente R_B y R_C junto con los átomos de carbono a los que están unidos es tiazolilo.

En el caso del sustituyente R_G, son grupos heteroarilo particulares isoxazolilo, oxazolilo y pirazolilo. Son ejemplos más particulares isoxazolilo y pirazolilo.

La expresión “heteroaril-alquilo C_1-C_6” indican un grupo alquilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_1-C_6 se ha reemplazado por un grupo heteroarilo.

En el caso del sustituyente R_N, son ejemplos particulares de grupos heteroarilalquilo, piridinilalquilo y tiofenilalquilo, más particularmente piridinilmetilo y tiofenilmetilo.

El término “heterocicloalquilo”, solo o en combinación, indica un sistema de anillo monovalente mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 9 átomos de anillo, que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos del anillo carbono. Bicíclico significa que consiste en dos ciclos que tienen dos átomos de anillo en común, es decir, el puente que separa a los dos anillos es bien un enlace simple o una cadena de uno o dos átomos de anillo. Ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son 4,5-

dihidro-oxazolilo, oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo u oxazepanilo. Ejemplos de heterocicloalquilo bicíclico saturado son 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidro-piridinilo o dihidropiranilo.

En el caso del sustituyente R_{D2}, un ejemplo particular de heterocicloalquilo es hidroxiazetidinilo, más particularmente 3-hidroxiazetidin-1-ilo.

En el caso del sustituyente R_A, un ejemplo particular de heterocicloalquilo es tetrahidropiranilo.

En el caso del sustituyente R_B, un ejemplo particular de heterocicloalquilo es morfolinilo.

Un ejemplo particular de heterocicloalquilo formado por el sustituyente R_N y R_O, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y metilpiperazinonilo.

La expresión “heterocicloalquil-alcoxi C_{1-6}” indica un grupo alcoxi C_{1-6} en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un grupo heterocicloalquilo. Son ejemplos particulares de tetrahidropiranilmetoxi y tetrahidrofuranilnetoxi.

La expresión “heterocicloalquil-alquil C_{1-6}” indica un grupo alquilo C_{1-6} en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} está reemplazado por un grupo heterocicloalquilo. Son ejemplos particulares de heterocicloalquil-alquilo C_{1-6}, grupos en los que el grupo heterocicloalquilo es metilpiperazindionilo, pirrolidinonilo y oxazolidinonilo y en los que el grupo alquilo C_{1-6} es metilo.

El término “heterocicloalquilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es un grupo heterocicloalquilo. Un ejemplo de grupo heterocicloalquilcarbonilo son grupos en los que R’ es 4,5-dihidro-oxazolilo, oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo,

diazepanilo, homopiperazinilo u oxazepanilo.

En el caso del sustituyente R_{D3}, son ejemplos particulares de grupo heterocicloalquilcarbonilo, un grupo en el que R' es pirrolidinilo.

El término "hidroxi" indica un grupo -OH.

La expresión "hidroxi-alcoxi C_{1-6}" indica un grupo alcoxi C_{1-6} en el que uno de los átomos de hidrógeno del alcoxi C_{1-6} está reemplazado por un grupo hidroxi. Son ejemplos particulares, hidroxietoxi e hidroxipropoxi. Un ejemplo particular es hidroxietoxi.

La expresión "hidroxi-alquil C_{1-6}" indica un grupo alquilo C_{1-6}, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} está reemplazado por un grupo hidroxi. Son ejemplos particulares hidroximetilo e hidroxietilo. Un ejemplo más particular es hidroxietilo.

La expresión "hidroxi-alquilamino C_1-C_6" indica un grupo de la fórmula -NH-R', en la que R' es un grupo hidroxi-alquilo C_1-C_6. Los ejemplos de grupos hidroxi-alquilamino C_1-C_6 incluyen grupos en los que R' es hidroxietilo o hidroxipropilo. Un ejemplo particular es un grupo en el que R' es hidroxietilo.

La expresión "hidroxi-alquil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino" indica un grupo de la fórmula -NRR', en la que R es un alquilo C_1-C_6 y R' es un grupo hidroxi-alquilo C_1-C_6. Los ejemplos de grupos hidroxi-alquil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino incluyen grupos en los que R es metilo, etilo, propilo o isopropilo y en los que R' es hidroxietilo o hidroxipropilo. Un ejemplo particular es un grupo en el que R es metilo y R' es hidroxietilo.

La expresión "trialquilsilil-alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6" indica un alquilo C_1-C_6 en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} está reemplazado por un trialquilsilil-alcoxi C_1-C_6. Un ejemplo particular es trimetilsililetoximetilo.

La expresión "trialquilsilil-alcoxi C_1-C_6" indica un alcoxi C_1-C_6 en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi C_{1-6} está reemplazado por un trialquilsililo. Un ejemplo particular es trimetilsililetoxilo.

El término "trialquilsililo" indica un grupo de fórmula -Si(R')$_3$ en la que cada R' es un grupo alquilo C_1-C_6 seleccionado independientemente. . Un ejemplo particular son grupos en los que R' es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo y pentilo. Son ejemplos más particulares grupos en los que todos los R' son idénticos, más particularmente en los que R' es metilo.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden prepararse mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de una base inorgánica incluyen, pero sin limitación: las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de compuestos de fórmula (I) son las sales clorhídricas, sales de ácido metanosulfónico y sales de ácido cítrico.

"Ésteres farmacéuticamente aceptables" significan que compuestos de la fórmula general (I) puede derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse de nuevo en los compuestos precursores *in vivo*. Los ejemplos de tales compuestos incluyen derivados de éster fisiológicamente aceptables y lábiles metabólicamente, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Además, cualquiera de los equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I), similares a los ésteres lábiles metabólicamente, que son capaces de producir los compuestos precursores de la fórmula general (I) *in vivo*, están dentro del alcance de esta invención.

La expresión "grupo protector" (PG) indica un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de tal forma que puede llevarse a cabo una reacción química de manera selectiva en otro sitio reactivo no protegido en el significado asociado convencionalmente con éste en la química sintética. Los grupos protectores pueden retirarse en el punto apropiado. Grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxi. Son grupos protectores particulares, los

grupos *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Además, son grupos protectores particulares, los grupos *terc*-butoxicarbonilo (Boc) y los fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Es un grupo protector más particular , el grupo *terc*-butoxicarbonilo (Boc).

La abreviatura uM significa microMolar y es equivalente al símbolo µM.

La abreviatura ul significa microlitro y es equivalente al símbolo µl.

La abreviatura ug significa microgramo y es equivalente al símbolo µg.

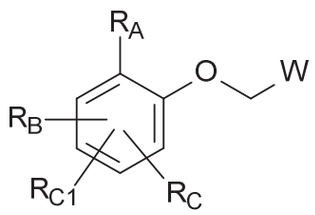
Los compuestos de fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y pueden presentarse en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diaestereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diaestereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

De acuerdo con la Convención Cahn-Ingold-Prelog, un átomo de carbono asimétrico puede ser de configuración "R" o "S".

También en una realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más particularmente, compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en los que

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R_A se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6,

ii) ciano-alquilo C_1-C_6,

iii) cicloalquilo C_3-C_8,

iv) halo-alcoxi C_1-C_6,

v) halo-alquilo C_1-C_6,

vi) y arilo sustituido con R_G, R_{G1} y R_{G2},

vii) heterocicloalquilo sustituido con R_G, R_{G1} y R_{G2}, y

viii) heteroarilo sustituido con R_G, R_{G1} y R_{G2};

R_B se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6,

ii) cicloalquilo C_3-C_8,

iii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

iv) cicloalquilsulfonilo C_3-C_8,

v) alquilsulfonilamino C_1-C_6,

vi) cicloalquilsulfonilamino C_3-C_8,

vii) aminocarbonilo,

viii) ciano,

ix) halógeno,

x) halo-alcoxi C_1-C_6,

xi) halo-alquilo C_1-C_6,

xii) heterocicloalquilo, y

xiii) heteroarilo sustituido con un H, alquilo C_1-C_6 o trialquilsilil-alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6;

R_C y R_{C1} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alquilo C_1-C_6,

iii) cicloalquilo C_3-C_8,

iv) halo-alcoxi C_1-C_6,

v) halo-alquilo C_1-C_6, y

vi) halógeno;

o R_B y R_C junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en

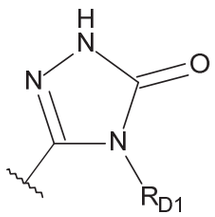
i) cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8,

ii) heterocicloalquilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8,

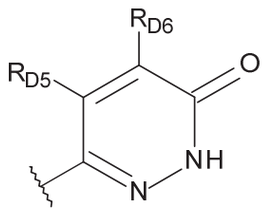
iii) arilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8, y

iv) heteroarilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8;

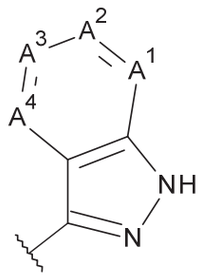
W se selecciona entre los sistemas de anillos A, B, C, D, E, F y G;



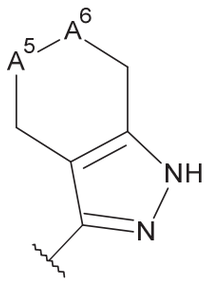
A ;



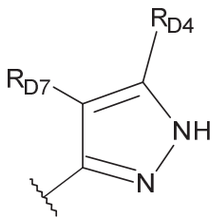
B ;



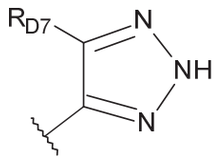
C ;



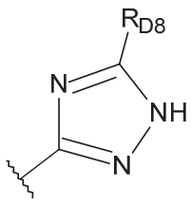
D ;



E ;



F ;



G ;

A^1, A^3 y A^4 son -CH- y A^2 es $-CR_{D2}-$,

A^1 es -N-, A^2 es $-CR_{D2}-$, A^3 es -CH- o -N- y A^4 es -CH-,

A^1, A^3 y A^4 son -CH- y A^2 es -N-,

A^1, A^2 y A^4 son -CH- y A^3 es -N-, o

A^1 y A^3 son -CH-, A^2 es $-CR_{D2}-$ y A^4 es -N-;

uno de A^5 y A^6 es $-NR_{D3}-$ y el otro es $-CR_LR_M-$;

R_{D1} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alquilo C_1-C_6,

iii) halo-alcoxi C_1-C_6,

iv) halo-alquilo C_1-C_6, y

v) cicloalquilo C_3-C_8;

R_{D2} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) halógeno,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iv) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

v) alquilcarbonilo (C_1-C_6),

vi) cicloalquilcarbonilo C_3-C_8,

vii) alquilo C_1-C_6,

viii) cicloalquilo C_3-C_8,

ix) hidroxi-alcoxi C_1-C_6,

x) hidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino,

xi) hidroxi-alquilamino C_1-C_6,

xii) hidroxi-alquilo C_1-C_6,

xiii) dihidroxi-alcoxi C_1-C_6,

xiv) dihidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino,

xv) dihidroxi-alquilamino C_1-C_6,

xvi) dihidroxi-alquilo C_1-C_6,

xvii) halo-alcoxi C_1-C_6,

xviii) halo-alquilo C_1-C_6,

xix) heterocicloalquilo,

xx) heterocicloalquilcarbonilo, y

xxi) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente;

R_{D3} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iii) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

iv) alquilcarbonilo (C_1-C_6),

v) cicloalquilcarbonilo C_3-C_8,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) cicloalquilo C_3-C_8,

viii) halo-alcoxi C_1-C_6,

ix) halo-alquilo C_1-C_6,

x) hidroxi-alquilo C_1-C_6, y

xi) dihidroxi-alquilo C_1-C_6,

R_{D4} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iii) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

iv) alquilcarbonilo (C_1-C_6),

v) cicloalquilcarbonilo C_3-C_8,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) cicloalquilo C_3-C_8,

viii) halo-alcoxi C_1-C_6,

ix) halo-alquilo C_1-C_6,

x) heterocicloalquilcarbonilo, y

xi) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente;

R_{D5}, R_{D6} y R_{D7} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste

en

i)H,

ii) alquilo C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6,

iv) halo-alcoxi C_1-C_6,

v) halo-alquilo C_1-C_6,

vi) cicloalquilo C_3-C_8, y

vii) cicloalcoxi C_3-C_8;

R_{D8} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alquilo C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6,

iv) halo-alcoxi C_1-C_6,

v) halo-alquilo C_1-C_6,

vi) cicloalquilo C_3-C_8,

vii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

viii) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

ix) alquilcarbonilo (C_1-C_6),

x) cicloalquilcarbonilo C_3-C_8,

xi) heterocicloalquilcarbonilo, y

xii) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente;

R_G se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

v) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

viii) cicloalquilsulfonilo C_3-C_8,

ix) carboxi,

x) ciano,

xi) cicloalquilo C_3-C_8,

xii) cicloalcoxi C_3-C_8,

xiii) cicloalquilcarbonilamino C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

xiv) cicloalquilcarbonil C_3-C_8-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

xv) alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

xvi) alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

xvii) halo-alquilo C_1-C_6,

xviii) halo-alcoxi C_1-C_6,

xix) halógeno,

xx) hidroxi,

xxi) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xxii) aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xxiii) heteroarilo sustituido con un H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, bencilo o arilo, en el que el bencilo y el arilo están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6,

xxiv) heterocicloalquil-alcoxi C_1-C_6 sustituido con un H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, bencilo o arilo, en el que el bencilo y el arilo están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6, y

xxv) heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 sustituido con un H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, bencilo o arilo, en el que el bencilo y el arilo están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6;

R_{G1} y R_{G2} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) halógeno,

iii) alquilo C_1-C_6,

iv) cicloalquilo C_3-C_8,

v) halo-alcoxi C_1-C_6, y

vi) halo-alquilo C_1-C_6;

R_L y R_M se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i)H, y

ii) alquilo C_1-C_6;

R_N se selecciona entre el grupo que consiste en

xii) H,

xiii) alcoxi C_1-C_6,

xiv) alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

xv) alcoxicarbonil C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

xvi) alquilo C_1-C_6,

xvii) carboxi-alquilo C_1-C_6,

xviii) cicloalquilo C_3-C_8,

xix) cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

xx) hidroxi-alquilo C_1-C_6,

xxi) fenilo, y

xxii) heteroaril-alquilo C_1-C_6;

R_O se selecciona entre el grupo que consiste en

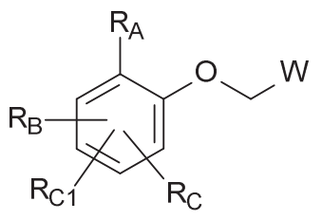
i)H, y

ii) alquilo C_1-C_6;

o R_N y R_O, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R_A se selecciona entre el grupo que consiste en

i) alquilo C_1-C_6,

ii) ciano-alquilo C_1-C_6,

iii) cicloalquilo C_3-C_8,

iv) halo-alcoxi C_1-C_6,

v) halo-alquilo C_1-C_6,

vi) y arilo sustituido con R_G, R_{G1} y R_{G2},

vii) heterocicloalquilo sustituido con R_G, R_{G1} y R_{G2}, y

viii) heteroarilo sustituido con R_G, R_{G1} y R_{G2};

R_B se selecciona entre el grupo que consiste en

i) alquilo C_1-C_6,

ii) cicloalquilo C_3-C_8,

iii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

iv) cicloalquilsulfonilo C_3-C_8,

v) alquilsulfonilamino C_1-C_6,

vi) cicloalquilsulfonilamino C_3-C_8,

vii) aminocarbonilo,

viii) ciano,

ix) halógeno,

x) halo-alcoxi C_1-C_6,

xi) halo-alquilo C_1-C_6,

xii) heterocicloalquilo, y

xiii) heteroarilo sustituido con un H, alquilo C_1-C_6 o trialquilsilil-alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6;

R_C y R_{C1} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alquilo C_1-C_6,

iii) cicloalquilo C_3-C_8,

iv) halo-alcoxi C_1-C_6,

v) halo-alquilo C_1-C_6, y

vi) halógeno;

o R_B y R_C junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en

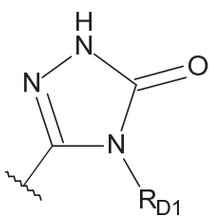
i) cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8,

ii) heterocicloalquilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8,

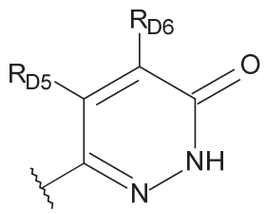
iii) arilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8, y

iv) heteroarilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, halo-alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8;

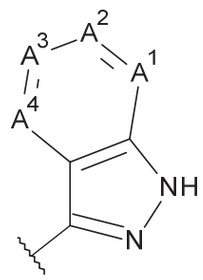
W se selecciona entre los sistemas de anillos A, B, C, D y E;



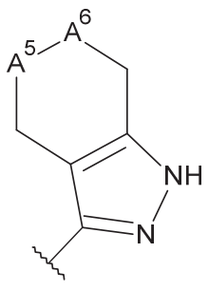
A ;



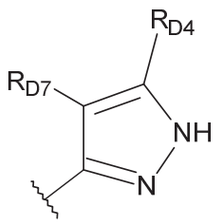
B ;



C ;



D ;



E ;

A^1, A^3 y A^4 son -CH- y A^2 es -CR_{D2}-,

A^1 es -N-, A^2 es -CR_{D2}-, A^3 es -CH- o -N- y A^4 es -CH-,

A^1, A^3 y A^4 son -CH- y A^2 es -N-,

A^1, A^2 y A^4 son -CH- y A^3 es -N-, o

A^1 y A^3 son -CH-, A^2 es $-CR_{D2}-$ y A^4 es -N-;

uno de A^5 y A^6 es $-NR_{D3}-$ y el otro es $-CR_LR_M-$;

R_{D1} se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alquilo C_1-C_6,

iii) halo-alcoxi C_1-C_6,

iv) halo-alquilo C_1-C_6, y

v) cicloalquilo C_3-C_8;

R_{D2} se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) halógeno,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iv) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

v) alquilcarbonilo (C_1-C_6),

vi) cicloalquilcarbonilo C_3-C_8,

vii) alquilo C_1-C_6,

viii) cicloalquilo C_3-C_8,

ix) hidroxi-alcoxi C_1-C_6,

x) hidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino,

xi) hidroxi-alquilamino C_1-C_6,

xii) hidroxi-alquilo C_1-C_6,

xiii) dihidroxi-alcoxi C_1-C_6,

xiv) dihidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino,

xv) dihidroxi-alquilamino C_1-C_6,

xvi) dihidroxi-alquilo C_1-C_6,

xvii) halo-alcoxi C_1-C_6,

xviii) halo-alquilo C_1-C_6,

xix) heterocicloalquilo,

xx) heterocicloalquilcarbonilo, y

xxi) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente;

R_{D3} se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iii) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

iv) alquilcarbonilo (C_1-C_6),

v) cicloalquilcarbonilo C_3-C_8,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) cicloalquilo C_3-C_8,

viii) halo-alcoxi C_1-C_6,

ix) halo-alquilo C_1-C_6,

x) hidroxi-alquilo C_1-C_6, y

xi) dihidroxi-alquilo C_1-C_6,

R_{D4} se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iii) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

iv) alquilcarbonilo (C_1-C_6),

v) cicloalquilcarbonilo C_3-C_8,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) cicloalquilo C_3-C_8,

viii) halo-alcoxi C_1-C_6,

ix) halo-alquilo C_1-C_6,

x) heterocicloalquilcarbonilo, y

xi) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente;

R_{D5}, R_{D6} y R_{D7} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alquilo C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6,

iv) halo-alcoxi C_1-C_6,

v) halo-alquilo C_1-C_6,

vi) cicloalquilo C_3-C_8, y

vii) cicloalcoxi C_3-C_8,

R_G se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

v) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

viii) cicloalquilsulfonilo C_3-C_8,

ix) carboxi,

x) ciano,

xi) cicloalquilo C_3-C_8,

xii) cicloalcoxi C_3-C_8,

xiii) cicloalquilcarbonilamino C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

xiv) cicloalquilcarbonil C_3-C_8-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

xv) alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

xvi) alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

xvii) halo-alquilo C_1-C_6,

xviii) halo-alcoxi C_1-C_6,

xix) halógeno,

xx) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xxi) aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xxii) heteroarilo sustituido con un H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, bencilo o arilo, en el que el bencilo y el arilo están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6,

xxiii) heterocicloalquil-alcoxi C_1-C_6 sustituido con un H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, bencilo o arilo, en el que el bencilo y el arilo están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6, y

xxiv) heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 sustituido con un H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, bencilo o arilo, en el que el bencilo y el arilo están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6;

R_{G1} y R_{G2} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) halógeno,

iii) alquilo C_1-C_6,

iv) cicloalquilo C_3-C_8,

v) halo-alcoxi C_1-C_6, y

vi) halo-alquilo C_1-C_6;

R_L y R_M se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i) H, y

ii) alquilo C_1-C_6;

R_N se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxicarbonil C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

v) alquilo C_1-C_6,

vi) carboxi-alquilo C_1-C_6,

vii) cicloalquilo C_3-C_8,

viii) cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

ix) hidroxi-alquilo C_1-C_6,

x) fenilo, y

xi) heteroaril-alquilo C_1-C_6;

R_O se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H, y

ii) alquilo C_1-C_6;

o R_N y R_O, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en los que

R_A se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6,

ii) ciano-alquilo C_1-C_6,

iii) cicloalquilo C_3-C_8,

iv) arilo sustituido con R_G y R_{G1},

v) heterocicloalquilo sustituido con R_G y R_{G1}, y

vi) heteroarilo sustituido con R_G y R_{G1};

R_B se selecciona entre el grupo que consiste en

i) alquilo C_1-C_6,

ii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

iii) alquilsulfonilamino C_1-C_6,

iv) aminocarbonilo,

v) ciano,

vi) halógeno,

vii) heterocicloalquilo, y

viii) heteroarilo sustituido con un H, alquilo C_1-C_6 o trialquilsilil-alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6;

R_{C1} es H y R_C se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alquilo C_1-C_6, y

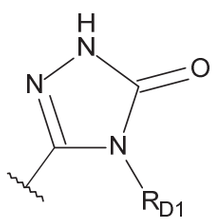
iii) halógeno;

o R_B y R_C junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en

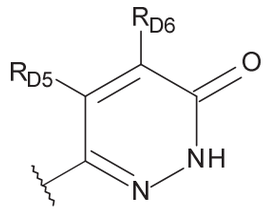
i) heterocicloalquilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre H y alquilo C_1-C_6, y

ii) heteroarilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre H y alquilo C_1-C_6;

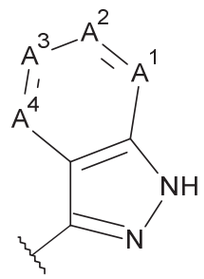
W se selecciona entre los sistemas de anillos A, B, C, D y E;



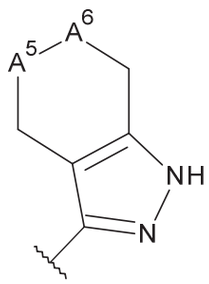
A ;



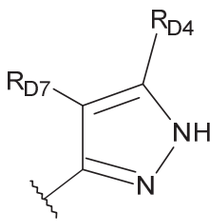
B ;



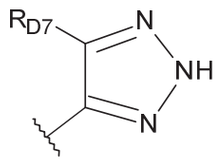
C ;



D ;



E ;



F ;

A^1, A^3 y A^4 son -CH- y A^2 es -CR_{D2}-,

A^1 es -N-, A^2 es -CR_{D2}-, A^3 es -CH- o -N- y A^4 es -CH-,

A^1, A^3 y A^4 son -CH- y A^2 es -N-, o

A^1 y A^3 son -CH-, A^2 es -CR_{D2}- y A^4 es -N-;

uno de A^5 y A^6 es -NR_{D3}- y el otro es -CR_LR_M-;

R_{D1} es alquilo C_1-C_6;

R_{D2} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) halógeno,

iii) hidroxi-alcoxi C_1-C_6,

iv) hidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino,

v) hidroxi-alquilamino C_1-C_6,

vi) dihidroxi-alcoxi C_1-C_6,

vii) dihidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino, y

viii) heterocicloalquilo;

R_{D3} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iii) alcoxicarbonilo C_1-C_6, y

iv) alquilcarbonilo C_1-C_6;

R_{D4} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

iii) heterocicloalquilcarbonilo,

iv) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente, y

v) arilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6;

R_G se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

v) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

viii) carboxi,

ix) ciano,

x) cicloalcoxi C_3-C_8,

xi) cicloalquilcarbonilamino C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

xii) cicloalquilcarbonil C_3-C_8-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

xiii) halo-alquilo C_1-C_6,

xiv) halógeno,

xv) hidroxi,

xvi) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xvii) aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xviii) heteroarilo sustituido con un H o alquilo C_1-C_6,

xix) heterocicloalquil-alcoxi C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6, y

xx) heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6;

R_{G1} y R_{G2} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) halógeno,

iii) alquilo C_1-C_6, y

iv) halo-alcoxi C_1-C_6;

R_L y R_M son H;

R_N se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxicarbonil C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

v) alquilo C_1-C_6,

vi) carboxi-alquilo C_1-C_6,

vii) cicloalquilo C_3-C_8,

viii) cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

ix) hidroxi-alquilo C_1-C_6,

x) fenilo, y

xi) heteroaril-alquilo C_1-C_6;

R_O se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H, y

ii) alquilo C_1-C_6;

o R_N y R_O, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en los que

R_A se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6,

ii) ciano-alquilo C_1-C_6,

iii) cicloalquilo C_3-C_8,

iv) arilo sustituido con R_G y R_{G1},

v) heterocicloalquilo sustituido con R_G y R_{G1}, y

vi) heteroarilo sustituido con R_G y R_{G1};

R_B se selecciona entre el grupo que consiste en

i) alquilo C_1-C_6,

ii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

iii) alquilsulfonilamino C_1-C_6,

iv) aminocarbonilo,

v) ciano,

vi) halógeno,

vii) heterocicloalquilo, y

viii) heteroarilo sustituido con un H, alquilo C_1-C_6 o trialquilsilil-alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6;

R_{C1} es H y R_C se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alquilo C_1-C_6, y

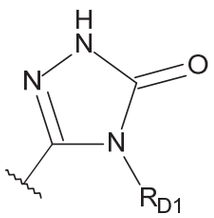
iii) halógeno;

o R_B y R_C junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en

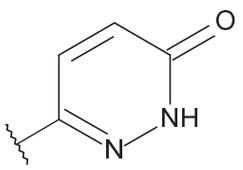
i)heterocicloalquilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre H y alquilo C_1-C_6, y

ii) heteroarilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre H y alquilo C_1-C_6;

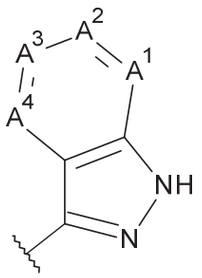
W se selecciona entre los sistemas de anillos A, B, C, D y E;



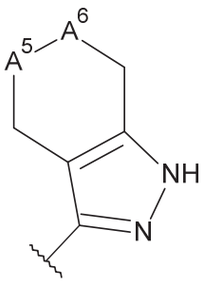
A ;



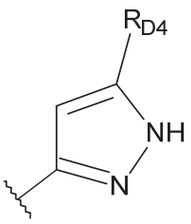
B ;



C ;



D ;



E ;

A^1, A^3 y A^4 son -CH- y A^2 es -CR_{D2}-,

A^1 es -N-, A^2 es -CR_{D2}-, A^3 es -CH- o -N- y A^4 es -CH-,

A^1, A^3 y A^4 son -CH- y A^2 es -N-, o

A^1 y A^3 son -CH-, A^2 es -CR_{D2}- y A^4 es -N-;

uno de A^5 y A^6 es -NR_{D3}- y el otro es -CR_LR_M-;

R_{D1} es alquilo C_1-C_6;

R_{D2} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) halógeno,

iii) hidroxi-alcoxi C_1-C_6,

iv) hidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino,

v) hidroxi-alquilamino C_1-C_6,

vi) dihidroxi-alcoxi C_1-C_6,

vii) dihidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino, y

viii) heterocicloalquilo;

R_{D3} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iii) alcoxicarbonilo C_1-C_6, y

iv) alquilcarbonilo C_1-C_6;

R_{D4} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

iii) heterocicloalquilcarbonilo, y

iv) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente;

R_G se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

v) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

viii) carboxi,

ix) ciano,

x) cicloalcoxi C_3-C_8,

xi) cicloalquilcarbonilamino C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

xii) cicloalquilcarbonil C_3-C_8-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

xiii) halo-alquilo C_1-C_6,

xiv) halógeno,

xv) hidroxi,

xvi) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xvii) aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xviii) heteroarilo sustituido con un H o alquilo C_1-C_6,

xix) heterocicloalquil-alcoxi C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6, y

xx) heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6;

R_{G1} y R_{G2} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) halógeno,

iii) alquilo C_1-C_6, y

iv) halo-alcoxi C_1-C_6;

R_L y R_M son H;

R_N se selecciona entre el grupo que consiste en

xii) H,

xiii) alcoxi C_1-C_6,

xiv) alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

xv) alcoxicarbonil C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

xvi) alquilo C_1-C_6,

xvii) carboxi-alquilo C_1-C_6,

xviii) cicloalquilo C_3-C_8,

xix) cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

xx) hidroxi-alquilo C_1-C_6,

xxi) fenilo, y

xxii) heteroaril-alquilo C_1-C_6;

R_O se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H, y

ii) alquilo C_1-C_6;

o R_N y R_O, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en los que

R_A se selecciona entre el grupo que consiste en

i) alquilo C_1-C_6,

ii) ciano-alquilo C_1-C_6,

iii) cicloalquilo C_3-C_8,

iv) arilo sustituido con R_G y R_{G1},

v) heterocicloalquilo sustituido con R_G y R_{G1}, y

vi) heteroarilo sustituido con R_G y R_{G1};

R_B se selecciona entre el grupo que consiste en

i) alquilo C_1-C_6,

ii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

iii) alquilsulfonilamino C_1-C_6,

iv) aminocarbonilo,

v) ciano,

vi) halógeno,

vii) heterocicloalquilo, y

viii) heteroarilo sustituido con un H, alquilo C_1-C_6 o trialquilsilil-alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6;

R_{C1} es H y R_C se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alquilo C_1-C_6, y

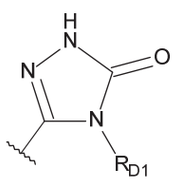
iii) halógeno;

o R_B y R_C junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en

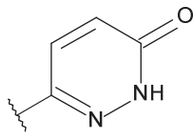
i) heterocicloalquilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre H y alquilo C_1-C_6, y

ii) heteroarilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre H y alquilo C_1-C_6;

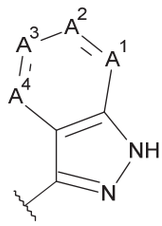
W se selecciona entre los sistemas de anillos A, B, C, D y E;



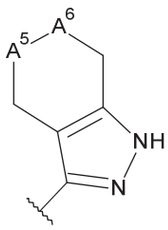
A ;



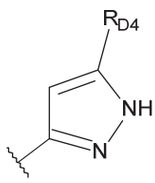
B ;



C ;



D ;



E ;

A^1, A^3 y A^4 son -CH- y A^2 es -CR_{D2}-,

A^1 es -N-, A^2 es -CR_{D2}-, A^3 es -CH- o -N- y A^4 es -CH-,

A^1, A^3 y A^4 son -CH- y A^2 es -N-, o

A^1 y A^3 son -CH-, A^2 es -CR_{D2}- y A^4 es -N-;

uno de A^5 y A^6 es -NR_{D3}- y el otro es -CR_LR_M-;

R_{D1} es alquilo C_1-C_6;

R_{D2} se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) halógeno,

iii) hidroxi-alcoxi C_1-C_6,

iv) hidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino,

v) hidroxi-alquilamino C_1-C_6,

vi) dihidroxi-alcoxi C_1-C_6,

vii) dihidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino, y

viii) heterocicloalquilo;

R_{D3} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iii) alcoxicarbonilo C_1-C_6, y

iv) alquilcarbonilo C_1-C_6;

R_{D4} se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

iii) heterocicloalquilcarbonilo, y

iv) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente;

R_G se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

v) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

viii) carboxi,

ix) ciano,

x) cicloalcoxi C_3-C_8,

xi) cicloalquilcarbonilamino C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

xii) cicloalquilcarbonil C_3-C_8-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

xiii) halo-alquilo C_1-C_6,

xiv) halógeno,

xv) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xvi) aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xvii) heteroarilo sustituido con un H o alquilo C_1-C_6,

xviii) heterocicloalquil-alcoxi C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6, y

xix) heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6;

R_{G1} y R_{G2} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) halógeno,

iii) alquilo C_1-C_6, y

iv) halo-alcoxi C_1-C_6;

R_L y R_M son H;

R_N se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxicarbonil C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

v) alquilo C_1-C_6,

vi) carboxi-alquilo C_1-C_6,

vii) cicloalquilo C_3-C_8,

viii) cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

ix) hidroxi-alquilo C_1-C_6,

x) fenilo, y

xi) heteroaril-alquilo C_1-C_6;

R_O se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H, y

ii) alquilo C_1-C_6;

o R_N y R_O, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_A se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6,

ii) ciano-alquilo C_1-C_6,

iii) cicloalquilo C_3-C_8,

iv) arilo sustituido con R_G y R_{G1},

v) heterocicloalquilo sustituido con R_G y R_{G1}, y

vi) heteroarilo sustituido con R_G y R_{G1}.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_A se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6,

ii) ciano-alquilo C_1-C_6,

iii) cicloalquilo C_3-C_8,

iv) fenilo sustituido con R_G y R_{G1},

v) tetrahidropiranilo sustituido con R_G y R_{G1}, y

vi) heteroarilo sustituido con R_G y R_{G1}, en el que el heteroarilo se selecciona entre benzoxazolonilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo.

Una realización más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_A se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6,

ii) cicloalquilo C_3-C_8,

iii) fenilo sustituido con R_G y R_{G1}, y

iv) heteroarilo sustituido con R_G y R_{G1}, en el que el heteroarilo se selecciona entre isoxazolilo y piridinilo.

Una realización aún más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_A se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6, y

ii) fenilo sustituido con R_G y R_{G1}.

Otra realización aún más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_A es alquilo C_1-C_6.

Otra realización aún más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente

documento, en la que R_A es fenilo sustituido con R_G y R_{G1}.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_G se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

v) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

viii) carboxi,

ix) ciano,

x) cicloalcoxi C_3-C_8,

xi) cicloalquilcarbonilamino C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

xii) cicloalquilcarbonil C_3-C_8-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

xiii) halo-alquilo C_1-C_6,

xiv) halógeno,

xv) hidroxi,

xvi) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xvii) aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xviii) heteroarilo sustituido con un H o alquilo C_1-C_6,

xix) heterocicloalquil-alcoxi C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6, y

xx) heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_G se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

v) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

viii) carboxi,

ix) ciano,

x) cicloalcoxi C_3-C_8,

xi) cicloalquilcarbonilamino C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

xii) cicloalquilcarbonil C_3-C_8-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

xiii) halo-alquilo C_1-C_6,

xiv) halógeno,

xv) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xvi) aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xvii) heteroarilo sustituido con un H o alquilo C_1-C_6,

xviii) heterocicloalquil-alcoxi C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6, y

xix) heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_G se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

iv) cicloalcoxi C_3-C_8,

v) halógeno,

vi) hidroxi,

vii) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

viii) aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

ix) heteroarilo sustituido con un H o alquilo C_1-C_6, y

x) heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_G se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

iv) cicloalcoxi C_3-C_8,

v) halógeno,

vi) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

vii) aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

viii) heteroarilo sustituido con un H o alquilo C_1-C_6, y

ix) heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_{G1} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) halógeno,

iii) alquilo C_1-C_6, y

iv) halo-alcoxi C_1-C_6.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_{G1} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H, y

ii) halógeno.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_{G2} es H.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_L y R_M son H.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_N se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, y

ii) alquilo C_1-C_6.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_O es alquilo C_1-C_6.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_N y R_O, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo, pirrolidinilo o metilpiperazinonilo.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_B se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6,

ii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

iii) alquilsulfonilamino C_1-C_6,

iv) aminocarbonilo,

v) ciano,

vi) halógeno,

vii) heterocicloalquilo, en la que el heteroarilo se selecciona entre oxadiazolilo, imidazolilo, 1,3,4-oxazolilo y 1,2,4-oxazolilo, y

viii) morfolinilo sustituido con un H, alquilo C_1-C_6 o trialquilsilil-alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6.

Una realización más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_B se selecciona entre el grupo que consiste en

i)ciano, y

ii) halógeno.

Una realización aún más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_B es halógeno.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_C se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alquilo C_1-C_6, y

iii) halógeno.

Una realización más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_C es alquilo C_1-C_6.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_{C1} es H.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que W se selecciona entre los sistemas de anillo A, B y C.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que W se selecciona entre los sistemas de anillo A y C.

Una realización más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que W es el sistema de anillos A.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_{D1} es alquilo C_1-C_6.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_{D2} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) halógeno,

iii) hidroxi-alcoxi C_1-C_6,

iv) hidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino,

v) hidroxi-alquilamino C_1-C_6,

vi) dihidroxi-alcoxi C_1-C_6,

vii) dihidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino, y

viii) heterocicloalquilo.

Una realización más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_{D2} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) hidroxi-alcoxi C_1-C_6, y

iii) hidroxi-alquil C_1-C_6(alquil C_1-C_6)amino.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_{D3} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilo C_1-C_6,

iii) alcoxicarbonilo C_1-C_6, y

iv) alquilcarbonilo C_1-C_6.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R_{D4} se selecciona entre el grupo que consiste en

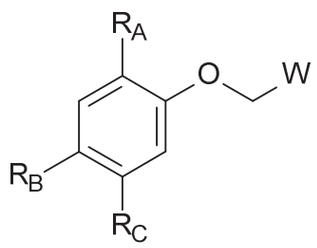
i)H,

ii) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

iii) heterocicloalquilcarbonilo, y

iv) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente.

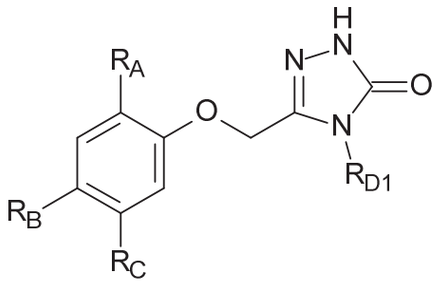
Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I(a) como se describe en el presente documento,



(Ia)

o sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización particular adicional de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I(b) como se describe en el presente documento,



(Ib)

en donde

R_A se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6, y

ii) fenilo sustituido con R_G y R_{G1};

R_B se selecciona entre el grupo que consiste en

i)ciano, y

ii) halógeno;

R_C se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alquilo C_1-C_6, y

iii) halógeno;

R_{D1} es alquilo C_1-C_6;

R_G se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

iv) halógeno,

v) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

vi) aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

vii) heteroarilo sustituido con un H o alquilo C_1-C_6, en la que el heteroarilo es isoxazolilo, oxazolilo o pirazolilo, y

viii) heterocicloalquil-alcoxi C_1-C_6 sustituido con un H o alquilo C_1-C_6, en la que heterocicloalquil-alcoxi C_1-C_6 es tetrahidropiranilmetoxi o tetrahidrofuranilmetoxi;

R_{G2} es H y R_{G1} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H, y

ii) halógeno;

R_N se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, y

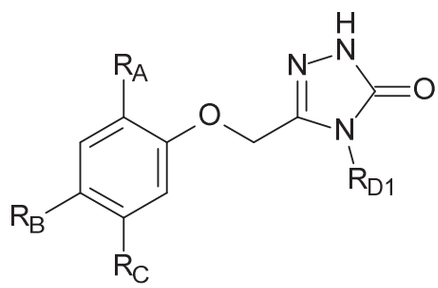
ii) alquilo C_1-C_6;

R_O es alquilo C_1-C_6;

o R_N y R_O, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo, pirrolidinilo o metilpiperazinonilo;

o sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización particular adicional de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I(b) como se describe en el presente documento,



(Ib)

en la que

R_A se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6, y

ii) fenilo sustituido con R_G y R_{G1};

R_B se selecciona entre el grupo que consiste en

i)ciano, y

ii) halógeno;

R_{D1} es alquilo C_1-C_6;

R_G se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxi C_1-C_6-alquilcarbonil C_1-C_6-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

v) alcoxicarbonilo C_1-C_6,

vi) alquilo C_1-C_6,

vii) alquilsulfonilo C_1-C_6,

viii) carboxi,

ix) ciano,

x) cicloalcoxi C_3-C_8,

xi) cicloalquilcarbonilamino C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

xii) cicloalquilcarbonil C_3-C_8-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6,

xiii) halo-alquilo C_1-C_6,

xiv) halógeno,

xv) aminocarbonilo sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xvi) aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 sustituido en el átomo de nitrógeno con R_N y R_O,

xvii) heteroarilo sustituido con un H, alquilo C_1-C_6, en la que el heteroarilo es isoxazolilo, oxazolilo o pirazolilo,

xviii) heterocicloalquil-alcoxi C_1-C_6 sustituido con un H, alquilo C_1-C_6, en la

que heterocicloalquil-alcoxi C_1-C_6 es tetrahidropiranilmetoxi o tetrahidrofuranilmetoxi; y

xix) heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 sustituido con un H, alquilo C_1-C_6, en la que heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 es metildioxopiperazinilmetilo, oxopirrolidinilmetilo u oxooxazolidinilmetilo;

R_{G2} es H y R_{G1} se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) halógeno,

iii) alquilo C_1-C_6,

iv) halo-alcoxi C_1-C_6, y

R_N se selecciona entre el grupo que consiste en

i)H,

ii) alcoxi C_1-C_6,

iii) alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

iv) alcoxicarbonil C_1-C_6-alquilo C_1-C_6,

v) alquilo C_1-C_6,

vi) carboxi-alquilo C_1-C_6,

vii) cicloalquilo C_3-C_8,

viii) cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6,

ix) hidroxi-alquilo C_1-C_6,

x) fenilo, y

xi) heteroaril-alquilo C_1-C_6, en la que heteroaril-alquilo C_1-C_6 es piridinilalquilo o tiofenilalquilo;

R_O se selecciona entre el grupo que consiste en

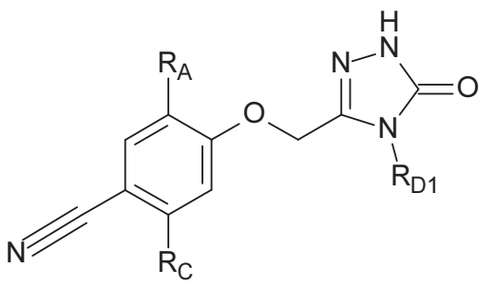
i)H, y

ii) alquilo C_1-C_6;

o R_N y R_O, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o metilpiperazinonilo;

o sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización más particular adicional de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I(b) como se describe en el presente documento,



(Ic)

en la que

R_A es alquilo C_1-C_6;

R_C se selecciona entre el grupo que consiste en

i)alquilo C_1-C_6, y

ii) halógeno;

R_{D1} es alquilo C_1-C_6;

o sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento se seleccionan entre

3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-fluorofenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(3,3-dimetil-6-propan-2-il-1,2-dihidroinden-5-il)oximetil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[2-terc-butil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[2-terc-butil-4-[1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[2-terc-butil-4-(1-metilimidazol-2-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[2-terc-butil-4-(1,3-oxazol-2-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(2-terc-butil-4-morfolin-4-ilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[2-terc-butil-4-(3-metilimidazol-4-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[2-terc-butil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-3-propan-2-ilbenzonitrilo;

2-metil-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-5-propan-2-ilbenzonitrilo;

3-terc-butil-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[(4-cloro-2-ciclopropil-5-metilsulfonilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(2-terc-butil-4-metilsulfonilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

5-terc-butil-2-metil-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

4-terc-butil-2-metil-5-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[[2-terc-butil-4-[3-(2-trimetilsilil-etoximetil)imidazol-4-il]fenoxi]-metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(4-cloro-2-ciclopropil-5-metilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(4-cloro-2-ciclohexil-5-metilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-5-metil-2-(oxan-4-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

2-cloro-4-ciclopropil-5-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

N-[2-cloro-4-ciclopropil-5-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]metanosulfonamida;

4-terc-butil-3-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

4-terc-butil-3-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzamida;

5-terc-butil-2-metil-4-[(5-oxo-4-propan-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

4-metil-3-[(5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(4-cloro-5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(4-cloro-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(6-ciclopropil-2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oximetil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(4-cloro-2-ciclobutil-5-metilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[2-terc-butil-4-(1H-imidazol-2-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[2-terc-butil-4-(1H-imidazol-5-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(4-cloro-5-metil-2-fenilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-2-(2-clorofenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-2-(3-clorofenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-2-(4-clorofenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzonitrilo;

3-[[4-cloro-5-metil-2-(3-metilsulfonilfenil)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-5-metil-2-(2-metilsulfonilfenil)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-5-metil-2-[3-(piperidin-1-carbonil)fenil]fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-ciclohexilbenzamida;

3-[[4-cloro-5-metil-2-[3-(morfolin-4-carbonil)fenil]fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzamida;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N,N-dimetilbenzamida;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-fenilbenzamida;

3-cloro-5-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzamida;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida;

4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-3-fenilbenzonitrilo;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-(2-metoxietil)benzamida;

3-[[4-cloro-2-(2-cloropiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-2-(6-cloropiridin-2-il)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

5-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]piridin-3-carboxamida;

3-[[4-cloro-2-(6-metoxipiridin-2-il)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(4-cloro-5-metil-2-pirazin-2-ilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(4-cloro-5-metil-2-pirimidin-2-ilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-5-metil-2-(1,2-oxazol-5-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-5-metil-2-(1,3-oxazol-5-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-5-metil-2-(3-metilimidazol-4-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-2-(1H-imidazol-5-il)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-5-metil-2-(1,3-oxazol-2-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-5-metil-2-(2-metilpirazol-3-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

2-cloro-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-5-fenilbenzonitrilo;

2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[4-cloro-5-ciano-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-metilbenzamida,

2-cloro-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-5-[3-(1H-pirazol-3-il)fenil]benzonitrilo;

2-cloro-5-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-(2-hidroxietil)benzamida;

2-cloro-5-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

3-[4-cloro-5-ciano-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N,N-dimetilbenzamida;

3-[[4-cloro-2-[2-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

2-cloro-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-5-[3-(morfolin-4-carbonil)fenil]benzonitrilo;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoato de metilo;

ácido 3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoico;

3-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoil]amino]propanoato de metilo;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida;

2-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoil]amino]acetato de etilo;

ácido 3-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-

il)metoxi]fenil]benzoil]amino]propanoico;

ácido 2-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoil]amino]acético;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-metilbenzoato de metilo;

ácido 3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-metilbenzoico;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N,N,4-trimetilbenzamida;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-(trifluorometoxi)benzamida;

3-[[4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

2-cloro-5-(2-metoxipiridin-3-il)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[[4-cloro-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-2-(2-metoxifenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-2-(2-fluoro-5-propan-2-iloxifenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-2-[2-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-2-(2-metoxi-5-propan-2-ilfenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

2-cloro-5-[2-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[[4-cloro-2-[2-fluoro-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-ciclopropil-4-fluoro-N-metilbenzamida;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluoro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida;

4-[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-ciclopentil-4-fluoro-N-metilbenzamida;

3-[[4-cloro-2-[2-fluoro-5-(oxolan-3-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluoro-N-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)benzamida;

3-[[4-cloro-2-[2-fluoro-5-(piperidin-1-carbonil)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-N-metilbenzamida;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluoro-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida;

3-[[4-cloro-2-[2-fluoro-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida;

3-[[4-cloro-2-[2-fluoro-5-(oxolan-2-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

2-[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenoxi]-N,N-dimetilacetamida;

1-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]-4-metilpiperazin-2,5-diona;

7-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-6-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2-ona;

N-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]-2-metoxi-N-metilacetamida;

N-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]ciclopropanocarboxamida;

N-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]-N-metilciclopropanocarboxamida;

3-[[4-cloro-2-[2-fluoro-5-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona;

N-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]-2-metoxiacetamida;

2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

2-cloro-5-(3-fluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;

2-cloro-5-[2-fluoro-5-(oxolan-2-ilmetoxi)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

2-cloro-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

2-cloro-5-(2-fluoro-5-propan-2-iloxifenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[[4-cloro-2-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

2-cloro-5-(2,3-difluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[[4-cloro-2-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

2-cloro-5-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

2-cloro-5-(2,5-difluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

2-cloro-5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[(4-cloro-5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1H-piridazin-6-ona;

3-[(4-cloro-2-ciclopropil-5-metilfenoxi)metil]-1H-piridazin-6-ona;

3-[(4-cloro-5-fluoro-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1H-piridazin-6-ona;

3-[(5-cloro-4-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1H-piridazin-6-ona;

3-[(4-cloro-2-ciclobutil-5-metilfenoxi)metil]-1H-piridazin-6-ona;

3-[(4-cloro-2-ciclohexil-5-metilfenoxi)metil]-1H-piridazin-6-ona;

3-[[4-cloro-5-metil-2-(oxan-4-il)fenoxi]metil]-1H-piridazin-6-ona;

3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-piridazin-6-ona;

2-[5-cloro-4-metil-2-[(6-oxo-1H-piridazin-3-il)metoxi]fenil]-2-metilpropanonitrilo;

3-[(2-terc-butil-4-metilsulfonilfenoxi)metil]-1H-indazol;

3-[(4-cloro-5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1H-indazol;

3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

5-terc-butil-2-metil-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

5-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-1,2-oxazol;

3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-6-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

2-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]amino]etanol;

2-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-metilamino]etanol;

3-[(2-terc-butil-5-metil-4-metilsulfonilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

3-[(2-terc-butil-5-metil-4-metilsulfonilfenoxi)metil]-1H-indazol;

2-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-fluorofenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]amino]etanol;

3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-fluorofenoxi)metil]-6-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

2-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]oxi]etanol;

2-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-fluorofenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-metilamino]etanol;

3-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]oxi]propano-1,2-diol;

3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-(2-metoxietil)benzamida;

[3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]fenil]-morfolin-4-ilmetanona;

3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N,N-dimetilbenzamida;

3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)benzamida;

3-[[4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

[3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluorofenil]-morfolin-4-ilmetanona;

3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina;

3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N,N-dimetilbenzamida;

3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-fluorofenoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina;

2-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-metilamino]etanol;

3-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-metilamino]propano-1,2-diol;

3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

1-[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]azetidin-3-ol;

2-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]amino]etanol;

2-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]oxi]etanol;

5-terc-butil-4-[[6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo;

5-terc-butil-4-[[6-[2-hidroxietil(metil)amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo;

3-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]oxi]propano-1,2-diol;

5-terc-butil-4-[[6-(2-hidroxietilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo;

5-terc-butil-4-[[6-[2,3-dihidroxipropil(metil)amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo;

5-terc-butil-4-[[6-(2,3-dihidroxipropoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo;

5-terc-butil-4-[[6-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo;

4-[3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona;

3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida;

4-[3-[5-cloro-2-(1H-indazol-3-ilmetoxi)-4-metilfenil]-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona;

[3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluorofenil]-pirrolidin-1-ilmetanona;

2-cloro-5-[2-fluoro-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

4-[3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona;

3-[(2-terc-butil-4-metilsulfonilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida;

3-[[4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;

4-terc-butil-2-metil-5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

4-terc-butil-2-metil-5-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

3-((2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo;

1-(3-((2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etanona;

1-(3-((2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-2-metoxietanona;

3-((2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;

1-(3-((2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)etanona;

1-(3-((2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)-2-metoxietanona;

3-((4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;

1-(3-((4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi)metil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)etanona;

3-((2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-1H-pirazol;

4-((1H-pirazol-3-il)metoxi)-5-terc-butil-2-metilbenzonitrilo;

3-((2-(terc-butil)-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo;

(3-((2-(terc-butil)-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona;

3-((2-(terc-butil)-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento también se seleccionan entre

4-terc-butil-2-cloro-5-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

2-cloro-5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

2-cloro-5-[2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[[4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-1H-piridazin-6-ona;

3-[[4-cloro-2-(2-hidroxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-1H-piridazin-6-ona;

2-cloro-4-[(6-oxo-1H-piridazin-3-il)metoxi]-5-fenilbenzonitrilo;

4-terc-butil-2-metil-5-[(6-oxo-1H-piridazin-3-il)metoxi]benzonitrilo;

2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-[(6-oxo-1H-piridazin-3-il)metoxi]benzonitrilo;

4-terc-butil-2-cloro-5-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

4-terc-butil-2-cloro-5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

2-cloro-5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

2-cloro-5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos particulares adicionales de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan entre

3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-fluorofenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-terc-butil-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

5-terc-butil-2-metil-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

4-terc-butil-2-metil-5-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[(4-cloro-2-ciclohexil-5-metilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

5-terc-butil-2-metil-4-[(5-oxo-4-propan-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[(4-cloro-5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[(4-cloro-2-ciclobutil-5-metilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-5-metil-2-[3-(morfolin-4-carbonil)fenil]fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-5-metil-2-(1,2-oxazol-5-il)fenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

2-cloro-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-5-fenilbenzonitrilo;

2-cloro-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-5-[3-(1H-pirazol-3-il)fenil]benzonitrilo;

2-cloro-5-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

3-[[4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-2-(2-fluoro-5-propan-2-iloxifenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

3-[[4-cloro-2-[2-fluoro-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

4-[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona;

3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida;

3-[[4-cloro-2-[2-fluoro-5-(oxolan-2-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

2-[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenoxi]-N,N-dimetilacetamida;

N-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]-2-metoxi-N-metilacetamida;

2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

2-cloro-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

2-cloro-5-(2-fluoro-5-propan-2-iloxifenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

3-[[4-cloro-2-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;

2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

5-terc-butil-2-metil-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

2-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-metilamino]etanol;

2-[[3-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]oxi]etanol;

2-cloro-5-[2-fluoro-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

3-[5-cloro-4-metil-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se seleccionan ejemplos particulares adicionales de compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento entre

2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-[(6-oxo-1H-piridazin-3-il)metoxi]benzonitrilo;

4-terc-butil-2-cloro-5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento también se seleccionan entre

4-[(2-terc-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-2H-triazol;

3-[(2-terc-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-5-fenil-1H-pirazol; y

5-terc-Butil-2-metil-4-[(5-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi]benzonitrilo.

Los ejemplos particulares adicionales de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan entre

5-terc-butil-2-metil-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

5-terc-butil-2-cloro-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo; y

5-terc-butil-2-fluoro-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son un objeto de la invención los procesos para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento.

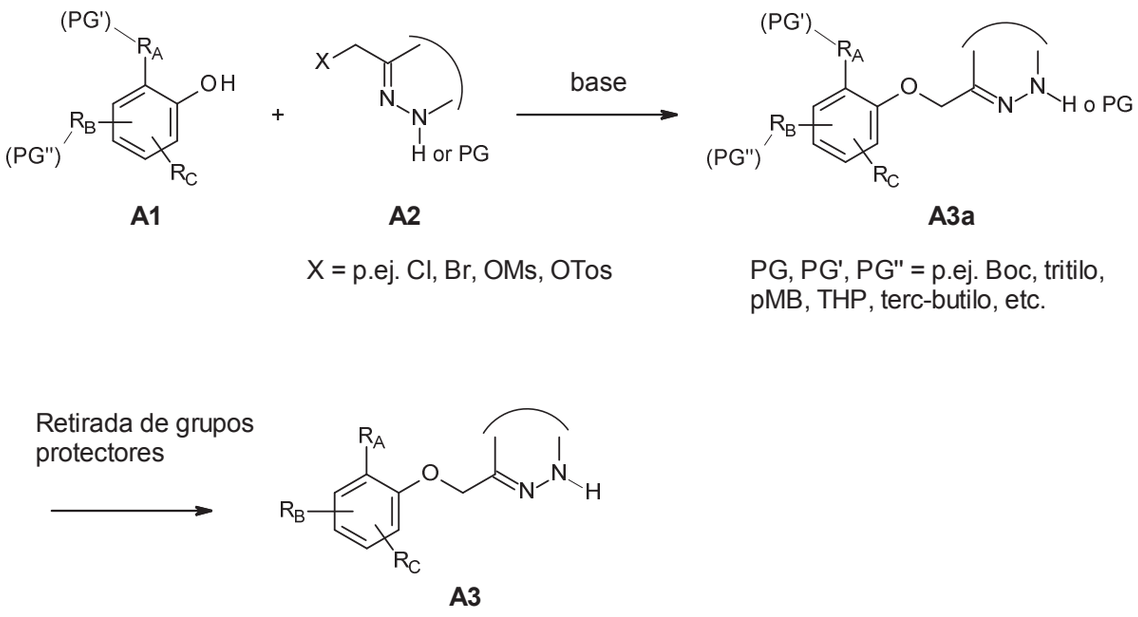
La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las capacidades requeridas para llevar cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la materia. En el caso de que una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros se produzca durante una reacción, estos enantiómeros o diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos

descritos en el presente documento o conocidos por la persona experta en la materia, tal como, por ejemplo cromatografía o cristalización (quiral). Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado dado en el presente documento.

En las siguientes secciones se da una descripción general de la invención. Para obtener compuestos de fórmula (I), tanto de una manera protegida como sin proteger (PG = grupo protector), la etapa clave es habitualmente una reacción de acoplamiento entre una estructura principal de fenol adecuada **A1**, donde R_A es el sustituyente orto obligatorio para el grupo aril-hidroxi, R_B es un sustituyente en otra posición del anillo fenilo que normalmente necesita introducirse o modificarse (lo que implica protección adecuada si hay cualquier grupo funcional potencialmente interfiriente dentro de R_A y R_B), y R_C es cualquier otro grupo funcional que está normalmente presente en los materiales de partida y permanece inalterado, con la estructura principal deseada **A2** para proporcionar un feniléter sustituido de fórmula **A3** (Esquema 1). Dentro del contexto de la presente invención, **A2** consiste habitualmente en un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene dos átomos de nitrógeno adyacentes, uno de los cuales porta un hidrógeno (o un grupo protector PG adecuado si el nitrógeno se mantiene protegido), y un grupo metilo que está sustituido con un grupo saliente adecuado X. X puede ser halógeno, tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, o cualquier otro grupo saliente adecuado, tal como tosilato o mesilato. **A2** también puede ser bicíclico, donde un anillo de 6 miembros que es aromático o saturado, y que puede contener más átomos de nitrógeno y sustituyentes adicionales, está condensado con el heterociclo primario de 5 miembros. La reacción de acoplamiento entre **A1** y **A2**, que pueden portar ambos grupos protectores ortogonales PG, PG', o PG'' si se necesita, se realiza habitualmente en presencia de una base, tal como carbonato potásico, carbonato de cesio o hidruro sódico, un disolvente adecuado, tal como THF, DMF, CH_3CN o similares, a temperaturas que varían desde menos 20 ºC hasta el punto de ebullición del disolvente o incluso a temperaturas mayores en recipientes cerrados herméticamente para proporcionar el producto de acoplamiento **A3a**. En muchos casos, si no se requiere protección, **A3a** es igual a **A3** y ya es un ejemplo de una estructura de fórmula (I), sin embargo, si **A3a** contiene cualquiera de los grupos protectores PG o PG' o PG'', tal como, por ejemplo, BOC o tritilo, *terc*-butilo, pMB, MOM, SEM, bencilo o similares, estos pueden retirarse en condiciones conocidas, que dependen de la naturaleza del grupo protector PG. BOC, *terc*-butilo, pMB y tritilo, MOM, SEM, por ejemplo, puede retirarse en presencia de un ácido, tal como TFA, HCl, HBr, H_2SO_4 o similar, en un disolvente adecuado, tal como CH_2Cl_2, THF, agua, dioxano o similares, mientras que el bencilo o similares pueden retirarse por

hidrogenación catalítica (por ejemplo, H_2, Pd sobre carbono o similares, en etanol, metanol, agua, EtOAc o HOAc, o similares, a diversas temperaturas). SEM también pude retirarse por tratamiento con fluoruro (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilammonio en, HMPT o DMPU, o similar). Las estrategias de grupo protector para muchos grupos funcionales (incluyendo condiciones para protección y desprotección) están bien descritas, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T. W. Greene y P. G. M. Wutts, 5ª Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y. La desprotección de **A3a**, si se necesita, que puede comprender varias etapas si PG, PG' o PG'' son ortogonales, proporcionará el compuesto desprotegido de fórmula **A3** que corresponde con los compuestos de fórmula (I) como se indica en las reivindicaciones.

Esquema 1:



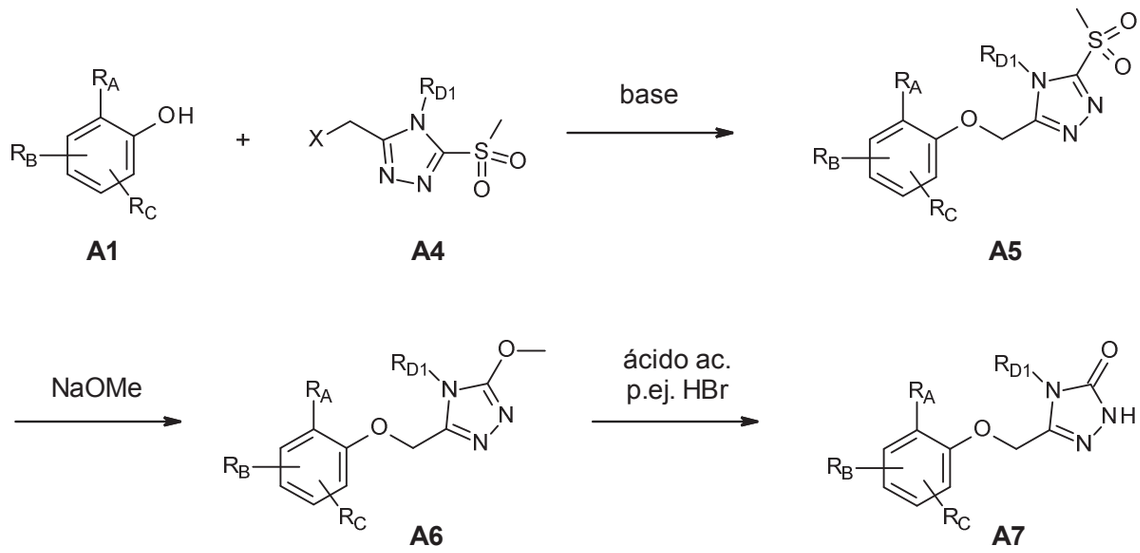
Modificaciones posteriores de productos de acoplamiento

En algunos casos, dependiendo de la naturaleza de la estructura principal **A2** usado para la reacción de acoplamiento, el producto de acoplamiento aun no es el material deseado y se necesitan modificaciones adicionales, que son distintas de las manipulaciones de grupo protector simples, para producir un compuesto de fórmula **A3** (Esquema 2).

Para Triazolonas: Si, por ejemplo, se usa una estructura principal de triazol disponible en el mercado, tal como **A4** con R_{D1} = metilo como **A2** en la reacción de acoplamiento con el fenol **A1**, que se realiza en condiciones que se han descrito anteriormente, entonces las transformaciones aguas abajo adecuadas del producto

de acoplamiento intermedio **A5** incluyen: 1) el tratamiento de **A5** con metóxido sódico en un disolvente, tal como metanol a temperaturas que varían de 0 ºC a la temperatura de reflujo del disolvente para proporcionar el heteroaril-metil éter **A6**, y 2) la hidrólisis de **A6** en presencia de un ácido fuerte, tal como HCl, HBr, H_2SO_4 o ácido p-toluenosulfónico o similar, en disolventes, tales como ácido acético que contienen un poco de agua, a temperaturas que varían de 0 ºC a 130 ºC para proporcionar triazolonas de fórmula **A7**, que son un subconjunto de los compuestos de fórmula **A3** mostrados en el Esquema 1.

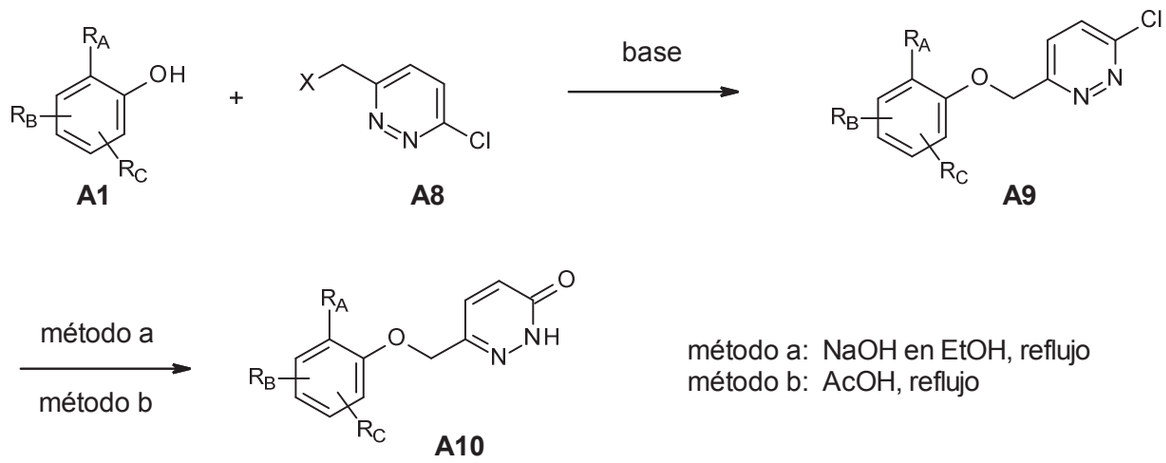
Esquema 2:



Para Piridazinonas: Si, por ejemplo, se usa una estructura principal de piridazinona disponible en el mercado, tal como **A8**, en la reacción de acoplamiento con el fenol **A1**, entonces las transformaciones posteriores que se necesitan para producir piridazinonas de fórmula **A10**, que son un subconjunto de los ejemplos de fórmula **A3,** se indican en el Esquema 3. En este caso, una estructura principal de fenol de fórmula **A1** se trata con una 3-cloro-6-clorometil-piridazina **A8** adecuada para proporcionar un intermedio de cloropiridazina de fórmula **A9**. Las clorometil-piridazinas de fórmula **A9** están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía. La reacción de acoplamiento se realiza en presencia de una base y en condiciones que se han descrito anteriormente. El intermedio **A10** puede convertirse en las piridazinonas deseadas de fórmula A3 usando métodos diferentes. Método a, por ejemplo, se basa en el tratamiento de **A9** con una base adecuada, tal como NaOH, KOH o similar, en presencia de agua o disolvente que contiene un poco de agua, a temperaturas que varían de -20 ºC a la temperatura de ebullición de los disolventes usados para proporcionar las piridazionas deseadas de fórmula **A10**. Como alternativa, de

acuerdo con el método b, la conversión de **A9** en **A10** también es posible, por ejemplo, mediante tratamiento de **A9** con un ácido carboxílico, tal como ácido acético, ácido fórmico o similar, a temperaturas que varían de 0 ºC a 150 ºC, seguido de tratamiento acuoso.

Esquema 3:



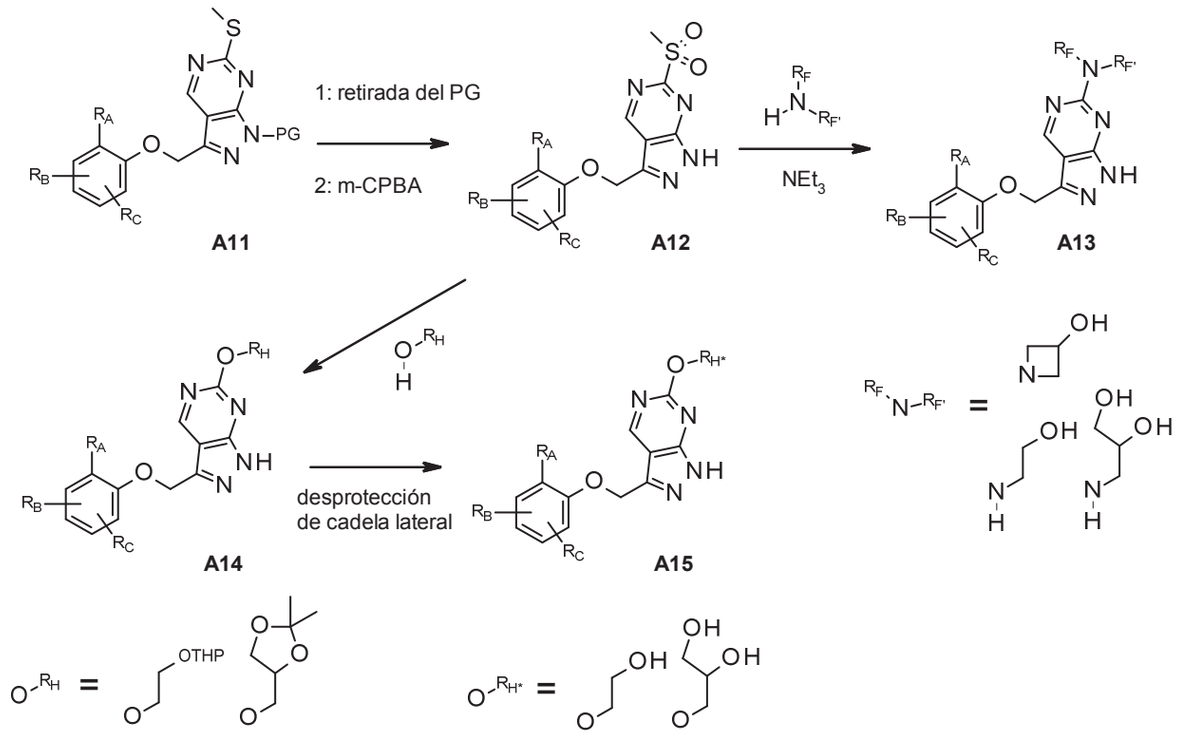
A1 **A8** **A9** **A10**

Elaboración adicional de compuestos adecuados de fórmula A3

En algunos casos, la reacción de acoplamiento entre el fenol **A1** y la estructura principal **A2** produce un intermedio bicíclico, tal como, por ejemplo, el tioéter **A11** (Esquema 4). **A11** también puede usarse para introducir, por ejemplo, grupos de solubilización adecuados que alteran adicionalmente las propiedades generales de los compuestos. Para lograr esto, el grupo protector PG de **A11** se retira mediante el tratamiento adecuado dependiendo de la naturaleza del PG: por ejemplo, Boc, tritilo de grupos THP pueden retirarse todos mediante tratamiento con ácidos fuertes, tales como HBr, HCl, TFA o similares, en un disolvente adecuado, tal como dioxano, agua, etanol, metanol o DCM o similares, a temperaturas que varían de -20 ºC a la temperatura de ebullición del disolvente. Posteriormente, después de la retirada del PG, el intermedio se oxida para para proporcionar la metilsulfona **A12**. Son agentes de oxidación adecuados, por ejemplo, m-CPBA en DCM, oxona en MeOH/H_2O, H_2O_2, $KMnO_4$ en agua/AcOH o muchos otros. El tratamiento de **A12** con una amina adecuada $NR_FR_{F'}$ se define en el Esquema 4, que puede estar en exceso, en un disolvente, tal como THF o N-metilpirrolidona o DMSO o similar, a temperaturas que varían de 0 ºC al punto de ebullición del disolvente o hasta 200 ºC en un tubo cerrado herméticamente o microondas, proporcionará aminopirimidinas de fórmula **A13**.

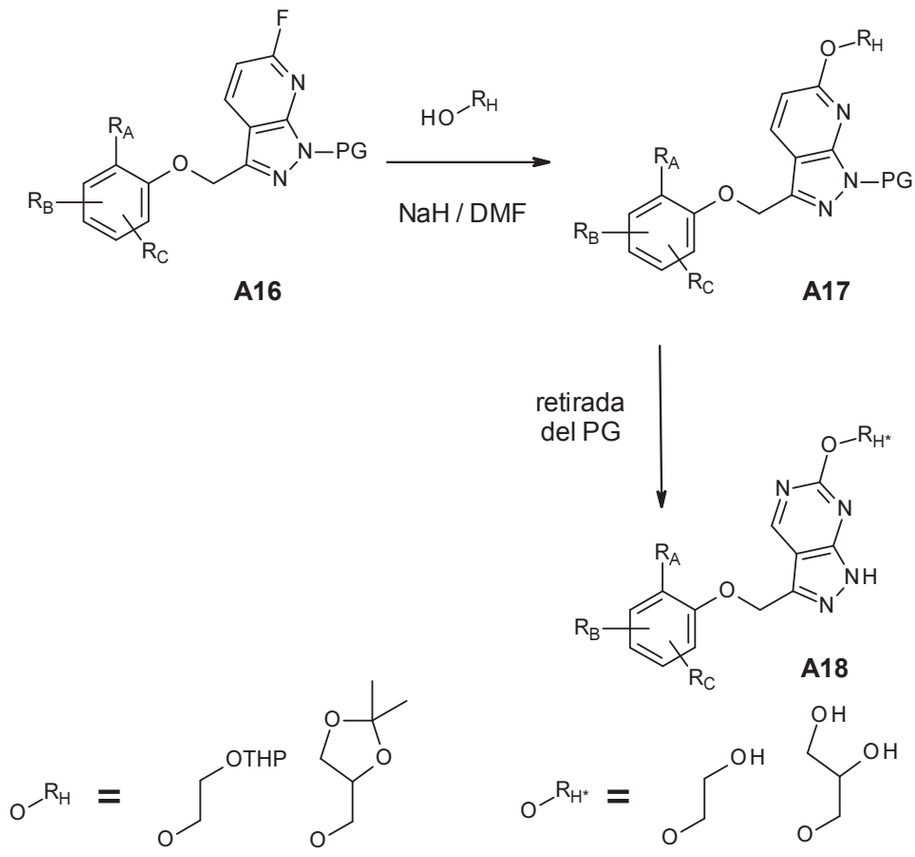
Como alternativa, **A12** puede tratarse con un alcohol adecuado HO-R_H (protegido adecuadamente como THP), en presencia de una base, tal como NaH, KH, Cs_2CO_3, Na_2CO_3 o similares, en un disolvente adecuado, tal como DMF, THF, DMA o dioxano, o similar, a temperaturas que varían de 0 ºC al punto de ebullición del disolvente, para proporcionar un compuesto de fórmula **A14.** Cualquiera de los grupos protectores de cadena lateral puede retirarse fácilmente mediante tratamiento con un ácido, tal como TFA en DCM para un grupo THP o, por ejemplo HCl acuoso para un acetónido, para proporcionar los compuestos desprotegidos deseados de fórmula **A15**.

Esquema 4:



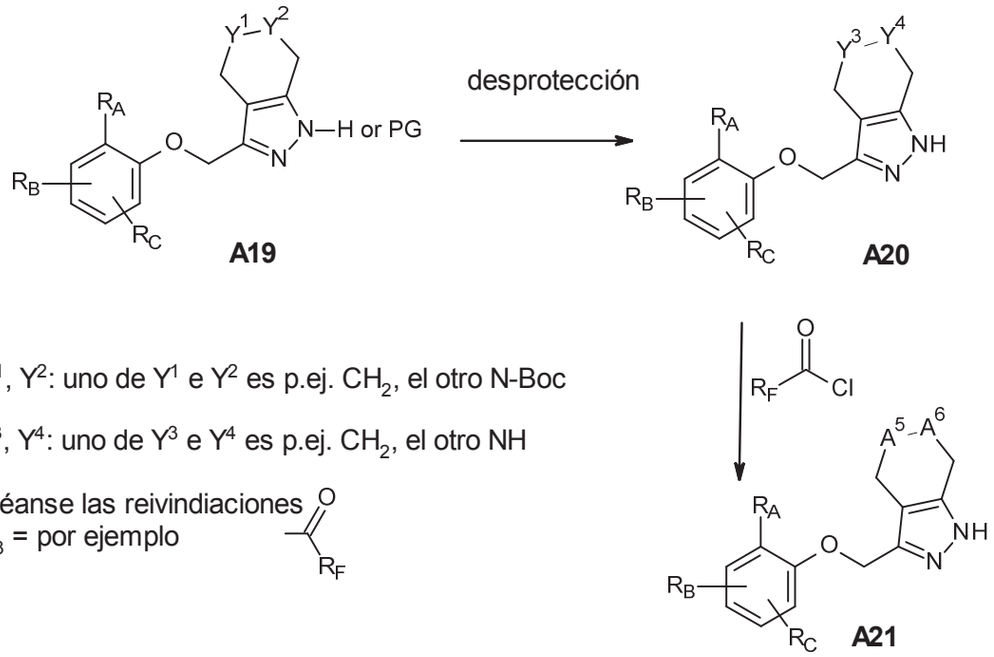
Similar a lo que se ha descrito anteriormente para pirimidinas, una fluoropiridina protegida de fórmula **A16** (PG = tritilo o Boc) (Esquema 5) puede tratarse con un alcohol adecuado HO-R_H (protegido adecuadamente como THP, éteres o acetónicos, si contiene múltiples grupos OH, según se define en el Esquema 5) en presencia de una base, tal como NaH, KH, Cs_2CO_3, Na_2CO_3 o similares, en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMA, THF o similar, a temperaturas que varían de 0 ºC al punto de ebullición del disolvente, para proporcionar una hidroxipiridina sustituida de fórmula **A17.** Cualquiera de los grupos protectores en el pirazol (PG = por ejemplo tritilo, Boc, PMB) y cualquiera de los grupos protectores de cadena lateral (THP, acetónido o similar) puede retirarse fácilmente mediante tratamiento con un ácido, tal como TFA en DCM o, por ejemplo HCl acuoso, HBr o similar, para proporcionar los compuestos desprotegidos deseados de fórmula **A18**.

Esquema 5:



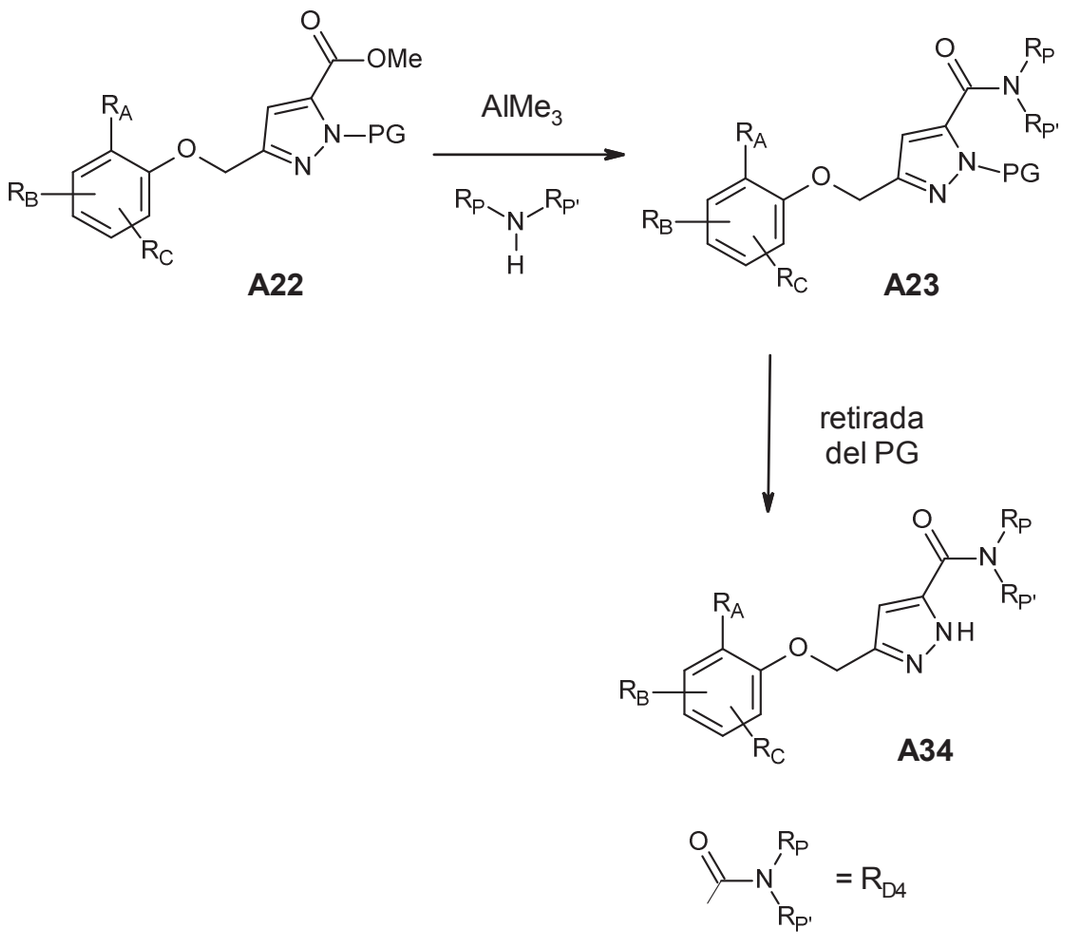
En algunos casos, la reacción de acoplamiento entre el fenol **A1** y la estructura principal estructura principal **A2** produce un intermedio bicíclico adecuadamente protegido, tal como, por ejemplo, pirazolopiperidinas **A19** (Esquema 6). Estos compuestos portan, por ejemplo, un grupo Boc en el nitrógeno de piridina Y^1 o Y^2 y opcionalmente un grupo protector PG en el pirazol, que, como se ha definido anteriormente, puede ser, por ejemplo, Boc, tritilo, THP o similar. Para una elaboración adicional, todos los grupos protectores se retiran en las condiciones adecuadas, tales como TFA en DCM o HCl en dioxano o similar para proporcionar el derivado de piperidina desprotegido **A20**. Para obtener compuestos adecuados para esta invención, **A19** se trata con un cloruro de ácido en presencia de una base, tal como NEt_3, base de Huenig, piridina o similar, en un disolvente, tal como DCM, DMF, dioxano o similar, para proporcionar las piperidinas sustituidas deseadas de fórmula **A21**, que se definen como se muestra en el Esquema 6. La última transformación también es posible con ácidos carboxílicos que se activan de muchas otras maneras diferentes; las condiciones adecuadas son bien conocidas para los expertos en la materia.

Esquema 6:

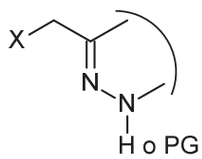


En algunos casos, la reacción de acoplamiento entre el fenol **A1** y la estructura principal **A2** produce un éster del ácido pirazol-carboxílico adecuadamente protegido **A22** (Esquema 7). Aunque tal compuesto es en sí mismo un ejemplo de un compuesto de fórmula (I) después de la retirada habitual del grupo protector de pirazol PG, el grupo éster también es útil para una elaboración adicional. **A22** puede, por ejemplo, tratarse con una amina adecuada $NR_PR_{P'}$ en presencia de $AlMe_3$ en un disolvente adecuado, tal como DCM, CH_3Cl, THF o dioxano, o similar, a temperaturas que varían de -20 ºC al punto de ebullición del disolvente para proporcionar una amida de ácido carboxílico de fórmula **A23**. La retirada del grupo protector de pirazol en las condiciones adecuada mencionadas anteriormente proporcionará después la amida de ácido pirazol-carboxílico deseada **A34**, que es un ejemplo de un compuesto de fórmula (I) y en el que los sustituyentes R_P y $R_{P'}$ se definen por R_{D4} en la reivindicación.

Esquema 7:



Síntesis general de subconjuntos específicos de intermedios de fórmula A2 usados en la presente invención



A2

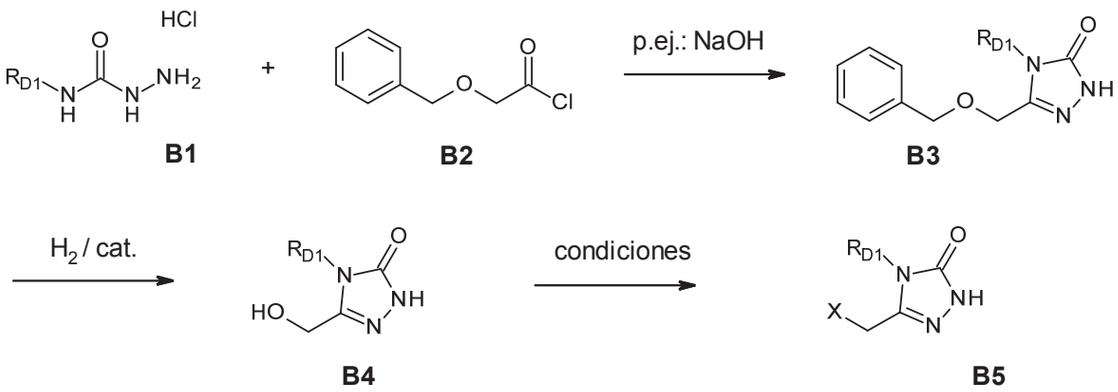
X = p.ej. Cl, Br, OMs, OTos

A) Triazolonas sustituidas

Los intermedios de triazolona de fórmula **B5** en los que R_{D1} puede ser más complejo que metilo son un subconjunto de compuestos de fórmula **A2** y pueden prepararse de acuerdo con la secuencia que se muestra en el Esquema 8. Una hidrazincarboxamida N-sustituida adecuada de fórmula **B1** que está disponible en el mercado o puede prepararse de acuerdo con método conocidos en la bibliografía se trata con benciloxiacetilcloruro **B2** y una base acuosa, tal como NaOH, KOH, K_2CO_3 o similar, en un disolvente adecuado, tal como THF o similar, para proporcionar un intermedio de triazolona protegido de fórmula **B3**. Este intermedio puede desbencilarse fácilmente, usando condiciones conocidas en la técnica, que incluyen,

por ejemplo, hidrogenación con un catalizador adecuado, tal como Pd/C, PtO_2, $Pd(OH)_2/C$ o similar, en disolventes, tales como metanol, ácido acético, acetato de etilo o incluso agua para proporcionar el intermedio de hidroximetilo **B4**. La introducción del grupo saliente X para proporcionar la estructura principal deseada **B5** se efectúa usando condiciones adecuadas que dependen del grupo saliente que se introduzca. Si, por ejemplo, X = Cl, el intermedio **B4** puede tratarse con $COCl_2$ para proporcionar **B5** con X = Cl. Si, por ejemplo, X = Br, podría usarse el tratamiento con CBr_4 y PPh_3. Si X = mesilato o tosilato, después **B4** podría tratarse con el cloruro de sulfonilo adecuado (cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo) en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, DMAP, base de Huenig o similar, en un disolvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 o THF, o similar, a temperaturas que varían de -78 ºC al punto de ebullición del disolvente para proporcionar B5, en el que R_{D1} se define de acuerdo con las reivindicaciones.

Esquema 8:



X = grupo saliente
p.ej. Cl, Br, OMs, OTos

B) 1*H*-pirazolo piridinas, pirazolo pirimidinas, indazoles y similares

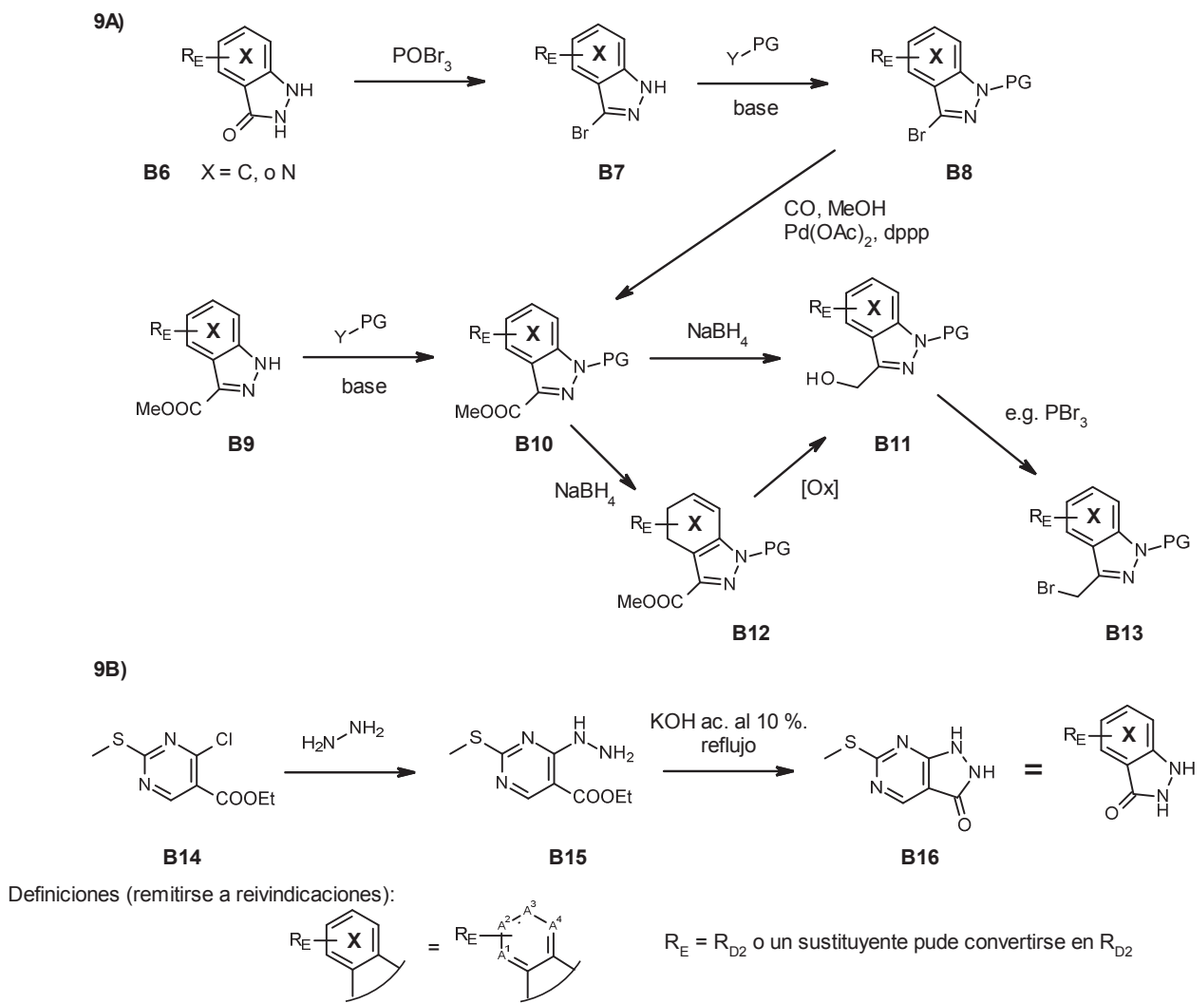
Las pirazolo piridinas adecuadamente funcionalizadas, pirazolo pirimidinas e indazoles **B13** son de nuevo un subconjunto de las estructuras principales de fórmula **A2** que se usan en la presente invención para preparar compuestos de fórmula (I) (Esquema 9A). Los precursores adecuados para la síntesis de estos compuestos bicíclicos de fórmula **B13** están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos que se describen en la bibliografía. Por ejemplo, es posible usar indazolonas o aza-indazolonas **B6** como materiales de partida. Tales compuestos están disponibles en el mercado o pueden prepararse de nuevas. Un ejemplo para preparar un nuevo compuesto de fórmula **B6** se dará a continuación.

Para elaborar **B6**, el material puede tratarse con $POBr_3$ para obtener el intermedio bromado **B7**. El derivado de cloro también puede incluirse, aunque puede ser menos reactivo en las transformaciones posteriores; en este caso, tiene que aplicarse el reactivo adecuado (por ejemplo, $POCl_3$ para el derivado de cloro). Después, el intermedio **B7** se protege en el nitrógeno con un grupo protector PG adecuado para proporcionar **B8**. PG puede ser, por ejemplo, un grupo PMB o un grupo tritilo o similar. Deben aplicarse condiciones adecuadas que dependen de la naturaleza del grupo protector que va a introducirse; por ejemplo, para PG = PMB clorometil-4-metoxibenceno en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3, Na_2CO_3 o similar en un disolvente, tal como DMF, THF o CH_3CN o similar, a temperaturas que varían de 0 ºC al punto de ebullición del disolvente, o para PG = tritil, clorodifenilmetil-benceno en presencia de una base, tal como trietilamina, base de Huenig, Na_2CO_3 o CS_2CO_3 o similar en un disolvente como THF, DMF o similar, a temperaturas que varían de 0 ºC al punto de ebullición del disolvente. Para obtener el éster **B10** a partir del bromuro **B8**, el material se trata con monóxido de carbono en presencia de metanol, un catalizador de Pd adecuado, tal como, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$ y un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 1,3-bis(difenilfosfino)-propano (dppp), en un disolvente adecuado, tal como DMF y la temperatura adecuada. Dependiendo de la posición del átomo o átomos de nitrógeno y el sustituyente R_E, los ésteres adecuados **B9** estarán disponibles en el mercado y pueden convertirse en el intermedio deseado **B10** usando condiciones, tales como las descritas anteriormente para la conversión de **B7** en **B8**. Para ser capaz de introducir un grupo saliente en el carbono exocíclico, el grupo éster de **B10** puede reducirse en el alcohol **B11** usando condiciones bien conocidas en la técnica, tales como LiBH4 o $NaBH_4$ en MeOH, EtOH o THF o similar, o DIBAL en tolueno o DCM, o similar, a temperaturas que varían de -20 º al punto de ebullición del disolvente. Debe apreciarse que en algunos casos y dependiendo de las condiciones y naturaleza del heterociclo de **B10** puede observarse alguna sobrerreducción, proporcionando el compuesto **B12**. Si esto sucede, la re-oxidación con un agente de oxidación adecuado [Ox], tal como por ejemplo cloranilo y un disolvente anhidro, tal como tolueno, benceno o DCM puede crear de nuevo **B11**. Para obtener el intermedio deseado **B13**, que se ilustra aquí con un bromuro como grupo saliente, **B11** puede tratarse, por ejemplo, con PBr_3 o como alternativa con CBr_4 en presencia de PPh_3 en un disolvente adecuado, tal como CH_3CN o DCM, o similar. Otros grupos saliente, tales como un cloruro o mesilato o tosilato también pueden ser posibles; las condiciones para preparar estos son conocidas para los expertos en la materia.

Los materiales de partida de fórmula **B6** están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 9B si se necesita un patrón de sustitución

específico. En el ejemplo particular que se muestra a continuación, el precursor adecuadamente sustituido **B14** se trata con hidrazina en etanol para proporcionar la hidrazida **B15**. El tratamiento de **B15** con una base, tal como NaOH acuoso o solución de KOH con calentamiento, proporcionará el derivado de indazolona correspondiente **B16**, que puede someterse a las etapas sintéticas indicadas anteriormente.

Esquema 9:



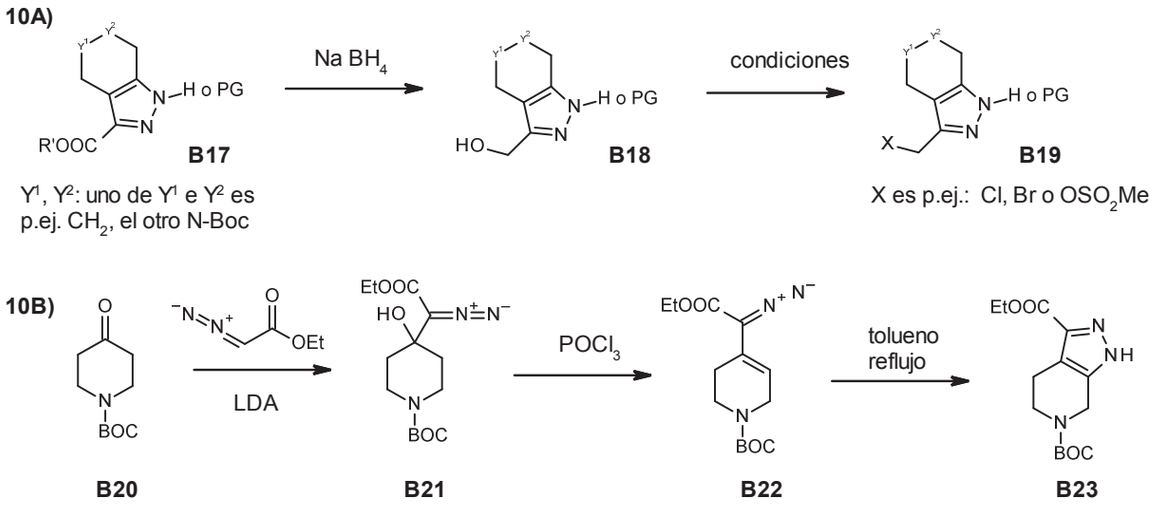
C) Pirazolopiperidinas

Las pirazolo piperidinas adecuadamente funcionalizadas (un Y=N-Boc) o tetrahidroindazoles (ambos Y=CH_2) **B19** son otro subconjunto de las estructuras principales de fórmula **A2** que se usan en la presente invención para preparar compuestos de fórmula (I) (Esquema 10A). Los precursores adecuados para la síntesis de estos compuestos bicíclicos de fórmula **B19** están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos que se describen en la bibliografía. Un precursor o intermedio adecuado es, por ejemplo, un éster de

fórmula **B17**, que puede estar protegido con un grupo protector adecuado PG, tal como, por ejemplo, Boc o tritilo. Tales ésteres pueden reducirse en el derivado de hidroximetilo **B18** usando agentes reductores adecuados, tales como $NaBH_4$, $LiBH_4$ o DIBAL, o similar, en disolventes, tales como MeOH, EtOH, THF o similar. Tal como se ha descrito anteriormente, la introducción del grupo saliente X para proporcionar la estructura principal deseada **B19** se efectúa usando condiciones adecuadas que dependen del grupo saliente que se introduzca. Si, por ejemplo, X = Cl, el intermedio **B18** puede tratarse con $COCl_2$ para proporcionar **B19** con X = Cl. Si, por ejemplo, X = Br, podría usarse el tratamiento con CBr_4 y PPh_3. Si X = mesilato o tosilato, después **B18** podría tratarse con el cloruro de sulfonilo adecuado (cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo) en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, DMAP, base de Huenig o similar, en un disolvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 o THF, o similar, a temperaturas que varían de -78 ºC al punto de ebullición del disolvente para proporcionar la estructura principal **B19**.

Si un material de partida adecuado **B17** no está disponible en el mercado, que puede ser el caso para algunas de las pirazolopiperidinas con un Y=N-Boc, entonces un posible enfoque sintético se indica en el Esquema 10B. La Boc-piperidin-4-ona **B20** disponible en el mercado se somete a una reacción de tipo alcohol con diazoacetato de etilo y una base adecuada, tal como LDA, LiHMDS o similar, en un disolvente, tal como THF o éter, o similar, a temperaturas que varían de -78 ºC al punto de ebullición del disolvente, para proporcionar el intermedio **B21**. **B21** puede deshidratarse para proporcionar **B22**, una etapa que se realiza mediante tratamiento con un agente de deshidratación común, tales como $POCl_3$ o similar. La ciclación de **B22** para proporcionar la pirazolopiperidina **B23** deseada se consigue, por ejemplo, calentando **B22** en un disolvente como tolueno o xileno, o similar, hasta el punto de ebullición del disolvente. Como alternativa, si se usa un disolvente con un punto de ebullición inferior, tal como THF o benceno, o similar, la transformación puede hacerse en un tubo cerrado herméticamente o, por ejemplo, en un microondas.

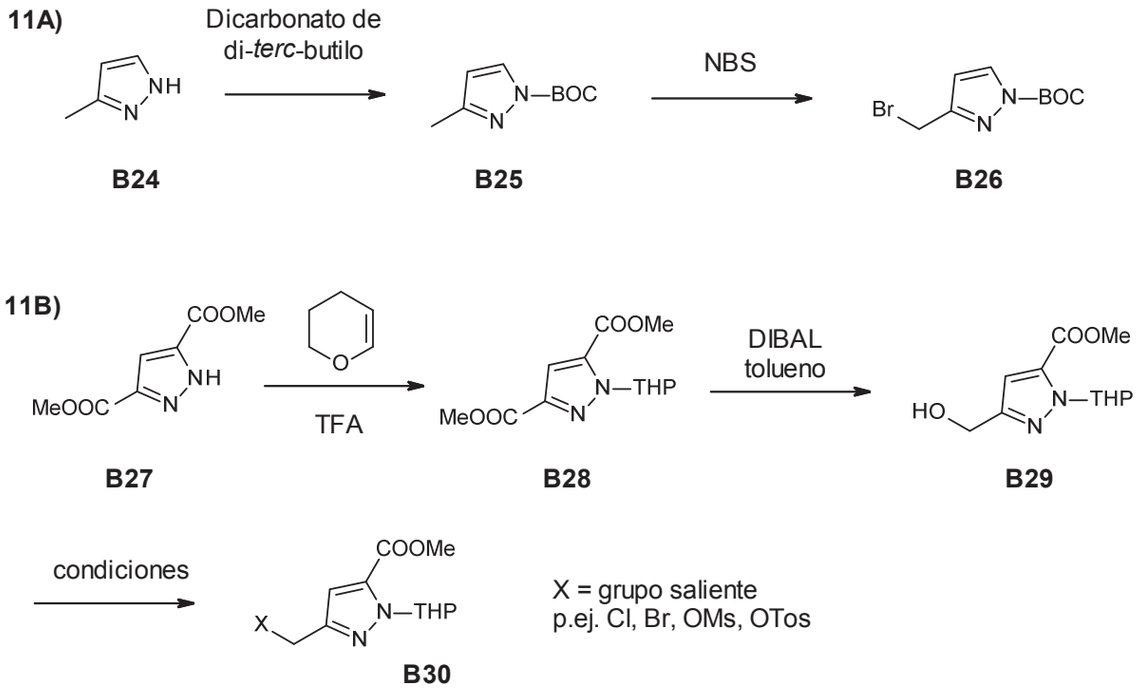
Esquema 10:



D) Pirazoles y derivados de ácido pirazol-carboxílico

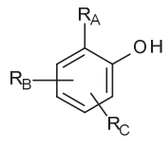
Los pirazoles adecuadamente funcionalizados **B26** o **B29** son otro subconjunto de estructuras principales de fórmula **A2** que se usan en la presente invención para preparar compuestos de fórmula (I) (Esquema 11). Los precursores adecuados para la síntesis de compuestos de la fórmula **B26 y B29**, respectivamente, están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos que se describen en la bibliografía. Como se indica en el Esquema 11A, un precursor adecuado es **B24**, que puede protegerse, por ejemplo con dicarbonato de di-*terc*-butilo en condiciones que son bien conocidas para los expertos en la materia para proporcionar el intermedio **B25** protegido con Boc. Pueden usarse otros grupos protectores en lugar de Boc en esta transformación, como se ilustra más adelante en la síntesis para **B29**. Para obtener la estructura principal **B26** deseada con un grupo saliente, el intermedio **B25** se trata con NBS y peróxido de dibenzoílo en CCl_4 para proporcionar la estructura principal de bromometilo **B26**.

Esquema 11:



Si se desean pirazoles con alguna sustitución adicional, pueden prepararse, por ejemplo, a partir del diéster **B27** disponible en el mercado (Esquema 11B). **B27** puede protegerse, por ejemplo, como un hemi-aminal con THP: en este caso **B27** se trata con dihidropirano y TFA u otro ácido adecuado, tal como ácido p-toluenosulfónico o similar, en un disolvente, tal como DCM o THF, o similar, para proporcionar el intermedio de diéster **B28** protegido. Después, un solo grupo éster puede reducirse con DIBAL en un disolvente, tal como tolueno, benceno o DCM a temperaturas que varían de -78 ºC al punto de ebullición del disolvente para dar el derivado de hidroximetilo **B29**. En analogía lo que se ha descrito para otras estructuras principales, la introducción del grupo saliente X para proporcionar la estructura principal deseada **B30** se efectúa usando condiciones adecuadas que dependen del grupo saliente que se introduzca. Si, por ejemplo, X = Cl, el intermedio **B29** puede tratarse con $COCl_2$ para proporcionar **B30** con X = Cl. Si, por ejemplo, X = Br, podría usarse el tratamiento con CBr_4 y PPh_3. Si X = mesilato o tosilato, después **B29** podría tratarse con el cloruro de sulfonilo adecuado (cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo) en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, DMAP, base de Huenig o similar, en un disolvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 o THF, o similar, a temperaturas que varían de -78 ºC al punto de ebullición del disolvente para proporcionar la estructura principal **B30**.

Síntesis general de estructuras principales de fenol de fórmula A1 usadas en la presente invención

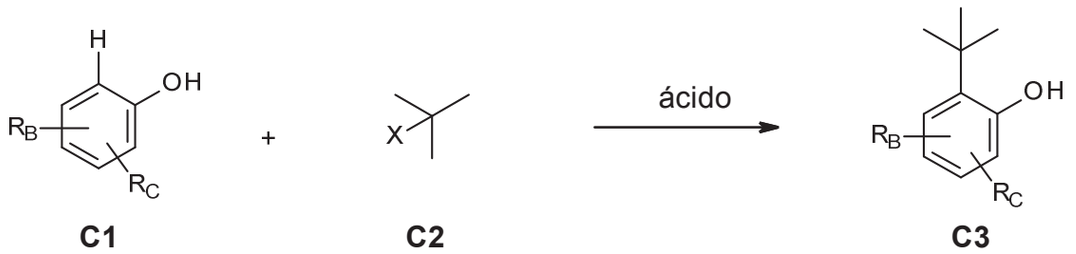


A1

Introducción y elaboración de sustituyente orto R_A con R_A≠arilo

En esta sección, se describe la síntesis de diversas estructuras principales de la fórmula general **A1**. Mientras que R_A designa el sustituyente en la posición orto con respecto al grupo OH, R_B es un sustituyente que necesita introducirse, que puede necesitar una elaboración adicional durante la síntesis, y R_C son uno o varios sustituyentes que están presentes desde el inicio, y se transportan a lo largo de la síntesis. Para alguno de los intermedios de fenol preferidos con el sustituyente orto R_A = *terc*-butilo, es posible el acceso basado en el fenol correspondiente que carece del sustituyente R_A. En estos casos, según se indica en el Esquema 12, un precursor de fenol adecuado **C1** sin el sustituyente orto R_A se trata después, por ejemplo, con *terc*-butanol (**C2**, X = OH) como un precursor del sustituyente de *terc*-butilo, en presencia de un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico, ácido fosfórico o similar en un disolvente adecuado, tal como ácido acético o similar, a temperaturas que varían de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente o incluso a temperaturas superiores de hasta 250 ºC, por ejemplo, en un tubo cerrado herméticamente o en un microondas para proporcionar un o-*terc*-butilfenol de fórmula **C3**. Otras fuentes para el sustituyente de *terc*-butilo, isobutileno, 2-cloro-2-metilbutano (**C2**; X = Cl), 2-bromo-2-metilbutano (**C2**; X = Br), *terc*-butilmetiléter (**C2**; X = OMe), o similar, también puede usarse en dicha transformación y pueden usarse aditivos adecuado, tales como $AlCl_3$ o $ZnCl_2$ para promocionar la reacción. Dependiendo del patrón de sustitución del material de partida, pueden obtenerse regioisómeros que necesitan identificarse y separarse.

Esquema 12:



C1 **C2** **C3**

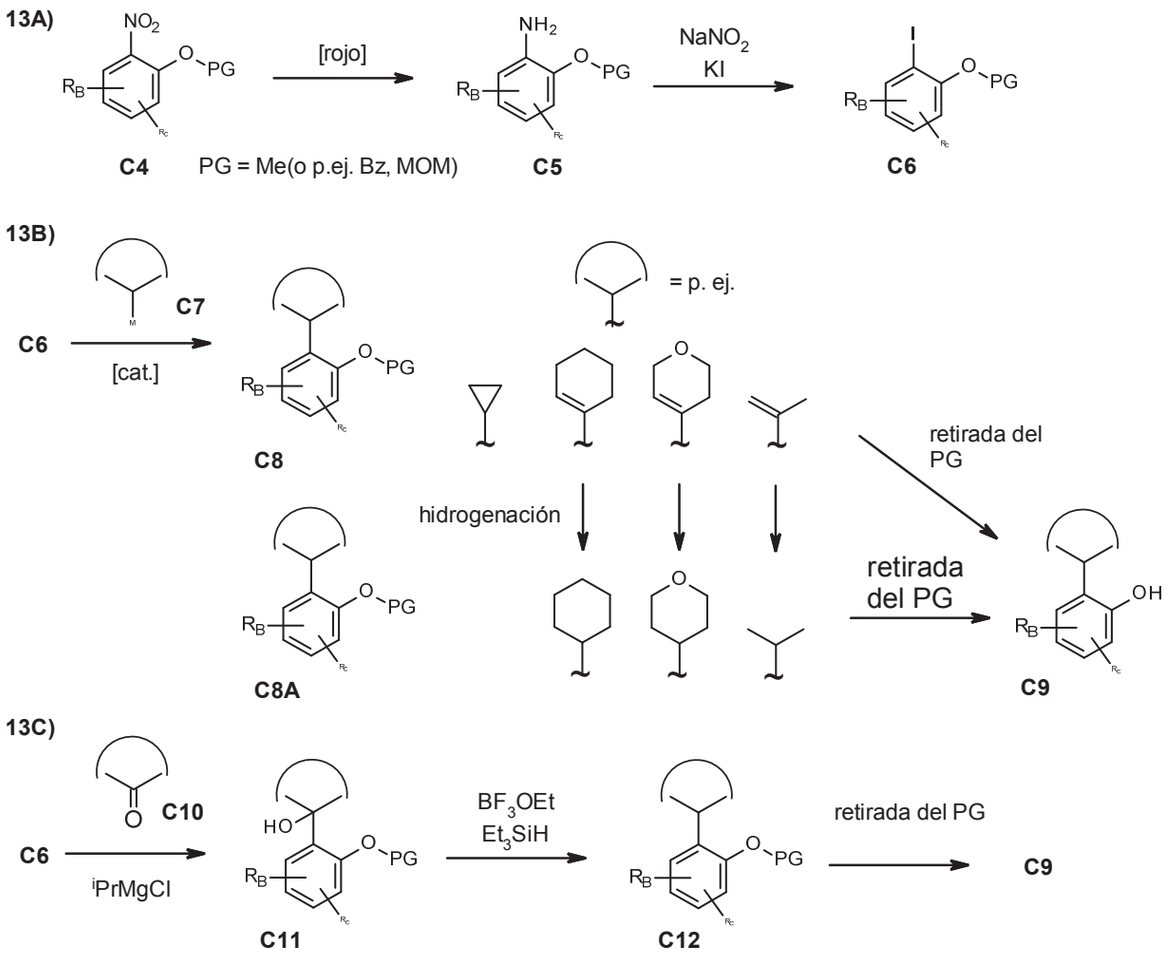
Una síntesis posible de intermedios de fenol con sustituyentes de R_A que son diferentes de *terc*-butilo o iso-butilo puede completarse como se indica en el Esquema 13. Un intermedio clave es, por ejemplo, un yoduro de la estructura **C6** que se protege adecuadamente con un PG (por ejemplo, PG puede ser un grupo metilo, un grupo bencilo o un grupo MOM o similar, dependiendo de la compatibilidad del grupo protector con las condiciones que deben usarse en la síntesis) (Esquema 13A). En el contexto de la presente invención, **C6** puede prepararse a partir de un nitrofenol **C4** adecuadamente protegido, disponible en el mercado, que puede reducirse a la anilina **C5** correspondiente mediante métodos y reactivos (indicados en [rojo]) bien conocidos en la bibliografía, tales como reducción por hidrogenación catalítica usando gas de hidrógeno y un catalizador adecuado, tal como Pd sobre carbono o similar, u otras condiciones reductoras, tales como polvo de zinc o hierro, en presencia de un ácido débil, tal como una solución de cloruro de amonio o ácido acético en disolventes adecuados, tales como agua, etanol, metanol o mezclas de los mismos. La introducción del yodo se completa usando condiciones bien conocidas, tales como, por ejemplo, el tratamiento de **C5** con nitrito sódico y yoduro potásico en agua, en calentamiento, para proporcionar el intermedio **C6**.

Como se indica en el Esquema 13B, después pueden introducirse restos alifáticos o alicíclicos R_A, tratando el precursor **C6** con borolano o boronato alifático o alicíclico **C7** (M = $B(OH)_2$ o $B(OR)_2$) y un catalizador adecuado, tal como $Pd(OAc)_2$ o $PdCl_2$, o similar, en presencia de un ligando adecuado, tal como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o similar, en un disolvente, tal como DMF, agua o tolueno o mezclas de los mismos, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 150 ºC para proporcionar los productos de acoplamiento **C8**. En algunos casos, tales como, por ejemplo, si R_A = ciclopropilo, entonces el grupo protector puede retirarse para proporcionar directamente la estructura principal de fenol deseada **C9**. Las condiciones para la retirada del PG dependerá de la naturaleza del PG: Si PG es metilo, entonces la retirada puede completarse, por ejemplo, por tratamiento de **C8**, por ejemplo con BBr_3 en un disolvente, tal como DCM o similar, para proporcionar **C9**. Si, por ejemplo, PG es un grupo bencilo, entonces la retirada se completará, por ejemplo, con hidrogenación catalítica (por ejemplo, Pd/C, gas de H_2). Si PG = MOM,

entonces la retirada se completará, por ejemplo por tratamiento de ácidos (por ejemplo, HCl ac. en THF o similar).

En algunos casos, si **C8** contiene un doble enlace (por ejemplo, ciclohexenilo, dihidropiranilo o propenilo), la reducción del doble enlace puede completarse con hidrogenación catalítica en las condiciones descritas anteriormente (por ejemplo, H_2, Pd/C) para obtener los intermedios **C8A**. Después, de nuevo, la retirada del PG de **C8A** para obtener las estructuras principales de fórmula **C9** se realizará como se ha descrito anteriormente para el intermedio **C8**.

Esquema 13:



Un enfoque alternativo para introducir determinados sustituyentes de R_A se indica en el Esquema 13C). En este enfoque, el yoduro **C6** se trata en primer lugar con cloruro de isopropilmagneso, dando como resultado intercambio de yodo-magnesio, seguido de la adición de una acetona adecuada **C10**, en disolvente inertes, tales como THF o éter, o similar, a temperaturas que varían de -78 ºC al punto de ebullición del disolvente, para proporcionar el alcohol terciario **C11**. La reducción del alcohol terciario **C11** para proporcionar el intermedio **C12** alifático o alicíclico puede realizarse usando condiciones conocidas en la bibliografía; por ejemplo por

tratamiento mediante BF_3OEt_2 y trietilsilano en disolventes, tales como DCM o $CHCl_3$, o similar, a temperaturas que varían de -78 ºC al punto de ebullición del disolvente. De nuevo, la retirada del PG de **C12** para proporcionar las estructuras principales de fórmula **C9** puede realizarse como se ha descrito anteriormente para **C8** y **C8A**, respectivamente.

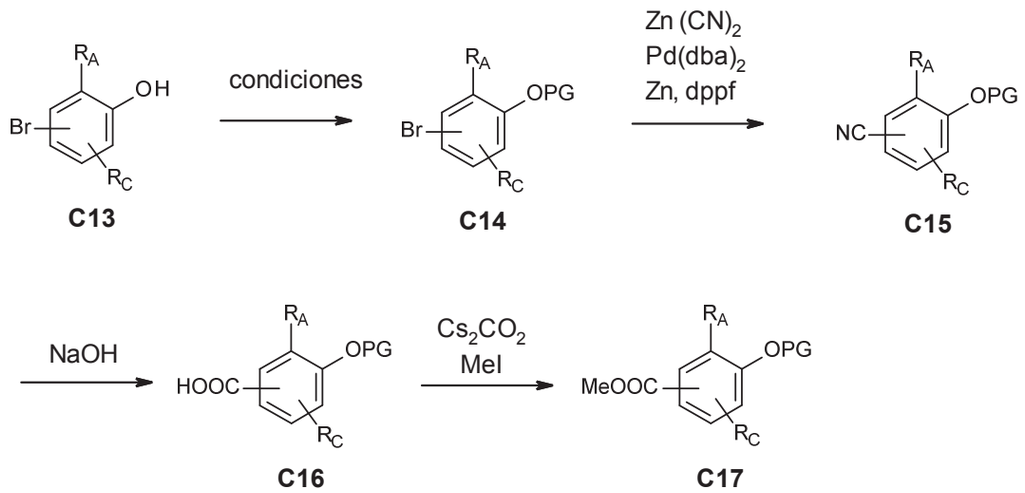
Introducción y la elaboración de R_B – Síntesis de diversos intermedios

En muchos casos, en el contexto de la invención, los materiales de partida adecuados están disponibles en el mercado o son fácilmente accesibles ya que portan el sustituyente orto deseado R_A. En estos casos, se necesita la introducción y elaboración del sustituyente deseado R_B en la posición adecuada, mientras que otros sustituyentes R_C pueden estar presentes y normalmente se llevan a lo largo de la síntesis sin cambios. Dependiendo de la natura del R_B que va a introducirse, se necesitan diferentes precursores y el grupo hidroxi fenólico necesita estar adecuadamente protegido para que sea compatible con las condiciones de reacción anticipadas (Esquema 14). Por ejemplo, los puntos de partida adecuados son fenilbromuros **C13** disponibles en el mercado, estando R_A en el alcance de las reivindicaciones según se define dentro de la fórmula (I). **C13** puede protegerse de O para proporcionar **C14**: los grupos protectores PG adecuados son, por ejemplo, metilo, bencilo o MOM. Las condiciones para la introducción varían dependiendo de la naturaleza del PG, pero normalmente, una base, tal como Cs_2CO_3, NaH, Na_2CO_3 o similares, en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMSO, THF o CH_3CN, o similar, así como un reactivo para el grupo protector, tal como MeI, cloruro o bromuro de bencilo, o MOM-Cl, a una temperatura que varía de -20º al punto de ebullición del disolvente se usan para esta transformación. Después puede introducirse un grupo ciano para proporcionar el arilnitrilo **C15**, usando condiciones bien conocidas en la técnica. $Zn(CN)_2$, en presencia de zinc, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) y $Pd_2(dba)_3$ en disolventes, como DMF a temperaturas que varían desde temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente o condiciones alternativas, tales como CuCN en DMF anhidra, a temperaturas elevadas de hasta el punto de ebullición de la DMF, son ejemplos para condiciones adecuadas para esta transformación.

EL grupo ciano puede hidrolizarse para proporcionar el ácido carboxílico libre **C16**; las condiciones adecuadas comprenden la presencia de NaOH acuoso o solución de KOH en disolventes, tales como EtOH o MeOH, o similar, a temperaturas que varían de 0 ºC al punto de ebullición del disolvente. Aunque el ácido carboxílico **C16** puede ser en sí mismo un intermedio útil para una elaboración adicional hacia R_B, puede ser preferible un grupo éster. Para obtener, por ejemplo, un éster metílico **C17**, **C16** puede tratarse con una base, tal como Cs_2CO_3, NaH o K_2CO_3, o similar, seguido de

MeI en un disolvente, tal como DMF, DMSO, THF o CH_2CN, o similar, a temperaturas que varían de 0 ºC al punto de ebullición del disolvente. Como alternativa, un tratamiento con un ácido fuerte (catalítico hasta cantidades estequiométricas) tal como H_2SO_4 o ácido p-toluenosulfónico en metanol en ebullición, con o sin una trampa de agua, puede conseguir la misma transformación en el éster **C17**.

Esquema 14:

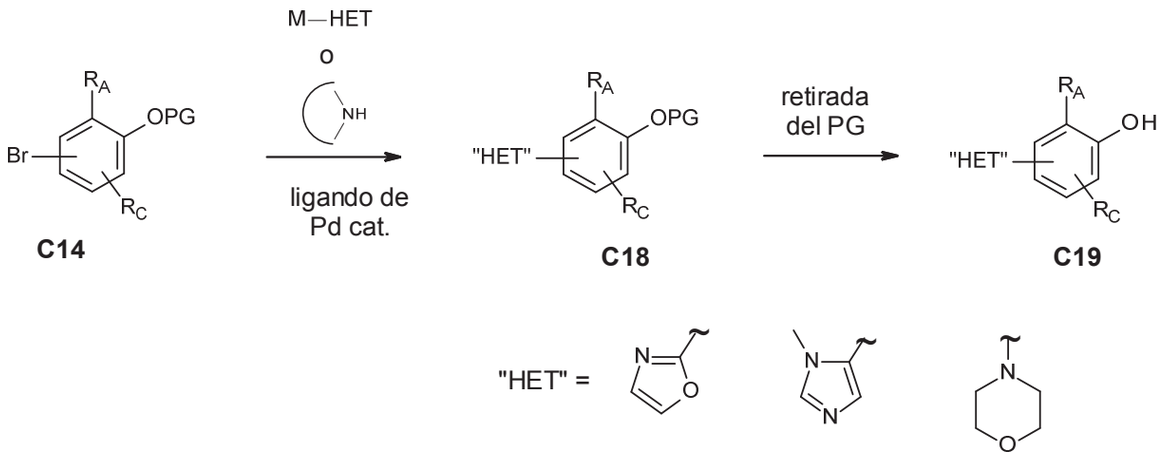


Introducción y elaboración de R_B basada en bromuros de fórmula C14

Una manera para elaborar R_B basada en arilbromuros **C14** es el uso de reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd, tales como reacciones de Suzuki, Stille o Buchwald, o similares. Las condiciones adecuadas para conseguir estas transformaciones se han revisado extensamente en la bibliografía. En el Esquema 15 se muestran tres opciones para obtener los intermedios **C18**, donde el bromuro **C14** se trata tanto con M-HET, que puede ser, por ejemplo, un estannano heterocíclico, tal como 2-tributilestannil oxazol (condiciones de Stille), como un borolano o boronato heterocíclico, tal como 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il-1*H*-imidazol (condiciones de Suzuki), o como alternativa para condiciones de Buchwald, con un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como morfolina. En términos de condiciones, las reacciones de Stille pueden realizarse usando, por ejemplo, catalizadores como complejos de $PdCl_2(dppf)_2$ DCM o similares, en disolventes, tales como dioxano o similar, mientras que las reacciones de tipo Suzuki pueden ser con complejos de $PdCl_2(dppf)_2$ DCM, en presencia de una base, tal como Na_2CO_3 o K_2CO_3, o similar, en disolventes, tales como DMF. Las reacciones de Buchwald pueden realizarse con catalizadores, tales como $Pd_2(dba)_3$ y un ligando adecuado como xantphos, en presencia de una base, tal como terc-butilato potásico, en disolventes, tales como tolueno anhidro. En todos los casos, las reacciones se realizan a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 150 ºC

(o superior, si se usan tubos cerrados herméticamente). La retirada de los grupos protectores PG de **C18** para obtener los fenoles **C19** puede realizarse como se ha descrito anteriormente para compuestos de fórmula **C8** o **C8A**.

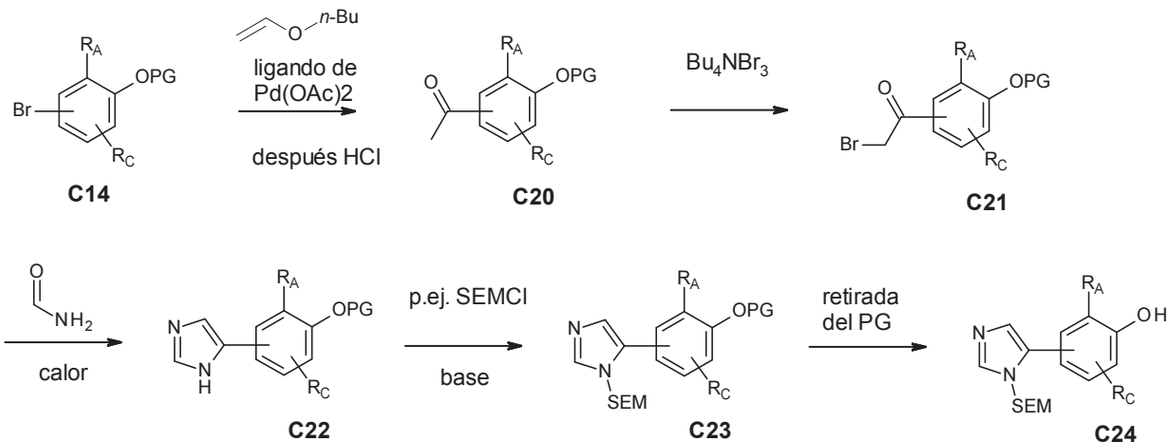
Esquema 15:



En algunos casos especiales donde el estannano heterocíclico deseado o las estructuras principales de boronato no son accesibles, puede ser necesaria una elaboración por etapas para introducir los heterociclos deseados partiendo del bromuro **C14**. Un ejemplo para tal enfoque por etapas se da en el Esquema 16. El tratamiento del bromuro **C14** en una reacción de tipo Heck con n-butil viniléter en presencia de un catalizador de Pd, tal como $Pd(OAc)_2$ o $PdCl_2$, o similar, y un ligando de bidentato, tal como bis(difenilfosfino)propano y una base, tal como K_2CO_3 o similar, en un disolvente como agua DMF, o mezclas de los mismos, a temperaturas que varían de temperatura ambiente hasta 200 ºC, seguido de tratamiento ácido usando ácidos minerales acuosos, tales como HCl o HBr, o similar, proporcionará el derivado de acetilo **C20**. Posteriormente, el tratamiento de **C20** con el propio bromuro o alternativamente con una fuente de bromo, tal como Bu_4NBr_3 en un disolvente, tal como THF, éter, dioxano o similar, proporcionará el intermedio de bromoacetilo **C21**. Este intermedio puede convertirse en el derivado de imidazol deseado **C22** mediante tratamiento con exceso de formamida, a temperaturas que varían de 100 – 200 ºC. En este caso, para ser capaces de realizar la etapa de acoplamiento mostrada en el Esquema 1, se necesita una protección adecuada del heterociclo de imidazol. Aunque puede contemplarse una diversidad de grupos protectores adecuados (véase: Green and Wuts., Protecting Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons), el Esquema 16 muestra el uso del grupo SEM, que puede introducirse en **C22** mediante tratamiento con SEMCl y una base adecuada, tal como NaH, KO^tBu, LDA o Cs_2CO_3, o similar, en THF, éter o DMF, o similar, a

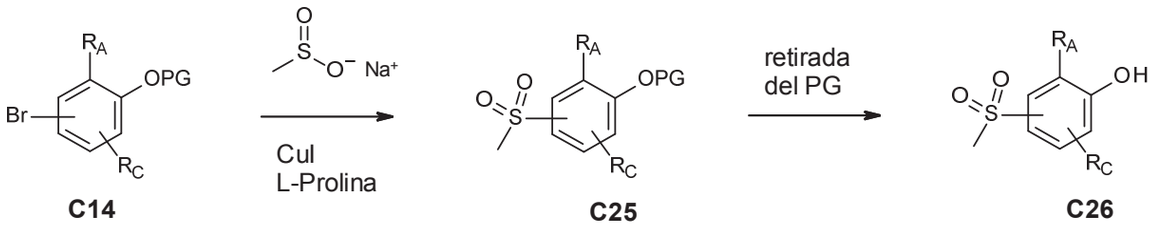
temperaturas que varían de -20 ºC al punto de ebullición del disolvente para proporcionar el imidazol protegido C23. La retirada de los grupos protectores PG de **C23** para obtener los fenoles **C24** para su uso en la reacción de acoplamiento con las estructuras principales de fórmula **A2** puede realizarse como se ha descrito anteriormente para compuestos de fórmula **C8** o **C8A**.

Esquema 16:



Una opción para la introducción de un resto sulfona R_B en bromuros **C14** se muestra en el Esquema 16. Para conseguir esta transformación, **C14** se trata por ejemplo con sulfonato sódico y en presencia de un complejo de cobre que se realiza a partir de yoduro de cobre y L-prolina en presencia de una base como hidróxido sódico o similar. La reacción de acoplamiento para proporcionar sulfonas de fórmula **C25** se realiza en disolventes, tales como DMSO o similar, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 130 ºC. La retirada del grupo protector PG de **C25** para obtener los fenoles **C26** puede realizarse como se ha descrito anteriormente para compuestos de fórmula **C8** o **C8A**.

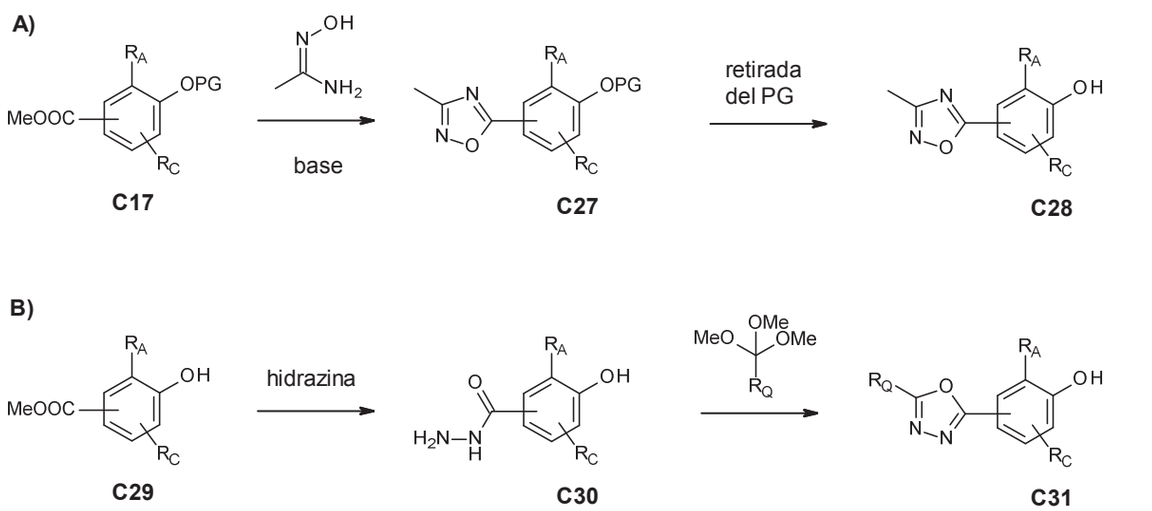
Esquema 17:



Introducción y elaboración de R_B basada en éster de ácido carboxílico de fórmula C17

Los ésteres de ácido carboxílico de fórmula **C17** son otros precursores posibles para la introducción y/o elaboración de R_B, si R_B es, por ejemplo, un determinado tipo de heterociclo. Un ejemplo de tal enfoque se muestra en el Esquema 18A. De acuerdo con esta estrategia, **C17** se trata con una base, tal como NaH, Cs_2CO_3, Na_2CO_3 o similar, seguido de N-hidroxiacetamidina, en un disolvente, tal como DMF, THF o similar, a temperaturas que varían de -20 ºC al punto de ebullición del disolvente. Este tratamiento proporcionará el 1,2,4-oxadiazol correspondiente **C27**, que puede desprotegerse para proporcionar el fenol **C28** en condiciones adecuadas que dependen de la naturaleza del PG como se ha descrito anteriormente para **C8** y **C8A**.

Esquema 18:



R_Q: p.ej. H, alquilo pequeño

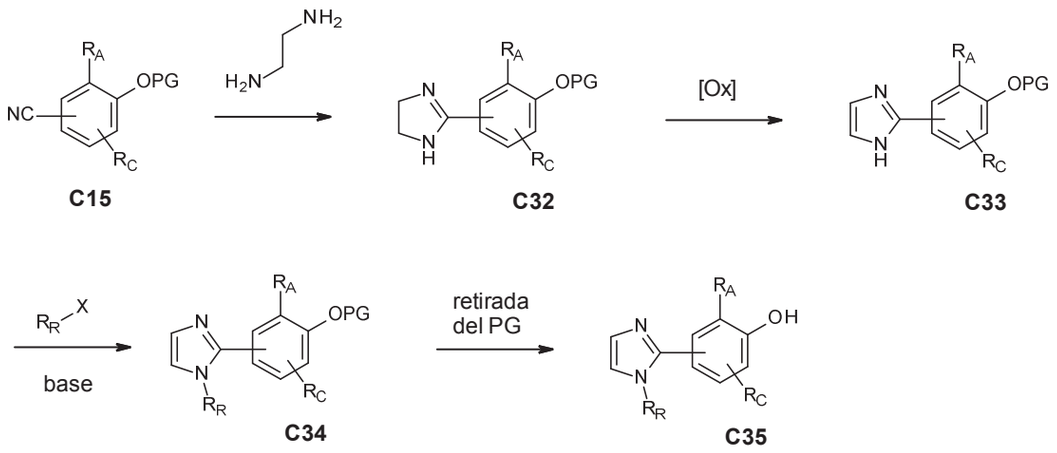
Una ruta alternativa para introducir sustituyentes heterocíclicos en materiales de partida de ariléster **C17** se indica en el Esquema 18B. En este caso particular, el grupo protector PG en el fenol ya se ha retirado anteriormente, por ejemplo en la etapa de **C17**, proporcionando el éster desprotegido **C29**. Este material puede

tratarse con hidrazina en un disolvente como metanol, etanol, DMSO o agua, o similar, a temperaturas hasta 100℃ para proporcionar la acilhidrazida **C30**. Para obtener los 1,3,4-oxadiazoles **C31** deseados, **C30** puede tratarse con un exceso de orto éster del ácido carboxílico (por ejemplo, ortoacetato de trimetilo para R_Q = Me) a temperaturas hasta 200 ºC. Es concebible usar otros ortoésteres de ácido carboxílico, que pueden dar como resultado compuestos de fórmula **C31** con sustituyentes heterocíclicos que portan un R_Q en lugar de metilo.

Introducción y elaboración de R_B basada en nitrilos de fórmula C15

Los aril nitrilos de fórmula **C32** son otros precursores posibles para la introducción y/o elaboración de R_B, si R_B es, por ejemplo, otro tipo de heterociclo, es decir, determinados derivados de imidazol. Un ejemplo de tal enfoque se muestra en el Esquema 19. De acuerdo con esta estrategia, el arilnitrilo **C15** se trata inicialmente con exceso de etilendiamina y P_2S_5 en un tubo cerrado herméticamente a temperaturas desde temperatura ambiente hasta 150 ºC para proporcionar el dihidroimidazol **C32**. **C32** puede oxidarse con un agente de oxidación adecuado [Ox] para proporcionar el derivado de imidazol **C33**. Son condiciones y agentes de oxidación adecuados, por ejemplo, diazetoxi-yodobenceno/K_2CO_3/DMSO, $KMnO_4/Al_2O_3/CH_3CN$, cloruro isocianúrico/DBU/CH_3CN. El nitrógeno del imidazol de **C32** puede después alquilarse con un agente de alquilación R_R-X, donde R_R es, por ejemplo, un grupo alquilo y X es un grupo saliente, tal como yodo o bromo o tosilato, en presencia de una base, tal como NaH, Cs_2CO_3 o Na_2CO_3, o similar, en un disolvente, tal como DMF, THF, CH_3CN o similar, a temperaturas de -20 ºC al punto de ebullición del disolvente, para proporcionar el intermedio N-alquilado **C34**. Como alternativa, R_R también puede ser un grupo protector, tal como SEM o MOM, o similar (ortogonal para el grupo protector PG de fenol) que después puede retirarse de nuevo para recrear el imidazol libre en una etapa adecuada. La retirada del grupo protector PG de **C34** para obtener los fenoles **C35** que van a usarse en la reacción de acoplamiento con los grupos de cabeza de fórmula **A2** puede realizarse como se ha descrito anteriormente para compuestos de fórmula **C8** o **C8A**.

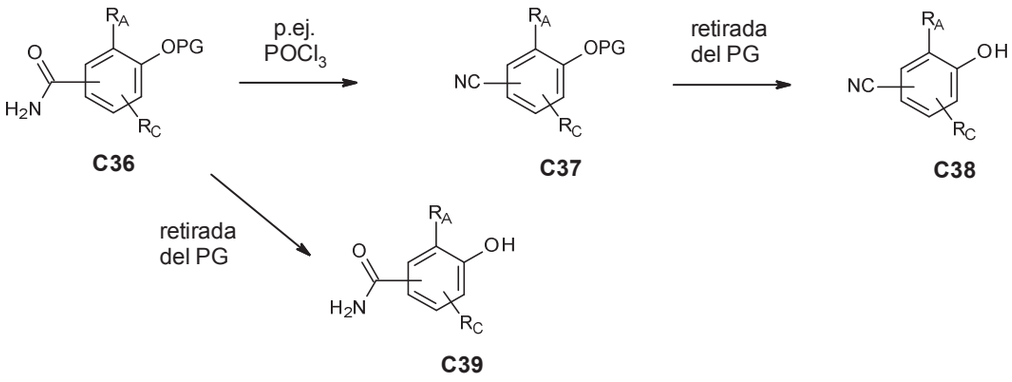
Esquema 19:



R_R: p.ej. H, alquilo C_1-C_6 o SEM

Aunque los enfoques indicados anteriormente muestras las rutas preferidas a muchos delos intermedios y ejemplos mostrados en esta invención, algunos compuestos específicos con patrones de sustitución especiales pueden prepararse mediante rutas alternativas, dependiendo de nuevo de los precursores que convenientemente estén disponibles o accesibles. Por ejemplo, las introducción de los grupos nitrilo puede realizarse no únicamente como se ha mostrado en el Esquema 14, sino que también pueden formarse nitrilos mediante deshidratación para amidas de ácido carboxílico (Esquema 20). Si el grupo protector se retira en la etapa de amida primaria, entonces los fenoles resultantes también pueden usarse como intermedios de fórmula **A1**.

Esquema 20:

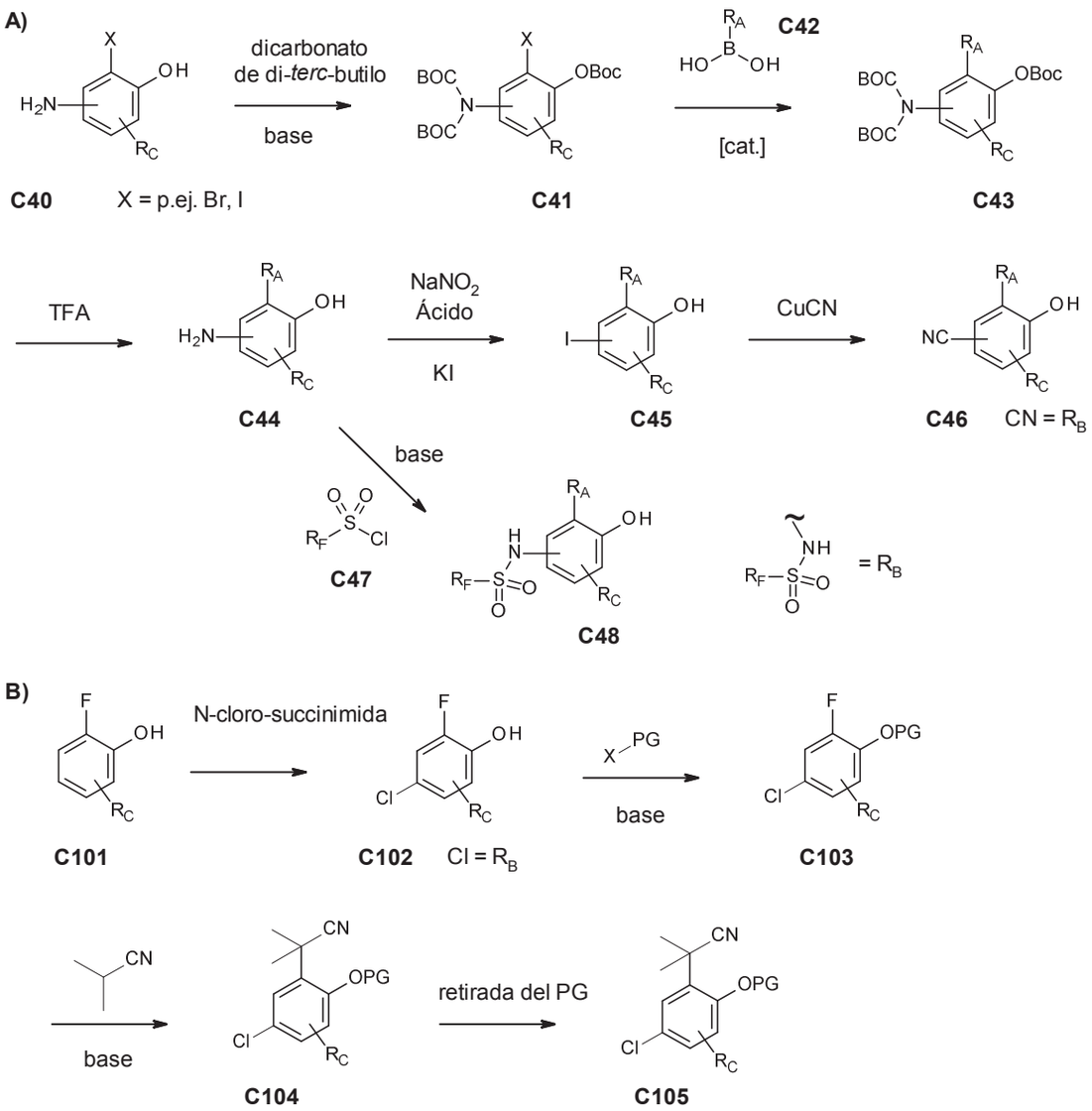


Introducción y elaboración de R_A y R_B

En algunos casos específicos y en particular si existe una necesidad de introducir y elaborar ambos R_A y R_B, hay que trabajar rutas más complejas que incluyen estrategias de grupo protector, además de las descritas anteriormente, para ser capaces de producir intermedios de fenol adecuados de la fórmula **A1**. Tal ruta hacia un intermedio se indica más adelante en el Esquema 21A.

Un material de partida adecuado es, por ejemplo, **C40** que contiene una aril-amina y un sustituyente X (X= por ejemplo Br, I) además de R_C y el grupo OH. C40 está protegido, por ejemplo con dicarbonato de di-terc-butilo, en presencia de una base, tal como NEt_3, base de Huenig, DMAP o piridina o similar, en un disolvente, tal como DCM, THF o éter o similar, a temperaturas de -20 ºC al punto de ebullición del disolvente, proporcionan el intermedio tris-Boc **C41**. R_A puede ahora introducirse, por ejemplo, usando un borolano o ácido borónico adecuado **C42** en presencia de un catalizador adecuado, tal como $Pd(OAc)_2$ o $PdCl_2$ o similar, en presencia de un ligando adecuado, tal como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o similar, en un disolvente, tal como DMF, agua o tolueno, o mezclas de los mismos, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 150 ºC para proporcionar los productos de acoplamiento **C43** que portan el sustituyente RA adecuado. Después, la retirada de los grupos protectores Boc es fácilmente posible usando tratamiento de ácido convencional, tal como, por ejemplo, TFA en DCM, HCl en dioxano, o similar, o HCl ac., a temperaturas adecuadas, para proporcionar el intermedio de amino-hidroxi **C44**. Un ejemplo de una elaboración adicional del grupo amino consiste en el tratamiento con nitrito sódico en agua, en presencia de un ácido, tal como H_2SO_4 o HCl, o similar, seguido de yoduro potásico, para proporcionar el yoduro **C45**. Después, es posible introducir, por ejemplo, un grupo ciano mediante tratamiento de **C45** con CuCN en un disolvente, tal como DMF o DMSO, o similar, a temperaturas desde temperatura ambiente a 150 ºC para proporcionar el nitrilo **C46** con R_B=CN.
Como alternativa, el grupo amino del intermedio C44 puede modificarse de un modo diferente, por ejemplo, mediante acilación como se muestra en el Esquema 21 por sulfonilación. Para sulfonilación, **C44** se trata con el cloruro de sulfonilo adecuado **C47** (R_F es, por ejemplo, un alquilo pequeño) en presencia de una base, tal como piridina, DMAP, NEt_3 o base de Hunig, en un disolvente, tal como DMF, DCM, o THF a temperaturas que varían de -20 ºC al punto de ebullición del disolvente, seguido de tratamiento con NAOH, KOH o LiOH en agua, para proporcionar la sulfonamida **C48** con R_B=$NHSO_2R_F$.

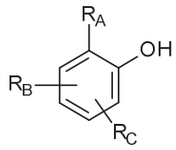
Esquema 21:



Otra opción para introducir R_A y R_B se muestra en el Esquema 21B. En este caso particular, el fenol **C101** puede clorarse, por ejemplo, en posición para con respecto al grupo hidroxilo, con un agente de cloración, tal como N-cloro-succinimida, en presencia de un ácido fuerte, tal como ácido tríflico o similar, en un disolvente ácido, tal como ácido acético o ácido fórmico, o similar, a temperaturas que varían de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. Un experto en la materia sabrá que el sitio de cloración puede depender de los otros sustituyentes presentes en el anillo arilo de **C101**. Generalmente, se requerirá proteger el grupo hidroxilo libre del producto **C102** para una elaboración adicional, proporcionando el intermedio **C103**. Los grupos protectores PG adecuados, como bencilo o MOM o SEM, o similares, así como las condiciones para la introducción se han descrito anteriormente. La introducción de R_A, que corresponde a un grupo 2-metil-propionitril-2-ilo en este caso, puede conseguirse, por ejemplo, mediante tratamiento de **C103** con isobutironitrilo en presencia de una base fuerte no nucleófila, tal como KHMDS o NaHMDS en un disolvente, tal como tolueno o benceno, o similar, en un

tubo cerrado herméticamente, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 160 ºC para proporcionar el intermedio **C104** con el patrón de sustitución deseado. Las condiciones para la retirada del grupo protector PG de **C104** para obtener el fenol **C105** que va a usarse en la reacción de acoplamiento con grupos de cabeza de fórmula **A2** dependerá de la naturaleza del PG y puede realizarse como se ha descrito anteriormente para compuestos de fórmula **C8** o **C8A**.

Introducción y elaboración de sustituyente orto R_A para fenoles C49 con R_A= arilo sustituido



C49

R_A= heteroarilo o arilo sustituido

Las secuencias generales representadas en los Esquemas 22 – 29 pueden ser de una longitud considerable y un experto en la técnica sabrá que la secuencia de las etapas de reacciones como se representan en los Esquemas 22 a 29 puede variarse dependiendo de la reactividad y naturaleza de los intermedios. De un modo similar a lo que se ha descrito anteriormente, si uno de los materiales de partida o intermedios contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, grupos protectores adecuados (como se describe, por ejemplo en “Protective Groups in Organic Chemistry” por T. W. Greene y P. G. M. Wutts, 5ª Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.) pueden introducirse antes de la etapa crítica aplicando métodos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior de la síntesis usando métodos estándar descritos en la bibliografía.

La síntesis de los intermedios de fenol **C49** en los que R_A significa un sustituyente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido puede completarse, por ejemplo, como se indica en el Esquema 22 a partir de los intermedios **C6**, que están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describe bajo el Esquema 13. La reacción de **C6** con ácidos borónicos (sustituidos) R_A-$B(OH)_2$ o ésteres borónicos R_A-$B(OR')_2$ (por ejemplo, éster de pinacol o trimetilenglicol, disponible en el mercado o preparado usando procedimiento de la bibliografía como se describe, por ejemplo, en “Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine” por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York) usando un catalizador adecuado (por ejemplo, aducto de dicloro[1,1`-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) diclorometano, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano,

dimetoxietano, agua, tolueno, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos)y una base adecuada (por ejemplo, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, fluoruro potásico, carbonato potásico o trietilamina) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes produce los intermedios **C50** (etapa a). Las reacciones de Suzuki de este tipo se describen ampliamente en la bibliografía (por ejemplo, A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422; A. Suzuki, N. Miyaura, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168; V. Polshettiwar et al., *Chem. Sus. Chem.* **2010**, 3, 502-522) y son bien conocidas para los expertos en la materia. Como alternativa, pueden usarse trifluoroboratos de arilo o heteroarilo R_ABF_3K en la reacción de acoplamiento cruzado, aplicando un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0), acetato de paladio (II) o aducto de dicloro[1,1`-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio o fosfato potásico, en disolventes, tales como tolueno, THF, dioxano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

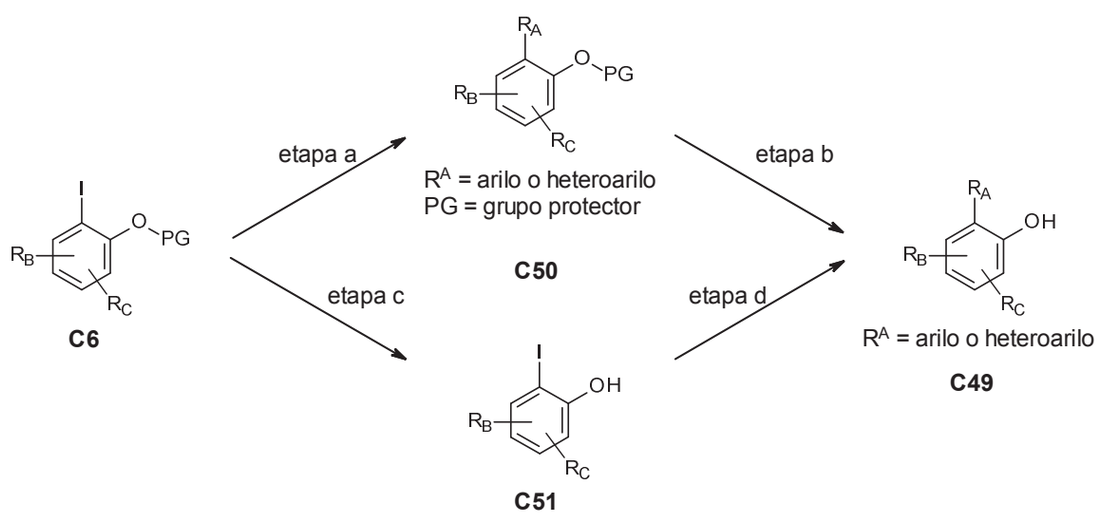
Los intermedios **C50** también pueden sintetizarse a partir de **C6** con reactivos de aril o heteroaril estaño (sustituido) R_A-SnR_3 (R = por ejemplo Me o n-Bu; tanto disponible en el mercado como preparado de acuerdo con procedimientos bibliográficos) en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bencilbis(trifenilfosfina)-paladio(II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o aducto de dicloro[1,1`-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) diclorometano) en un disolvente adecuado, tal como THF, dioxano, DMF (N,N-dimetilformamida) o HMPA (hexametilfosforamida) o mezclas de los mismos) a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes, opcionalmente en presencia cloruro de litio. Los acoplamientos de Stille de este tipo se describen ampliamente en la bibliografía (por ejemplo, J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524; V. Farina et al., *J. Org. React.* **1998**, *50*, 1-652; T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, *9*, 803-815) y son bien conocidos para los expertos en la materia (etapa a).

Como alternativa, los intermedios **C50** pueden sintetizarse a partir de la reacción de los intermedios **C6** con haluros de aril o heteroaril zinc (sustituidos) R_A-ZnX (X = Cl, Br o I) (tanto disponible en el mercado o sintetizado por métodos descritos en la bibliografía) usando un catalizador de níquel (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0)) o de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0)) en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo THF o DMA, en un

intervalo de temperatura de temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los acoplamientos de Negishi de este tipo se describen ampliamente en la bibliografía (por ejemplo, “Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction”, Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99; “Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions”, Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley–VCH: Weinheim, Alemania, 1998, 1-47; E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577-9648; G. Organ, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4343-4354) y son bien conocidos para los expertos en la materia (etapa a). La retirada del grupo protector PG en los intermedios **C50** por métodos conocidos para los expertos en la materia y como se describen por ejemplo, en “Protective Groups in Organic Chemistry” por T. W. Greene y P. G. M. Wutts, 5ª Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y. (por ejemplo, un grupo bencilo por hidrogenación usando un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de los mismos; un grupo metilo por reacción con tribromuro de boro en un disolvente adecuado, tal como diclorometano), produce los intermedios **C49** (etapa b), que son un subconjunto de las estructuras principales de fenol deseadas de fórmula **A1**.

Los intermedios **C51** también pueden prepararse a partir de los intermedios **C6** retirando en primer lugar el grupo protector PG de los intermedios **C6**, usando las condiciones descritas anteriormente (etapa c) y convirtiendo los intermedios resultantes **C51** en los intermedios **C49** aplicando, por ejemplo reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki, Stille o Negishi como se ha descrito anteriormente (etapa d).

Esquema 22:



Si las estructuras principales (es decir, los ácidos arilo o heteroaril borónicos sustituidos R_A-$B(OH)_2$ o éteres borónicos, reactivos de aril o heteroaril estaño R_A-SnR_3, o haluros de aril o heteroaril zinc (sustituidos) R_A-ZnX) para la preparación de los intermedios **C49** a partir de los intermedios **C6** no están disponibles en el mercado o son inestables en las condiciones de reacción aplicadas, los intermedios **C49** pueden prepararse alternativamente de acuerdo con los procedimientos que se describen más adelante.

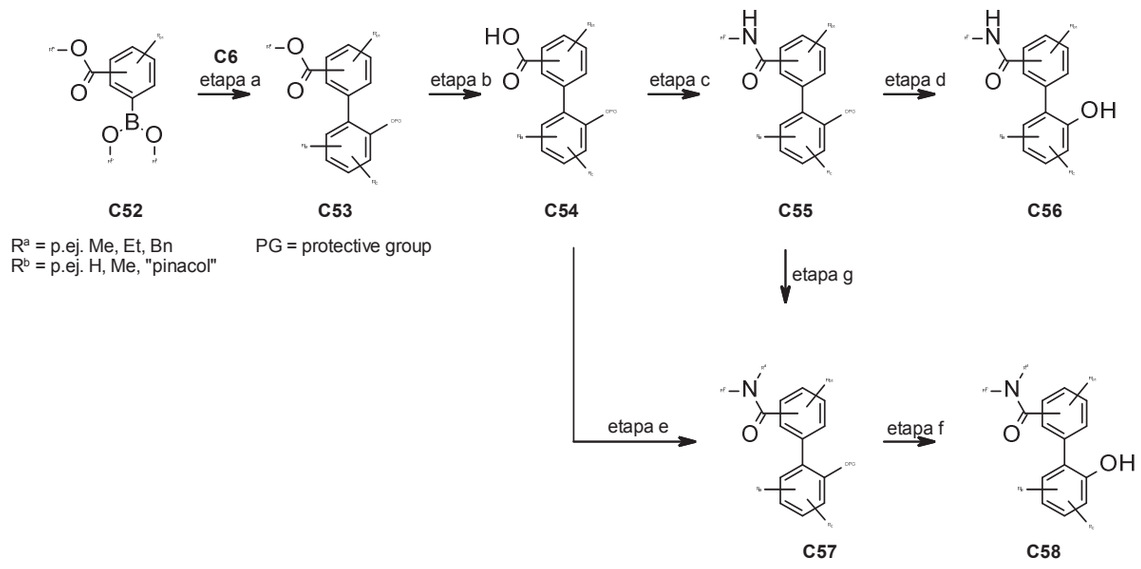
Por ejemplo, los intermedios **C56** y **C58** en los que R_A significa un anillo fenilo adecuadamente sustituido con R_{G1} (véanse la reivindicaciones) y sustituido con una funcionalidad de amida secundaria o terciaria pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 23. Las reacciones de acoplamiento cruzado entre ácidos borónicos o ésteres aril borónicos **C52** sustituidos con un grupo carboxilo o éster y con R_{G1} que corresponde a un sustituyente de acuerdo con las reivindicaciones, tanto disponible en el mercado o que puede sintetizarse por métodos conocidos para los expertos en la materia, con el intermedio **C6** en las condiciones de reacción descritas bajo el Esquema 22, etapa a, producen los intermedios de biarilo **C53** (etapa a). La escisión de la funcionalidad de éster de ácido carboxílico en los intermedios **C53** en condiciones básicas (por ejemplo, metil o etil ésteres con hidróxido de litio o sodio en disolventes polares, tales como metanol, H_2O o THF, mezclas de dichos disolventes) o neutras (por ejemplo, un grupo bencilo Bn por hidrogenación usando un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono en un disolvente adecuado, tal como MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de los mismos) proporciona los intermedios **C54** (etapa b). Los ésteres adicionales incluyen, pero sin limitación, por ejemplo alil ésteres que pueden escindirse por métodos conocidos para los expertos en la materia y que se describen, por ejemplo, en “Protective Groups in Organic Chemistry” por T. W. Greene y P. G. M. Wutts, 5ª Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y., aplicando una estrategia de grupo protector ortogonal que permitirá la retirada del grupo protector de éster sin afectar a los otros grupos protectores, tales como el grupo protector de fenol PG. La reacción de los intermedios **C54** con aminas del tipo R^c-NH_2 proporciona los intermedios **C55** (etapa c). Los acoplamientos de amida de este tipo se describen ampliamente en la bibliografía y pueden completarse mediante el uso de reactivos de acoplamiento, tales como, por ejemplo, CDI, DCC, HATU, HBTU, HOBT, TBTU o reactivo de Mukaiyama en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, DMA, DCM o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, NEt_3, DIPEA (base de Huenig) o DMAP). Como alternativa, en un procedimiento de dos etapas, la funcionalidad de ácido carboxílico en los intermedios **C54** puede convertirse en su cloruro de ácido mediante tratamiento con,

por ejemplo cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como DCM. La reacción del cloruro de ácido con R^c-NH_2 en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF y una base, por ejemplo NEt_3, base de Huenig, piridina, DMAP o bis(trimetilsilil)amida de litio a temperaturas que varían de 0 ºC a la temperatura de reflujo del disolvente o mezclas de disolventes produce los intermedios **C55** (etapa c). La retirara del grupo protector PG de **C55** aplicando los métodos descritos anteriormente proporciona los intermedios **C56** (etapa d).

Los intermedios **C58** pueden prepararse del mismo modo a partir de los intermedios **C54** mediante acoplamiento con aminas secundarias del tipo R^cR^dNH, aplicando las condiciones de reacción descritas anteriormente para dar la amida terciaria **C57** (etapa e). La retirada posterior del grupo protector PG aplicando las condiciones de reacción indicadas anteriormente proporciona los intermedios **C58** (etapa f).

Los intermedios **C57** pueden prepararse como alternativa, mediante alquilación de los intermedios **C55** con compuestos R^d-LG, en los que LG significa un grupo saliente adecuado, tal como bromo (u otro grupo saliente, tal como cloro, yodo u OSO_2alquilo, OSO_2fluoroalquilo, OSO_2arilo) usando una base adecuada y un disolvente, tal como hidruro sódico en tetrahidrofurano para proporcionar los intermedios **C57** (etapa g). Los sustituyentes de amida R^c, R^d usados en el Esquema 23 se definen mediante el subconjunto adecuado de sustituyentes de R_G como se define en las reivindicaciones.

Esquema 23:

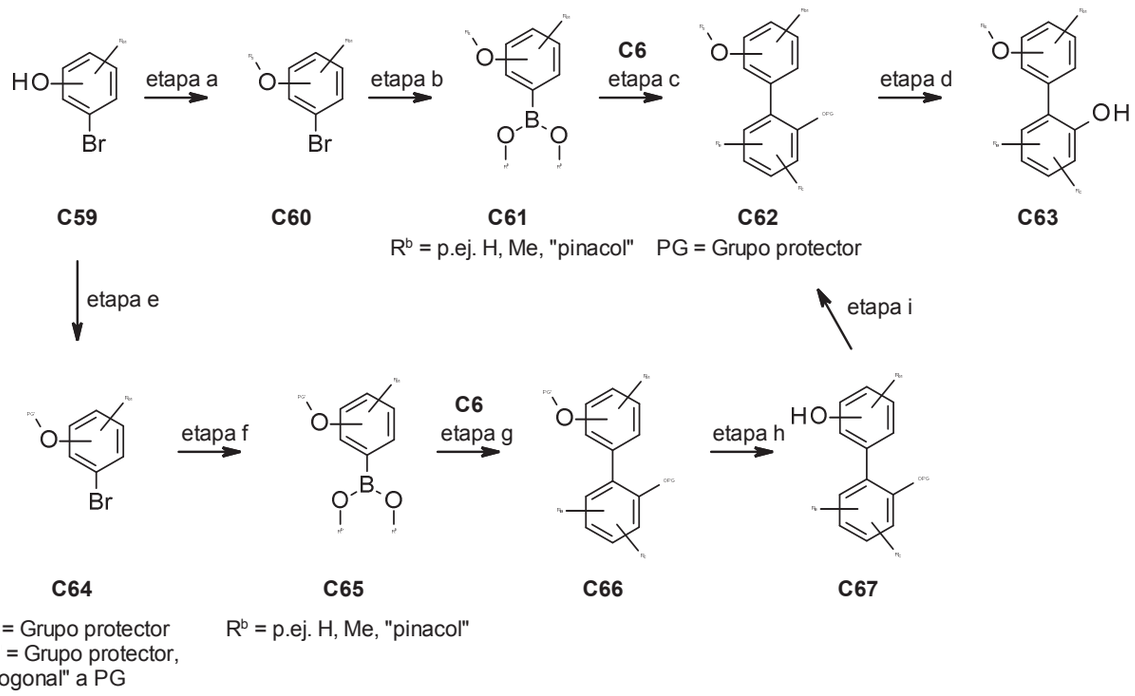


Los Intermedios **C63** en los que R_A significa un anillo fenilo adecuadamente sustituido con R_{G1} y sustituido con un sustituyente alcoxi, haloalcoxi, arilalcoxi o heteroarilalquiloxi pueden sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 24. La alquilación de los bromo-fenoles **C59**, opcionalmente sustituidos con R_{G1} según se define por el alcance de las reivindicaciones, que están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos conocidos para los expertos en la materia, con compuestos del tipo R_SLG en los que R_S se define por un subconjuto del alcance de R_G en las reivindicaciones y LG significa un grupo saliente adecuado, tal como (u otro grupo saliente, tal como cloro, yodo u OSO_2alquilo, OSO_2fluoroalquilo, OSO_2aril) usando una base adecuada y un disolvente, tal como carbonato potásico en acetona o hidruro sódico en tetrahidrofurano produce los intermedios **C60** (etapa a). Los Intermedios **C60** pueden convertirse en los ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico **C61** correspondientes, usando procedimientos bibliográficos como se describe, por ejemplo, en “Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine” por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York, por ejemplo usando 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano (NR CAS 73183-34-3) en presencia de una base adecuada, catalizador y sistema de disolventes, tal como acetato potásico, [1,1`-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejo con diclorometano en 1,4-dioxano a temperaturas que varían de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes (etapa b). Las condiciones adecuadas para reacción de acoplamiento cruzado de intermedios **C61** con el intermedio **C6** (etapa c) se han descrito anteriormente. La retirada del grupo protector PG en los intermedios **C62** aplicando procedimientos bibliográficos o las condiciones de reacción indicada anteriormente proporciona los intermedios **C63** (etapa d).

Los intermedios **C62** puede alternativamente prepararse a partir de los intermedios **C67** aplicando una estrategia de grupo protector ortogonal (retirada de un grupo protector, en cualquier orden, usando reactivos y condiciones que no afectan a otros grupos protectores en el compuesto diana). El grupo hidroxi en los bromo-fenoles **C59** opcionalmente sustituidos puede protegerse por métodos conocidos para los expertos en la materia y como se describe, por ejemplo, en “Protective Groups in Organic Chemistry” por T. W. Greene y P. G. M. Wutts, 5ª Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y. (por ejemplo, un grupo metoximetilo (MOM), haciendo reaccionar los bromo-fenoles opcionalmente sustituidos con cloruro de metoximetilo en presencia de una base, en un disolvente adecuado, tal como NaH en THF a temperaturas que varían de 0 ºC al punto de ebullición del disolvente) para dar los intermedios **C64**

(etapa e). Los intermedios **C64** a su vez pueden convertirse en los intermedios **C116** (etapa f) como se ha indicado anteriormente en la etapa b. El acoplamiento cruzado posterior de los intermedios **C65** con los intermedios **C6** (etapa g) aplicando las condiciones de reacción descritas anteriormente para la etapa c proporciona el intermedio **C66**. La retirada selectiva del grupo protector PG' en los intermedios **C66** en el sustituyente fenilo opcionalmente sustituido R_A produce los intermedios **C67** (etapa h). Los intermedios **C67** a su vez pueden transformarse en los intermedios **C62** a través de alquilación con compuestos del tipo R_S-LG en los que R_S se define por un subconjunto del alcance de R_G en las reivindicaciones y LG significa un grupo saliente adecuado, tal como bromo (u otro grupo saliente, tal como cloro, yodo u OSO_2alquilo, OSO_2fluoroalquilo, OSO_2arilo) y usando las condiciones descritas anteriormente produce los intermedios **C113** (etapa i).

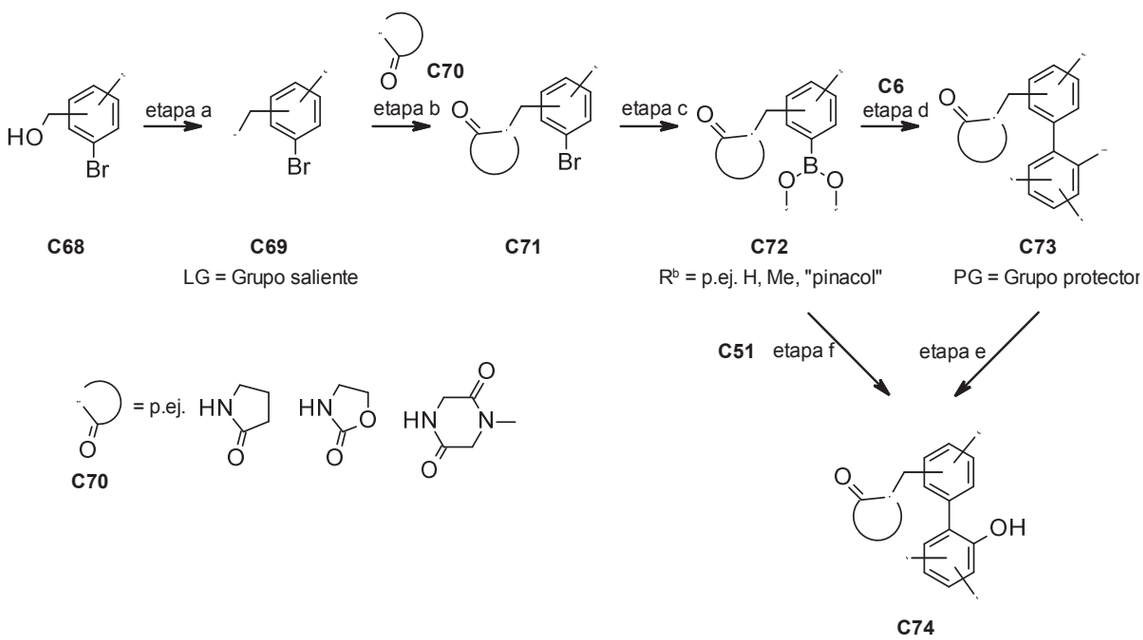
Esquema 24:



Los intermedios **C74** en los que R_A significa un anillo fenilo adecuadamente sustituido con R_{G1} y conectados mediante un engarce de metileno (CH_2) a un uretano cíclico o lactama N-engarzada pueden sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 25. La función de alcohol bencílico en el material de partida **C68**, que está disponible en el mercado o puede prepararse fácilmente de acuerdo con procedimientos bibliográficos, puede convertirse en un grupo saliente adecuado LG, tal como bromo (por ejemplo, haciendo reaccionar los intermedios **C119** con tetrabromometano, en presencia de trifenilfosfina en THF como disolvente) u otro grupo saliente, tal como cloro, yodo u OSO_2alquilo, OSO_2fluoroalquilo, OSO_2arilo,

para dar los intermedios **C69** (etapa a). La reacción de los intermedios **C69** con lactamas o uretanos cíclicos **C68** en presencia de una base adecuada y un sistema de disolventes, tales como hidruro sódico en DMF proporciona los intermedios **C71** (etapa b). Los intermedios **C71** pueden convertirse en sus ácidos borónicos o ésteres borónicos **C72** correspondientes, usando procedimientos bibliográficos como se describe, por ejemplo, en "Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine" por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York, por ejemplo usando 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano (NR CAS 73183-34-3) en presencia de una base adecuada, catalizador y sistema de disolventes, tal como acetato potásico, [1,1`-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) complejo con diclorometano en 1,4-dioxano, a temperaturas que varían de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes (etapa c). La reacción de acoplamiento cruzado de los intermedios **C72** con el intermedio **C6** en las condiciones de reacción descritas anteriormente produce los intermedios de **C73** (etapa d). La retirada del grupo protector PG en los intermedios **C73** aplicando procedimientos bibliográficos o las condiciones de reacción indicada anteriormente proporciona los intermedios **C74** (etapa e). Los intermedios **C74** también pueden prepararse a partir de reacciones de acoplamiento cruzado de los intermedios **C72** con la estructura principal **C51** aplicando los métodos descritos anteriormente (etapa f).

Esquema 25:



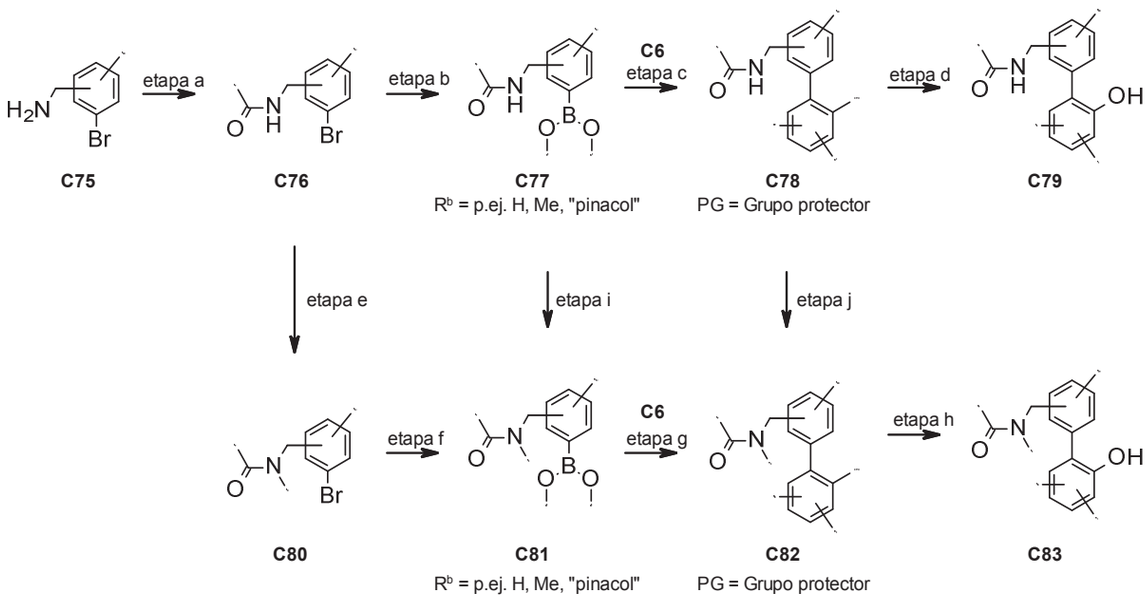
Los intermedios **C79** y **C83** en los que R_A significa un anillo fenilo adecuadamente sustituido con R_{G1} y que está conectado mediante un engarce de metileno (CH_2) a

un grupo de amida del ácido carboxílico secundaria o terciaria N-engarzada pueden sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 26. La acilación del grupo amina en las aminas bencílicas **C75** que están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente de acuerdo con procedimientos bibliográficos, con ácidos carboxílicos del tipo R_T-COOH proporciona los intermedios **C76** (etapa a). Los acoplamientos de amida de este tipo se describen ampliamente en la bibliografía y pueden completarse mediante el uso de muchos reactivos de acoplamiento diferentes, tales como, por ejemplo, CDI, DCC, HATU, HBTU, HOBT, TBTU o reactivo de Mukaiyama en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, DMA, DCM o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, NEt_3, DIPEA (base de Huenig) o DMAP). Como alternativa, los ácidos carboxílicos R_T-COOH pueden convertirse en sus cloruros de ácido, antes de la reacción de acoplamiento, mediante tratamiento con, por ejemplo cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como DCM. La reacción del cloruro de ácido con los intermedios **C75** en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF y una base, por ejemplo NEt_3, base de Huenig, piridina, DMAP o bis(trimetilsilil)amida de litio a temperaturas que varían de 0 ºC a la temperatura de reflujo del disolvente o mezclas de disolventes produce los compuestos **C76** (etapa a). Los intermedios **C76** pueden convertirse en sus ácidos borónicos o intermedios de éster borónico **C77** usando procedimientos bibliográficos, como se describe, por ejemplo, en “Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine” por Dennis G. Hall (ed.) 1ª Ed., 2005, John Wiley & Sons, Nueva York, y aplicando los métodos descritos anteriormente (etapa b). El acoplamiento cruzado de los intermedios **C77** con los intermedios **C6** usando las condiciones de reacción descritas anteriormente produce los intermedios **C78** (etapa c). La retirada del grupo protector PG en los intermedios **C78** se realiza aplicando procedimientos bibliográficos o las condiciones de reacción descritas anteriormente para dar los intermedios **C79** (etapa d).

Los Intermedios **C83** en los que R_A significa un anillo fenilo que está conectado mediante un engarce de metileno (CH_2) a un grupo de amida terciaria N-engarzada pueden prepararse a partir de los intermedios **C76**, por ejemplo, por N-alquilación de los intermedios **C76** con compuestos del tipo R_U-LG en los que LG significa un grupo saliente adecuado, tal como bromo (u otro grupo saliente, tal como cloro, yodo u OSO_2alquilo, OSO_2fluoroalquilo, OSO_2arilo) usando una base adecuada y un disolvente, tal como hidruro sódico en tetrahidrofurano para proporcionar los intermedios **C80** (etapa e). En analogía a la descripción anterior para **C76**, **C77**, **C78** y **C79**, los intermedios **C80** pueden convertirse en los intermedios **C81** (etapa f), **C82** (etapa g) y finalmente **C83** (etapa h) aplicando los métodos descritos anteriormente.

Los intermedios **C81** pueden alternativamente prepararse también mediante alquilación de los intermedios **C77** con compuestos del tipo R_U-LG y aplicando las condiciones descritas en la etapa e anterior (etapa i). Los intermedios **C82** pueden prepararse también mediante alquilación de los intermedios **C78** con compuestos del tipo R_U-LG y aplicando las condiciones descritas en la etapa e anterior (etapa j). Tanto R_T como R_U usados en el Esquema 26 se definen por el subconjunto adecuado de sustituyentes del alcance de R_G como se indica en las reivindicaciones.

Esquema 26:



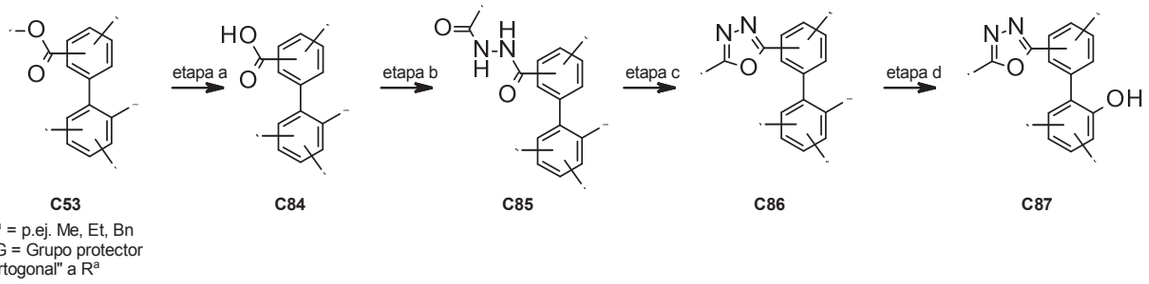
Los intermedios **C49** en los que R_A significa un anillo arilo que está sustituido adicionalmente con un anillo heteroarilo y para el que los ácidos borónicos adecuados R_A-$B(OH)_2$ o ésteres borónicos R_A-$B(OR')_2$, reactivos de estaño R_A-SnR_3 o haluros de zinc R_A-ZnX para la introducción de sustituyentes R_A en los intermedios **CC6** o **C51** no están disponibles o son inestables en las condiciones de reacción que deben aplicarse, los intermedios **C49** pueden sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con los Esquemas 27 a 29 y por métodos descritos en la bibliografía. Los expertos en la materia sabrán que esta metodología también es aplicable a una diversidad de otros sistemas de heteroarilo.

Por ejemplo, los intermedios **C87** en los que R_A significa un anillo fenilo adecuadamente sustituido con R_{G1} y sustituido con un anillo [1.3.4]oxadiazol-2-ilo, en los que R_V es, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, trifluorometilo, bencilo o fenilo, o similar, pueden prepararse a partir de los intermedios **C53** (véase Esquema 23 para su preparación) de acuerdo con el Esquema 27. La escisión selectiva de la

funcionalidad de éster de ácido carboxílico en los intermedios **C53** (por ejemplo, metil o etil ésteres con hidróxido de litio o sodio en disolventes polares, tales como metanol, H_2O o THF o mezclas de dichos disolventes; ésteres adicionales incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, bencil o alil ésteres que pueden escindirse por métodos conocidos para los expertos en la materia y que se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T. W. Greene y P. G. M. Wutts, 5ª Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.) y en los que R^a se selecciona de tal modo que el grupo protector de hidroxilo PG no se ve afectado en las condiciones de reacción aplicadas para la escisión de R^a ("estrategia de grupo protector ortogonal") produce los intermedios **C84** (etapa a). La reacción de los intermedios **C84** con acil hidrazinas del tipo R_V-C(O)$NHNH_2$ proporciona los intermedios **C85** (etapa b). Los acoplamientos de amida de este tipo se describen ampliamente en la bibliografía y pueden completarse mediante el uso de reactivos de acoplamiento, tales como, por ejemplo, CDI, DCC, HATU, HBTU, HOBT, TBTU o reactivo de Mukaiyama en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, DMA, DCM o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, NEt_3, DIPEA (base de Huenig) o DMAP). Como alternativa, la funcionalidad de ácido carboxílico en los intermedios **C84** puede convertirse en su cloruro de ácido mediante tratamiento con, por ejemplo cloruro de tionilo, puro u opcionalmente en un disolvente, tal como DCM. La reacción del cloruro de ácido con acil hidrazinas del tipo R_V-C(O)$NHNH_2$ en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF, y una base, por ejemplo NEt_3, base de Huenig, piridina, DMAP o bis(trimetilsilil)amida de litio a temperaturas que varían de 0 ºC a la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolventes, proporciona los intermedios de 1,2-diacil hidrazida **C85** (etapa b). La ciclación del grupo diacil hidrazida en los intermedios **C135** usando un agente de ciclodeshidratación adecuado, tal como $POCl_3$, $SOCl_2$, reactivo de Burgess o tetrafluoroborato de dietilaminodifluorosulfinio (XtalFluor-E®) tanto puro, como usando un disolvente adecuado, tal como diclorometano, opcionalmente en presencia de un ácido, tal como ácido acético a temperaturas que varían de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes, produce los intermedios de 1,3,4-oxadiazol **C86** (etapa c). La síntesis de este tipo de 1,3,4-oxadiazoles es bien conocida en la técnica y también se describe en la bibliografía, por ejemplo, M.-F. Pouliot *et al.*, *Org. Biom. Chem*. **2012**, *10*(5), 988. La retirada del grupo protector PG de **C86** para proporcionar **C87** se realiza por métodos conocidos para los expertos en la materia y como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T. W. Greene y P. G. M. Wutts, 5ª Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y. (por ejemplo, un grupo bencilo por hidrogenación usando un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como

MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de los mismos; un grupo metilo por reacción con tribromuro de boro en un disolvente adecuado, tal como diclorometano) (etapa d).

Esquema 27:



C53 **C84** **C85** **C86** **C87**

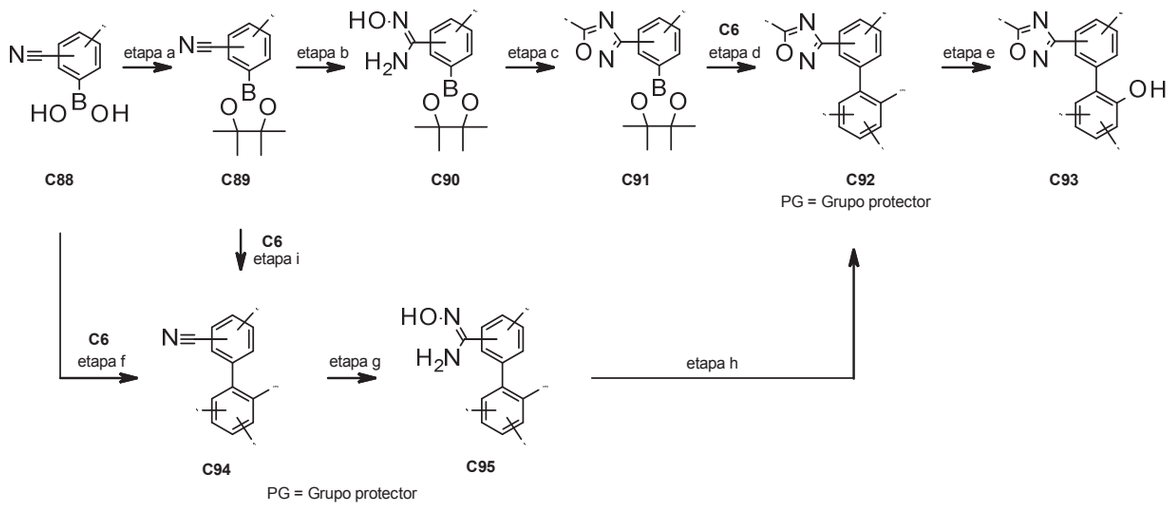
R^a = p.ej. Me, Et, Bn
PG = Grupo protector "ortogonal" a R^a

Los intermedios **C93** en los que R_A significa un anillo fenilo adecuadamente sustituido con R_{G1} y sustituido con un anillo [1.2.4]oxadiazol-5-ilo en el que R_W es, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, trifluorometilo, bencilo o fenilo, o similar, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 28, por ejemplo a partir de los intermedios **C88**. Las síntesis de [1.2.4]oxadiazoles se describen ampliamente en la bibliografía, por ejemplo, en R. O. Bora *et al.*, Mini-Reviews Med. Chem. **2013**, *13* o K. Hemming, *Sci. Synthesis* **2004**, *13*, 127. Los intermedios de nitrilo **C88**, que están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica, pueden convertirse en sus ésteres borónicos, tales como ésteres de pinacol **C89** mediante procedimientos bibliográficos, por ejemplo, mediante reacción de los intermedios **C88** con pinacol en un disolvente adecuado, tal como THF (etapa a). La funcionalidad ciano en los intermedios **C89** puede transformarse en un grupo amidoxima por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante reacción con hidroxilamina (opcionalmente en forma de su sal clorhidrato), en un disolvente adecuado, tal como EtOH en presencia de una base como, por ejemplo, base de Huenig para dar los intermedios **C90** (etapa b). La ciclación de la funcionalidad amidoxima en los intermedios **C90** con un derivado de ácido carboxílico activado, que porta el sustituyente R_W, tal como el anhídrido de ácido correspondiente, cloruro de ácido, éster de ácido u orto éster, a temperaturas que varían de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, produce los intermedios **C91**, que se obtienen habitualmente sin aislamiento del intermedio de amidoxima O-acilado que se forma intermitentemente (etapa c). Los intermedios **C91** pueden hacerse reaccionar con los intermedios **C6** en reacciones de acoplamiento cruzado, usando las condiciones descritas en el Esquema 22, etapa a, para proporcionar los intermedios **C92** (etapa d). La retirada del grupo protector en los intermedios **C92** por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, como se describe, por

ejemplo, en “Protective Groups in Organic Chemistry” por T. W. Greene y P. G. M. Wutts, 5ª Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y. y como se ha descrito anteriormente, proporciona los intermedios de fenol deseados **C93** (etapa e).

Como alternativa, los intermedios **C92** pueden prepararse a partir de los intermedios **C88** realizando reacciones de acoplamiento cruzado con el intermedio **C6** como primera etapa de la secuencia, como se describe bajo el Esquema 22, etapa a, para dar los intermedios **C94** (etapa f), después, la conversión del grupo ciano en una funcionalidad amidoxima, usando los métodos descritos anteriormente para proporcionar **C95** (etapa g) y después la ciclación de **C95** con un ácido carboxílico adecuado que porta el sustituyente R_W en las condiciones indicadas anteriormente para dar los intermedios **C92** (etapa h). Los intermedios **C94** también pueden prepararse a partir de los intermedios **C89** mediante reacción de acoplamiento cruzado con los intermedios **C6**, mediante la aplicación de las condiciones de reacción descritas anteriormente (etapa i).

Esquema 28:

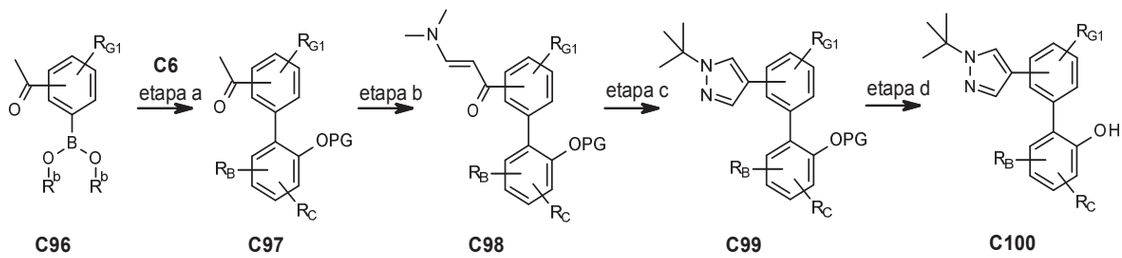


Los intermedios **C100** en los que R_A significa un anillo fenilo adecuadamente sustituido con R_{G1} y sustituido con un grupo *1H*-pirazol-3-ilo protegido con *terc*-butilo pueden prepararse, por ejemplo, como se representa en el Esquema 29. El acoplamiento cruzado de los intermedios **C96**, tanto disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con procedimientos bibliográficos, con los intermedios **C6**, aplicando los métodos descritos bajo el Esquema 22 (etapa a), produce los intermedios **C97** (etapa a). El grupo acetilo en los intermedios **C97** puede transformarse en un grupo 3-dimetilamino-acriloílo, aplicando procedimientos publicados, por ejemplo, por reacción con N,N-dimetilformamida dimetil acetal, preferentemente a temperaturas elevadas, para dar los intermedios **C98** (etapa b).

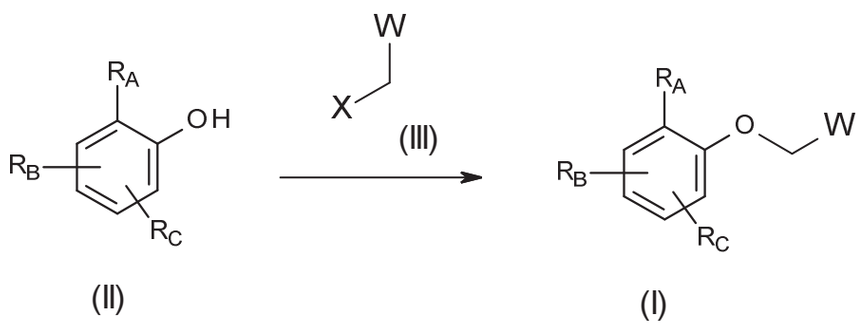
La reacción de **C98** con *terc*-butil hidrazina en un disolvente adecuado, tal como etanol o metanol o similar, preferentemente a temperaturas elevadas, proporciona los intermedios pirazol **C99** (etapa c). La retirada quimioselectiva del grupo protector de fenol PG en los intermedios **C99** aplicando una estrategia de grupo protector ortogonal como se ha indicado anteriormente, proporciona los intermedios **C100** (etapa d).

La alquilación del grupo fenol de **C100** con el grupo de cabeza deseado **A2** como se describe bajo el Esquema 1 y posterior retirada del grupo protector de terc-butilo del pirazol por métodos conocidos en la técnica y como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T. W. Greene y P. G. M. Wutts, 5ª Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y. (por ejemplo, un grupo *terc*-butilo en condiciones ácidas, tales como HCl en dioxano en un disolvente adecuado, tal como diclorometano) proporciona los productos finales de fórmula **A3**.

Esquema 29:



También es una realización de la presente invención un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



en la que R_A, R_B, R_C y W son como se definen en el presente documento y X es

halógeno, mesilato o tosilato.

En particular, en presencia de una base, en particular, en presencia de carbonato potásico, opcionalmente en presencia de yoduro potásico, en un disolvente, tal como acetona y a una temperatura comprendida entre -78 ºC y reflujo, en particular entre temperatura ambiente y reflujo.

También es un objeto de la presente invención un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

Del mismo modo, un objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

Una realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de afecciones oculares, en particular, glaucoma.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones oculares, en particular, glaucoma.

También es un objeto de la invención un método para el tratamiento o profilaxis de afecciones oculares, en particular, glaucoma, método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

Las afecciones renales incluyen, pero sin limitación, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica con y sin proteinuria, incluyendo insuficiencia renal terminal (ESRD). En más detalle, esto incluye un aclaramiento de creatinina reducido y una velocidad de filtración glomerular reducida, microalbuminuria, albuminuria y proteinuria, glomeruloesclerosis con expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hipercelularidad significativa (en particular, nefropatía diabética y amiloidosis), trombosis focal de los capilares glomerulares (en particular, microangiopatías trombóticas), necrosis fibrinoide global, lesiones isquémicas, nefroesclerosis maligna (tal como retracción isquémica, flujo sanguíneo renal reducido y arteriopatía renal), inflamación y proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (crecientes) como en las entidades de nefritis glomerular, esclerosis glomerular focal y segmentaria, nefropatía por IgA, vasculitis / enfermedades

sistémicas, así como rechazo agudo y crónico de trasplante de riñón.

Las afecciones hepáticas incluyen, pero sin limitación, cirrosis hepática, congestión hepática, enfermedad del hígado colestático, que incluye prurito, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo agudo y crónico de trasplante de hígado.

Las afecciones inflamatorias incluyen, pero sin limitación, artritis, artrosis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, trastorno de evacuación anormal y similares, así como enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, tales como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma bronquial crónica.

Las afecciones adicionales del sistema respiratorio incluyen, pero sin limitación, otras enfermedades pulmonares parenquimales difusas de diferentes etiologías, incluyendo fibrosis iatrogénica inducida por fármacos, fibrosis inducida ocupacional y/o ambiental, enfermedades y vasculitis sistémicas, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), enfermedad por colágeno vascular, proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades hereditarias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, enfermedades de almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar), fibrosis inducida por radiación, silicosis, fibrosis pulmonar inducida por amianto o síndrome del distrés respiratorio agudo (SDRA).

Las afecciones del sistema nervioso incluyen, pero sin limitación, dolor neuropático, esquizofrenia, inflamación neurológica (por ejemplo, astrogliosis), neuropatías periféricas y/o autónomas (diabéticas) y similares.

Las afecciones vasculares incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, enfermedad trombótica vascular así como microangiopatías trombóticas, arteriopatía proliferativa (tal como células miointimales inflamadas rodeadas de matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), aterosclerosis, compliancia vascular reducida (tal como rigidez, compliancia ventricular reducida y compliancia vascular reducida), disfunción endotelial y similares.

Las afecciones cardiovasculares incluyen, pero sin limitación, síndrome coronario agudo, enfermedad coronaria, infarto de miocardio, hipertensión arterial y pulmonar, arritmia cardíaca, tal como fibrilación auricular, infarto y otros daños vasculares.

Las enfermedades fibróticas incluyen, pero sin limitación, fibrosis miocárdica y

vascular, fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis cutánea, esclerodermia y peritonitis encapsulante.

El cáncer y las metástasis del cáncer incluyen, pero sin limitación, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, mesotelioma, glioma, carcinoma hepático, cánceres gastrointestinales y la progresión y agresividad metastásica de los mismos.

Las afecciones oculares incluyen, pero sin limitación, retinopatía proliferativa y no proliferativa (diabética), degeneración macular asociada a la edad (AMD) seca y húmeda, edema macular, oclusión arterial/venosa central, lesión traumática, glaucoma y similares. En particular, la afección ocular es glaucoma.

Las afecciones metabólicas incluyen, pero sin limitación, obesidad y diabetes.

Asimismo, una realización de la invención proporciona compuestos de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, cuando se fabrican de acuerdo con uno cualquiera de los procesos descritos.

Procedimientos de ensayo

PRODUCCIÓN DE ATX HUMANA DE LONGITUD COMPLETA CON O SIN MARCADOR DE HIS

Clonación de autotaxina (ATX - ENPP2): se preparó ADNc a partir de ARN total de células hematopoyéticas humanas comerciales y se usó como molde en la PCR solapante para generar la ORF de ENPP2 humano de longitud completa con o sin un marcador de 3'-6xHis. Estos insertos de longitud completa se clonaron en el vector pcDNA3.1V5-His TOPO (Invitrogen). Se verificaron las secuencias de ADN de varios clones individuales. Se usó el ADN de un clon correcto de longitud completa para transfectar células Hek293 para la verificación de la expresión de proteínas. La secuencia de ENPP2 codificado es acorde al registro Q13882 de Swissprot, con o sin el marcador 6xHis C-terminal adicional.

Fermentación de ATX: La proteína recombinante se produjo mediante transfección transitoria a gran escala en biorreactores de tanque agitado controlados de 20 l (Sartorius). Durante el crecimiento celular y la transfección, se mantuvieron la temperatura, la velocidad del agitador, el pH y la concentración de oxígeno disuelto a 37℃, 120 rpm, 7,1 y DO del 30 %, respectivamente. Se cultivaron células Freestyle 293-F (Invitrogen) en suspensión en medio Freestyle 293 (Invitrogen) y se transfectaron a aproximadamente 1-1,5 x 10E6 células/ml con los ADN plasmídicos anteriores usando X-tremeGENE Ro-1539 (producto comercial, Roche Diagnostics)

como agente de complejación. Se alimentó a las células con una solución de nutrientes concentrada (J Immunol Methods 194 (1996), 19, 1-199 (página 193)) y se indujeron mediante butirato de sodio (2 mM) a las 72 h después de la transfección y se recogieron a las 96 h después de la transfección. La expresión se analizó mediante transferencia de Western, ensayo enzimático y/o cromatografía IMAC analítica. Después de enfriar la suspensión celular a 4℃ en un intercambiador de calor de flujo pasante, se llevó a cabo la separación y esterilización por filtración del sobrenadante mediante filtración a través de unidades de filtro Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) y Sartopore 2 XLG (Sartorius). El sobrenadante se almacenó a 4℃ antes de su purificación.

Purificación de ATX: Se acondicionaron 20 litros de sobrenadante de cultivo para ultrafiltración añadiendo Brij 35 a una concentración final del 0,02 % y ajustando el pH a 7,0 usando HCl 1 M. Posteriormente, se microfiltró en primer lugar el sobrenadante a través de un filtro PES Ultran-Pilot Open Channel de 0,2 µm (Whatman) y después se concentró a 1 litro a través de un filtro PES Ultran-Pilot Screen Channel con COPM de 30 kDa (Whatman). Antes de la cromatografía IMAC, se añadió $NiSO_4$ a una concentración final de 1 mM. Entonces se aplicó el sobrenadante aclarado a una columna HisTrap (GE Healthcare) equilibrada previamente en Na_2HPO_4, 50 mM a pH 7.0, NaCl 0,5 M, glicerol al 10 %, CHAPS al 0,3 % , NaN_3 al 0,02 %. Se lavó la columna por etapas con el mismo tampón que contenía imidazol a 20 mM, 40 mM y 50 mM, respectivamente. Posteriormente, se eluyó la proteína usando un gradiente lineal hasta imidazol 0,5 M en 15 volúmenes de columna. Se agruparon las fracciones que contenían ATX y se concentraron usando una celda Amicon equipada con una membrana de filtro PES de 30 kDa. Se purificó adicionalmente la proteína mediante cromatografía de exclusión por tamaño en Superderx S-200 de grado preparativo (XK 26/100) (GE Healthcare) en BICINE 20 mM, pH 8,5, NaCl 0,15 M, glicerol al 10 %, CHAPS al 0,3 % , NaN_3 al 0,02 %. El rendimiento final de la proteína después de la purificación fue de 5-10 mg de ATX por litro de sobrenadante de cultivo. La proteína se almacenó a -80℃.

ENSAYO DE INHIBICIÓN DE LA ENZIMA ATX HUMANA

La inhibición de ATX se midió mediante un ensayo de inactivación de fluorescencia usando un análogo de sustrato marcado específicamente (sustrato MR121). Para obtener este sustrato MR121, se marcó el (R)-3-({2-[3-(2-{2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-propionilamino]-etoxi}-hidroxi-fosforiloxi)-2-hidroxi-propil éster del ácido 6-amino-hexanoico protegido con BOC y TBS (Ferguson et al., Org Lett 2006, 8 (10), 2023) con fluoróforo MR121 (CAS 185308-24-1, 1-(3-carboxipropil)-11-etil-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidro-dipirido[3,2-b:2’,3’-i]fenoxazin-13-io) en la amina libre del

lado de la etanolamina y entonces, después de la desprotección, seguidamente con triptófano en el lado del ácido aminohexanoico.

Las soluciones de trabajo del ensayo se prepararon del modo siguiente: Tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 140 mM, KCl 5 mM, $CaCl_1$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM, Triton X-100 al 0,01 %, pH 8.0; Solución de ATX: solución madre de ATX (humana, marcada con His) (1,08 mg/ml en bicina 20 mM, pH 8,5, NaCl 0,15 M, glicerol al 10 %, CHAPS al 0,3 % , NaN_3 al 0,02 %), diluida a una concentración final de 1,4 - 2,5x en tampón de ensayo; solución de sustrato MR121: solución madre de sustrato MR121 (sustrato MR121 800 µM en DMSO), diluida a una concentración final de 2 - 5x en tampón de ensayo.

Los compuestos de ensayo (solución madre 10 mM en DMSO, 8 µl) se obtuvieron en placas de muestra de 384 pocillos (Corning Costar n.º 3655) y se diluyeron con 8 µl de DMSO. Se efectuaron diluciones en serie por filas transfiriendo 8 µl de solución de compuesto a la fila siguiente hasta la fila O. Las soluciones de compuesto y de control se mezclaron cinco veces y se transfirieron 2 µl a placas de ensayo de 384 pocillos (Corning Costar n.º 3702). Después, se añadieron 15 µl de solución de ATX 41,7 nM (concentración final de 30 nM), se mezcló cinco veces y después se incubó durante 15 minutos a 30℃. Se añadieron 10 µl de solución de sustrato MR121 (concentración final de 1 µM), se mezcló 30 veces y después se incubó durante 15 minutos a 30 ℃. Entonces se midió la fluorescencia cada 2 minutos durante 1 hora (lector de placas multimodal vision de Perkin Elmer); intensidad de la luz: 2,5 %; tiempo de exp.: 1,4 s, Filtro: Fluo_630/690 nm) y se calcularon los valores de CI_{50} a partir de estas lecturas.

Ejemplo	CI50 de ATX [µM]
A 1	0,002
A 2	0,01
A 3	0,025
A 4	0,059
A 6	0,523
A 7	0,013
A 8	1,6
A 9	2,613
A 10	0,104
A 11	0,015
A 12	0,001
A 13	0,002

Ejemplo	CI50 de ATX [µM]
A 14	1,891
A 15	0,23
A 16	0,005
A 17	0,035
A 19	0,015
A 20	0,008
A 21	0,062
A 22	0,173
A 23	>27
A 24	0,091
A 25	0,958
A 26	0,012

Ejemplo	CI50 de ATX [µM]
A 27	0,019
A 28	0,005
A 29	0,05
A 30	0,009
A 31	0,019
A 32	3,768
A 34	0,028
B 1	0,003
B 2	0,001
B 3	0,001
B 4	0,006
B 5	0,003

Ejemplo	CI50 de ATX [µM]
B 6	0,008
B 7	4,195
B 8	0,01
B 9	0,012
B 10	0,023
B 11	0,166
B 12	0,022
B 13	0,006
B 14	0,079
B 15	0,011
B 16	0,025
B 17	0,016
B 18	0,052
B 19	0,065
B 20	0,913
B 21	0,104
B 22	0,227
B 23	0,212
B 24	0,126
B 25	0,02
B 26	0,495
B 27	3,717
B 28	5,941
B 29	0,078
B 30	0,467
B 31	0,043
B 32	0,031
B 33	0,115
B 34	0,051
B 35	0,081
B 36	0,082
B 37	0,079
B 38	0,008
B 39	0,093
B 40	0,015
B 41	0,040
B 42	0,021
B 43	1,102
B 44	0,013
B 45	0,029
B 46	0,007
B 47	0,082
B 48	0,192
B 49	0,008
B 50	0,173
B 51	0,017
B 52	0,012
B 53	0,042
B 54	0,029

Ejemplo	CI50 de ATX [µM]
B 55	0,009
B 56	0,015
B 57	0,011
B 58	0,016
B 59	0,025
B 60	0,011
B 61	0,01
B 62	0,009
B 63	0,01
B 64	0,021
B 65	0,013
B 66	0,007
B 67	0,006
B 68	0,007
B 69	0,009
B 70	0,004
B 71	0,009
B 72	0,010
B 73	0,009
B 74	0,006
B 75	0,01
B 76	0,011
B 77	0,015
B 78	0,007
B 79	0,010
B 80	0,005
B 81	0,003
B 82	0,008
B 83	0,008
B 84	0,019
B 85	0,021
B 86	0,049
B 87	0,005
B 88	0,001
B 89	0,004
B 90	0,007
B 91	0,004
B 92	0,001
B 93	0,005
B 94	0,005
B 95	0,006
B 96	0,037
B 97	0,008
B 98	0,009
C 1	0,019
C 2	0,022
C 3	0,004
C 4	0,003
C 5	0,001

Ejemplo	CI50 de ATX [µM]
C 6	0,007
C 7	0,022
C 8	0,005
C 9	0,046
C 10	0,032
C 11	5,978
C 12	0,003
C 13	0,04
C 14	0,005
D 1	244,592
D 2	0,014
D 3	0,004
D 4	0,009
D 5	0,001
D 6	0,019
D 7	0,012
D 8	0,006
D 9	0,215
D 10	>82
D 11	0,0045
D 12	0,001
D 13	13,186
D 14	0,013
D 15	0,006
D 16	0,018
D 17	0,002
D 18	0,017
D 19	0,035
D 20	0,022
D 21	0,009
D 22	0,01
D 23	0,021
D 24	0,099
D 25	0,018
D 26	0,014
D 27	0,008
D 28	0,098
D 29	0,01
D 30	0,009
D 31	0,007
D 32	0,008
D 33	0,006
D 34	0,002
D 35	0,009
D 36	0,008
D 37	0,006
D 38	0,009
D 39	0,008
D 40	0,006

Ejemplo	CI50 de ATX [µM]
D 41	0,007
D 42	0,006
D 43	0,007
D 44	0,009
D 45	0,023
D 46	0,004
D 47	0,011
D 48	0,032
D 49	0,002
D 50	0,001
D 51	0,069

Ejemplo	CI50 de ATX [µM]
D 52	0,002
D 53	0,008
D 54	0,028
D 55	0,003
E 1	0,746
E 2	41,319
E 3	80,381
E 4	0,019
E 5	0,017
E 6	0,015
E 7	0,202

Ejemplo	CI50 de ATX [µM]
E 8	0,069
F 1	0,027
F 2	0,018
F 3	0,01
F 4	0,008
F 5	0,015

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describen en el presente documento, tienen valores de CI_{50} entre 0,00001 µM y 1000 µM, los compuestos particulares tienen valores CI_{50} entre 0,0005 µM y 500 µM, los compuestos particulares tienen valores CI_{50} entre 0,0005 µM y 50 µM, los compuestos particulares tienen valores CI_{50} entre 0,0005 µM y 5 µM, Estos resultados se han obtenido usando el ensayo enzimático descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), vía nasal (por ejemplo, en forma de aerosol nasal), vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios) u ocular tópica (por ejemplo, en forma de soluciones, pomadas, geles o insertos poliméricos solubles en agua). Sin embargo, también puede efectuarse la administración por vía parenteral, tal como por vía intramuscular, intravenosa, o intraocular (por ejemplo, en forma de soluciones estériles para inyección).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura, soluciones para inyección o formulaciones tópicas. Puede usarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales etc., por ejemplo, como dichos adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda, son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los adyuvantes adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

Los adyuvantes para formulaciones oculares tópicas son, por ejemplo, ciclodextrinas, manitol o muchos otros vehículos y excipientes conocidos en la materia.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias aumentadoras de la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas adicionales.

La dosificación puede variar en límites amplios y, por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente, de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, de aproximadamente 300 mg por persona), dividido en, preferentemente de 1-3 dosis, que puede consistir, por ejemplo, de las mismas cantidades, en caso de que se apreciará. En el caso de la administración tópica, la formulación puede contener del 0,001 % al 15 % en peso del medicamento y de la dosis requerida, que puede ser de entre 0,1 y 25 mg, puede administrarse mediante una sola dosis al día o por semana, o mediante múltiples dosis (2 a 4) por día, o mediante múltiples dosis por semana. Sin embargo, será evidente que puede excederse el límite superior o inferior dado en el presente documento cuando se considere indicado.

La invención se ilustra en lo sucesivo en el presente documento mediante Ejemplos, que no tienen carácter limitante.

En el caso de los ejemplos preparativos se obtuvieron como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros pueden obtenerse mediante métodos descritos en el presente documento o mediante métodos conocidos para los

expertos en la materia, tales como, por ejemplo, cristalización o cromatografía quiral.

Ejemplos

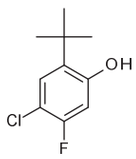
Todos los ejemplos e intermedios se prepararon en atmósfera de nitrógeno si no se especifica lo contrario.

Abreviaturas: ac. = acuoso; CAS: = Número de Registro de Servicio de Resúmenes Químicos; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; EM = espectro de masa; sat. = saturado; ta = temperatura ambiente; TLC = Cromatografía de capa fina; RMN: espectro de resonancia magnética nuclear;

Intermedios A

Intermedio A2:

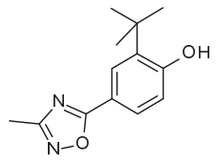
2-*terc*-butil-4-cloro-5-fluorofenol



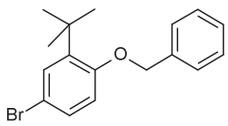
A una solución de 4-cloro-3-fluorofenol (CAS: 2713-33-9; 1,14 g) en ácido acético (6,0 ml) se le añadió *terc*-butanol (1,73 g) seguido de ácido sulfúrico (1,53 g) a ta en una atmósfera de argón. Después, la mezcla se calentó a 80 ºC durante 17 horas. El análisis por TLC mostró que la reacción no se había completado y por lo tanto la reacción se calentó a reflujo (88 ºC) durante otras 30 horas. Como aún quedaba algo de material de partida visible por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en hielo/agua. Después, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc del 0 % al 25 % en heptano como eluyente, para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (320 mg). EM (m/z): 201,1 $[M-H]^-$.

Intermedio A4:

2-*terc*-Butil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol



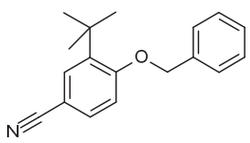
Etapa 1: 1-Benciloxi-4-bromo-2-*terc*-butil-benceno



Este material que es conocido en la bibliografía (CAS: 33839-12-2) se preparó como se indica a continuación:

A una solución de 4-bromo-2-*terc*-butil-fenol (CAS: 10323-39-4; 8 g) en acetonitrilo anhidro (150 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (22,7 g) seguido de bromuro de bencilo (6,26 ml) a 25 ºC y la mezcla se agitó a 85 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 3-5 % en hexanos) para proporcionar 1-benciloxi-4-bromo-2-terc-butil-benceno (11,0 g) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400MHz, , DMSO-D_6): 1,32 (s, 9H), 5,14 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,28-7,50 (m, ~7H).

Etapa 2: 4-Benciloxi-3-*terc*-butil-benzonitrilo

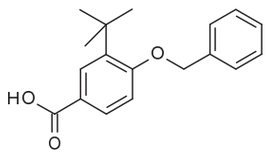


Este material que es conocido en la bibliografía (CAS: 847943-59-3) se preparó como se indica a continuación:

A una solución de 1-benciloxi-4-bromo-2-*terc*-butil-benzeno (4,5 g) en DMF anhidra (100 ml) se le añadieron $Zn(CN)_2$ (3,30 g), dppf (782 mg) y Zn (229 mg) en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos. Después, se añadió $Pd_2(dba)_3$ (645 mg) a 25 ºC y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. Después, la mezcla se agitó a 110 ºC durante 16 h. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5-7 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3,2 g) en forma de un sólido

de color blanquecino. EM (m/z): 265,0 $[M]^+$.

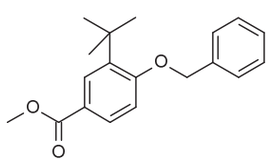
Etapa 3: Ácido 4-Benciloxi-3-*terc*-butil-benzoico



Este material que es conocido en la bibliografía (CAS: 146852-63-3) se preparó como se indica a continuación:

A una solución de 4-benciloxi-3-*terc*-butil-benzonitrilo (800 mg) en MeOH (30 ml) se le añadió una solución ac. 6 N de NaOH (40 ml) a 25 ºC y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a 25 ºC y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua, se acidificó con HCl conc. y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (830 mg) en forma de un sólido de color pardo. EM (m/z): 285,2 $[M+H]^+$.

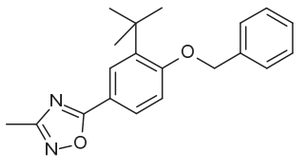
Etapa 4: Éster metílico del ácido 4-benciloxi-3-*terc*-butil-benzoico



Este material que es conocido en la bibliografía (CAS: 146852-62-2) se preparó como se indica a continuación:

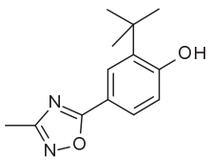
A una solución de ácido 4-benciloxi-3-*terc*-butil-benzoico (830 mg) en DMF anhidra (30 ml) a 25 ºC se le añadió Cs_2CO_3 (1,9 g) seguido de yodometano (0,273 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 3-5 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (740 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 299,3 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 5-(4-Benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol



A una solución de éster metílico del ácido 4-benciloxi-3-*terc*-butil-benzoico (740 mg) y N-hidroxi-acetamidina (229,7 mg) en DMF anhidra (30 ml) se le añadió en porciones NaH (218 mg) a 25 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 h. Después, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 7-10 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (650 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 323,0 $[M+H]^+$.

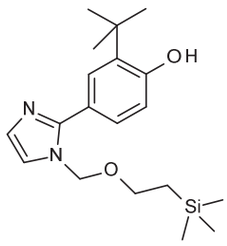
Etapa 6: 2-*terc*-Butil-4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenol



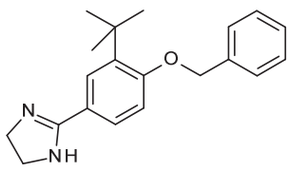
A una solución de 5-(4-benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol (300 mg) en DCM anhidro (30 ml) mantenida a -78 ºC se le añadió BBr_3 (solución 1 M en DCM, 2,79 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78℃ durante 2 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 5-20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 233,2 $[M+H]^+$.

Intermedio A5:

2-*terc*-Butil-4-[1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]fenol

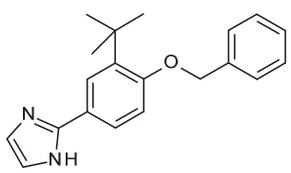


Etapa 1: 2-(4-Benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol



A una solución de 4-benciloxi-3-*terc*-butil-benzonitrilo (1,4 g), obtenido en el intermedio A1, Etapa 2, en etilendiamina (20 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió P_2S_5 (0,985 mg) a 25 ºC y la mezcla de reacción se mantuvo a presión con agitación a 120 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y después se vertió en agua (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,45 g) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 308,9 $[M+H]^+$.

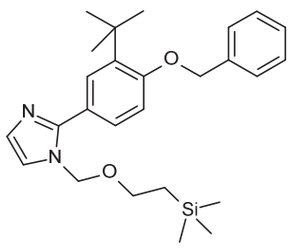
Etapa 2: 2-(4-Benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-1*H*-imidazol



A una solución de 2-(4-benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol (1,4 g) en DMSO (50 ml) se le añadieron carbonato potásico (690 mg) y diacetoxi-yodobenceno (1,61 g) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h en la oscuridad. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre amino gel de sílice (gradiente de EtOAc al 33-40 % en hexanos) para proporcionar el

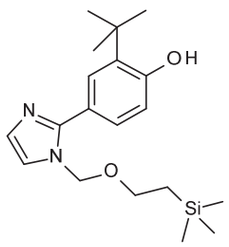
compuesto del título (805 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 306,8 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 2-(4-Benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol



A una suspensión de NaH (16 mg) en DMF anhidra (10 ml) a 0 ºC se le añadió una solución de 2-(4-benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-1*H*-imidazol (500 mg) en DMF anhidra (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 30 minutos. Después, Se añadió gota a gota cloruro de SEM (0,087 ml) a 25 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h. Después, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 30-40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (310 mg) en forma de un líquido incoloro pegajoso. EM (m/z): 436,9 $[M]^+$.

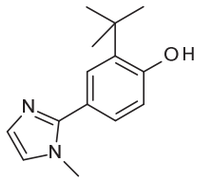
Etapa 4: 2-*terc*-Butil-4-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-fenol



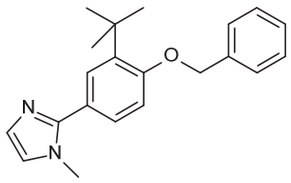
Una solución de 2-(4-benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol (300 mg) en MeOH (20 ml) se purgó con argón durante 10 min y después se añadió $Pd(OH)_2$ (100 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 a 25 ºC durante 6 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 347,0 $[M+H]^+$.

Intermedio A6

2-*terc*-Butil-4-(1-metilimidazol-2-il)fenol

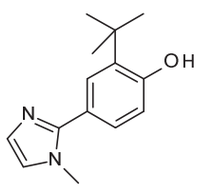


Etapa 1: 2-(4-Benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol



Una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 31 mg) en THF anhidro (15 ml) se enfrió a 0 ºC y después se añadió una solución de 2-(4-benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-1*H*-imidazol (200 mg), obtenido en el Intermedio A5, Etapa 2, en THF (20 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min y después se añadió yodometano (0,049 ml) a 0 ºC. La agitación se continuó a 0 ºC durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de AE al 60-70 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (175mg) en forma de un sólido pegajoso. EM (m/z): 320,8 $[M+H]^+$.

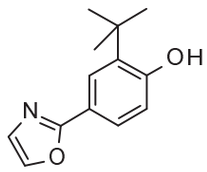
Etapa 2: 2-terc-Butil-4-(1-metilimidazol-2-il)fenol



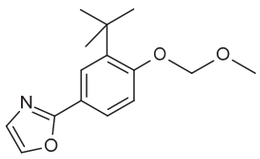
El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-(4-benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol de forma análoga al Intermedio 5, Etapa 4 en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 230,7 $[M+H]^+$.

Intermedio A7

2-*terc*-Butil-4-(1,3-oxazol-2-il)fenol

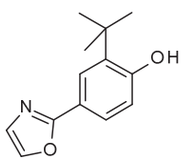


Etapa 1: 2-(3-*terc*-Butil-4-metoximetoxi-fenil)-oxazol



Una solución de 4-bromo-2-*terc*-butil-1-metoximetoxi-benceno (500 mg, preparado a partir de 4-bromo-2-*terc*-butil-fenol de acuerdo con el documento WO2013079223) y 2-tributilestannanil-oxazol (0,92 ml) en dioxano anhidro (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente se purgó con argón durante 10 min. Después, se añadió complejo de $PdCl_2(dppf)_2$ CH_2Cl_2 (149,5 mg) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. Después, la mezcla se agitó a 100 ºC durante 4 h y después se enfrió a 25 ºC, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 5-10 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (350 mg) en forma de un líquido de color pardo claro. EM (m/z): 262,8 $[M+H]^+$.

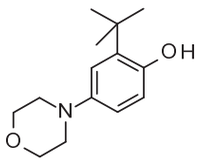
Etapa 2: 2-*terc*-Butil-4-oxazol-2-il-fenol



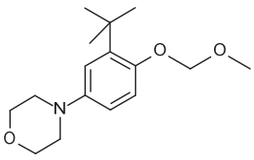
A una solución de 2-(3-*terc*-butil-4-metoximetoxi-fenil)-oxazol (200 mg) en DCM anhidro (10 ml) a 0-5 ºC se le añadió HCl 4 N en dioxano (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 28 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 8-15 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 217,9 $[M+H]^+$.

Intermedio A8

2-*terc*-Butil-4-morfolin-4-ilfenol

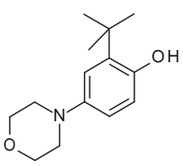


Etapa 1: 4-(3-*terc*-Butil-4-metoximetoxi-fenil)-morfolina



A una solución de 4-bromo-2-*terc*-butil-1-metoximetoxi-benceno (900 mg, preparado a partir de 4-bromo-2-*terc*-butil-fenol de acuerdo con el documento WO2013079223) y morfolina (0,44 ml) en tolueno anhidro (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadieron NaOtBu (475 mg) y xantphos (76,2 mg) a 25 ºC. El tubo se purgó con argón durante 10 min y después se añadió $Pd_2(dba)_3$ (60,3 mg) y el tubo se purgó de nuevo con argón durante 10 min. Después, la mezcla se agitó a presión durante 16 h a 110 ºC y después se enfrió a 25 ºC y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gradiente de acetato de etilo al 7-10 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (560 mg) en forma de un líquido pegajoso. RMN ^{1}H (400MHz, , $CDCl_3$): 1,38 (s, 9H), 3,04-3,10 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,04 (d, 1H).

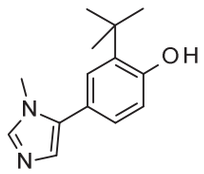
Etapa 2: 2-*terc*-Butil-4-morfolin-4-il-fenol



El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-(3-*terc*-butil-4-metoximetoxi-fenil)-morfolina usando las condiciones descritas en el Intermedio A7, Etapa 2, en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 235,9 $[M+H]^+$.

Intermedio A9

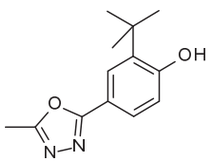
2-*terc*-Butil-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-fenol



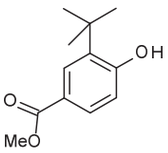
A una solución de 4-bromo-2-*terc*-butil-fenol (CAS: 10323-39-4, 200 mg) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-imidazol (272 mg) en DMF anhidra (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (362 mg) a 25 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min, y después se añadió complejo de $PdCl_2(dppf)_2$ DCM (14,2 mg). El recipiente se purgó de nuevo con argón durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 28 h. La mezcla se enfrió a 25 ºC, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 2-5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (124 mg) en forma de un sólido de color pardo. EM (m/z): 230,9 $[M+H]^+$.

Intermedio A10

2-*terc*-butil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol



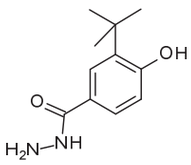
Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-*terc*-butil-4-hidroxi-benzoico



A una solución de ácido 3-*terc*-butil-4-hidroxi-benzoico (CAS: 66737-88-0, 3 g) en MeOH anhidro (40 ml) se le añadió gota a gota H_2SO_4 conc. (0,4 ml) a 25 ºC y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (50 ml) y la solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0,5-1 % en DCM) para proporcionar el compuesto del

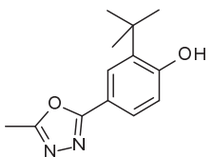
título (2,8 g) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 209,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Hidrazida del ácido 3-*terc*-butil-4-hidroxi-benzoico



A una solución de éster metílico del ácido 3-*terc*-butil-4-hidroxi-benzoico (3,7 g) en MeOH anhidro (40 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió hidrazina hidrato (4,36 ml) a 25 ºC y la mezcla de reacción se calentó a presión a 65 ºC durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió a 25 ºC y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 2-4 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 209,1 $[M+H]^+$.

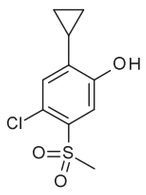
Etapa 3: 2-*terc*-butil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol



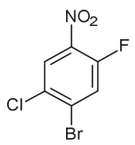
Una suspensión de hidrazida del ácido 3-*terc*-butil-4-hidroxi-benzoico (1,5 g) en ortoacetato de trietilo (25 ml) se calentó a reflujo a 150 ºC durante 7 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se evaporó a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 2-3 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (1,15 g) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 233,1 $[M+H]^+$.

Intermedio A14:

4-Cloro-2-ciclopropil-5-metilsulfonilfenol

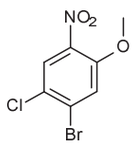


Etapa 1: 1-Bromo-2-cloro-5-fluoro-4-nitrobenceno



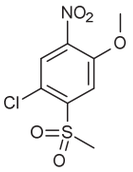
A una solución agitada de 2-bromo-1-cloro-4-fluorobenceno (CAS: 201849-15-2; 10 g) en ácido sulfúrico (95-97 %; 100 ml) se le añadió gradualmente nitrato potásico (5,82 g) a -5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -5 ºC durante 1,5 horas y después se vertió sobre 400 ml de hielo-agua. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (11,54 g). EM (m/z): 253 $[M]^+$.

Etapa 2: 1-Bromo-2-cloro-5-metoxi-4-nitrobenceno



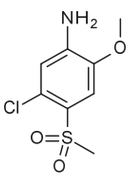
A una solución de 1-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-nitrobenceno (11,0 g) en metanol (110 ml) se le añadió lentamente metóxido sódico (2,45 g) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas. La suspensión se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (11,2 g). EM (m/z): 265 $[M]^+$.

Etapa 3: 1-Cloro-4-metoxi-2-metilsulfonil-5-nitrobenceno



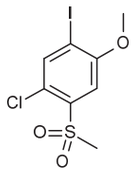
A una solución de L-prolina (61,3 mg) en DMSO (2 ml) se le añadió hidróxido sódico (24,0 mg) y la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. Se añadieron yoduro de cobre (I) (114 mg), 1-bromo-2-cloro-5-metoxi-4-nitrobenceno (0,20 g) y metanosulfinato sódico (173 mg). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC para dar una solución turbia de color azul. Después de 5 horas, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 50 ml de una solución al 10 % de $NaHCO_3$ acuoso y 50 ml de EtOAc y las capas se filtraron para retirar cualquier precipitado. Después, las capas filtradas se separaron. La capa acuosa se extrajo una segunda vez con 50 ml de EtOAc y las capas orgánicas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vació para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (122 mg). EM (m/z): 265 $[M]^+$.

Etapa 4: 5-Cloro-2-metoxi-4-metilsulfonilanilina



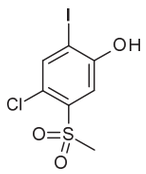
A una mezcla de etanol (2,00 ml) y agua (2,00 ml) se le añadió ácido acético (140 µl) y esta mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 10 minutos. A la solución así obtenida s ele añadieron hierro (163 mg) y 1-cloro-4-metoxi-2-metilsulfonil-5-nitrobenceno (200 mg) y la mezcla se agitó durante 20 minutos más. Después de la refrigeración, se añadieron 20 ml de acetona y el hierro se retiró por filtración a través de un lecho de dicalite y se lavó con 20 ml de acetona. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (100/0 a 50/50). Esto proporcionó el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (177 mg). EM (m/z): 235 $[M]^+$.

Etapa 5: 1-Cloro-5-yodo-4-metoxi-2-metilsulfonilbenceno



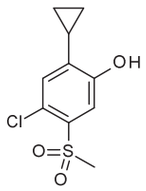
A una suspensión de 5-cloro-2-metoxi-4-metilsulfonilanilina (1,50 g) en HCl semi-concentrado (18,5 %, 15,1 g) se le añadió gota a gota a 0-5 ºC una solución de nitrito sódico (461 mg) en agua (3,66 ml). La suspensión inicial se aclaró gradualmente y prácticamente se convirtió en una solución. Esta mezcla se agitó durante 1 hora a 0 ºC y después se añadió gota a gota a una suspensión agitada de yoduro potásico (3,17 g) en HBr ac. (48 %, 21,0 ml) a ta. La agitación se continuó durante 30 minutos a ta. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 y 50 ml de EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una segunda vez con 100 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ y salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (100/0 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (950 mg). EM (m/z): 346 $[M]^+$.

Etapa 6: 4-Cloro-2-yodo-5-metilsulfonilfenol



A una solución de 1-cloro-5-yodo-4-metoxi-2-metilsulfonilbenceno (750 mg) en AcOH (15,6 g) se le añadió HBr acuoso (48 %, 4,7 ml) y la solución incolora transparente se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 días en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en 100 ml de agua y 100 ml de EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una segunda vez con 100 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con 100 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (100/0 a 60/40) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (625 mg). EM (m/z): 330,87 $[M-H]^-$.

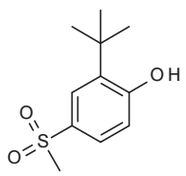
Etapa 7: 4-Cloro-2-ciclopropil-5-metilsulfonilfenol



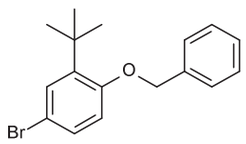
A una suspensión de 4-cloro-2-yodo-5-metilsulfonilfenol (200 mg) en tolueno (3 ml) se le añadieron en una atmósfera de argón ciclopropiltrifluoroborato potásico (178 mg), agua (0,21 ml), carbonato de cesio (490 mg, acetato de paladio (II) (6,75 mg) y butildi-1-adamantilfosfina (21,6 mg) y la mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 125 ºC durante 66 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una solución acuosa sat. de NH_4Cl y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (100/0 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (72 mg). EM (m/z): 245 $[M]^+$.

Intermedio A15:

2-*terc*-Butil-4-metilsulfonilfenol



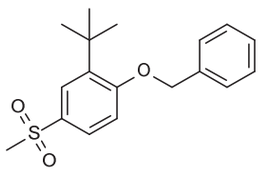
Etapa 1: 4-Bromo-2-*terc*-butil-1-fenilmetoxibenceno



A una solución de 4-bromo-2-*terc*-butilfenol (CAS: 10323-39-4; 500 mg) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (114 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a ta. Después, se añadió cloruro de bencilo (290 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a ta. La mezcla se vertió en 30 ml de una solución acuosa al 10 % de NH_4Cl y 30 ml de EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una

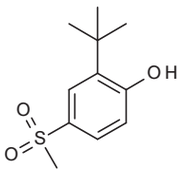
segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (100/0 a 80/20) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (583 mg. MS (m/z): 318 $[M]^+$.

Etapa 2: 2-*terc*-Butil-4-metilsulfonil-1-fenilmetoxibenceno



A una solución de L-prolina (88,3 mg) en DMSO (10 ml) se le añadió hidróxido sódico (34,6 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron yoduro de cobre (I) (165 mg), 4-bromo-2-*terc*-butil-1-fenilmetoxibenceno (345 mg) y metanosulfinato sódico (249 mg). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC para dar una solución turbia de color azul y después la reacción se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Los análisis por TLC y CL-EM no mostraron conversión. De nuevo, se añadió metanosulfinato sódico (249 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Nuevamente, los análisis por TLC y LS-MS no mostraron conversión. La mezcla de reacción se transfirió a un tubo cerrado herméticamente y se agitó a 135 ºC durante una noche. Los análisis por TLC y CL-EM mostraron la completa conversión y el análisis por CL-EM mostró la presencia de la masa deseada. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de una solución acuosa al 10 % de NH_4Cl y 50 ml de EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una segunda vez con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (100/0 a 60/40) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (278 mg). EM (m/z): 317,12 $[M-H]^-$.

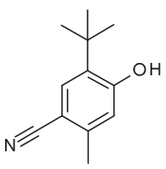
Etapa 3: 2-*terc*-Butil-4-metilsulfonilfenol



A una solución de 2-*terc*-butil-4-metilsulfonil-1-fenilmetoxibenceno (250 mg) en MeOH (3 ml) y acetato de etilo (3 ml) se le añadió Pd sobre carbón activado (Pd al 10 %, 25 mg) en una atmósfera de argón. La reacción se evacuó y se purgó con hidrógeno. La reacción se agitó durante 18 horas a 1,7 bar en una atmósfera de H_2. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un ayudante de filtro (dicalite) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (100/0 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (140 mg). EM (m/z): 227,08 $[M-H]^-$.

Intermedio A16:

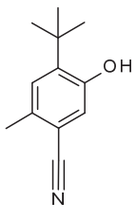
5-*terc*-Butil-4-hidroxi-2-metilbenzonitrilo



A una solución de 4-bromo-2-*terc*-butil-5-metilfenol (CAS: 51345-97-2, 0,45 g), preparado a partir de 4-bromo-3-metilfenol de acuerdo con el documento WO2005058798 o el documento WO2008059026, en DMF (4 ml) en una atmósfera de argón se le añadieron agua (40 µl), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (30,8 mg, cianuro de cinc (120 mg, cinc (4,84 mg), acetato de cinc (13,6 mg) y tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (16,9 mg). La mezcla de reacción se tapó y se calentó en un horno microondas durante 30 minutos a 180 ºC. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl que contenía un pequeño volumen de agua, y acetato de etilo, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (100/0 a 75/25) para dar el compuesto del título (160 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. EM (m/z): 188,11 $[M-H]^-$.

Intermedio A17:

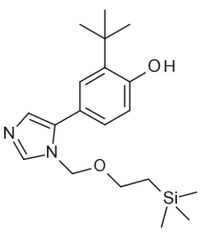
4-*terc*-butil-5-hidroxi-2-metilbenzonitrilo



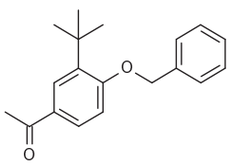
Este material se preparó de forma análoga al Intermedio A16 a partir de 5-bromo-2-*terc*-butil-4-metilfenol (CAS 1237614-78-6), preparado a partir de 3-bromo-4-metilfenol de acuerdo con el documento WO2005058798 o el documento WO2008059026), en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (m/z): 188,11 $[M-H]^-$.

Intermedio A18:

2-*terc*-Butil-4-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3*H*-imidazol-4-il]-fenol



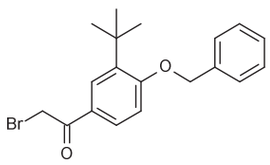
Etapa 1: 1-(4-Benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-etanona



A una solución de 1-benciloxi-4-bromo-2-*terc*-butil-benceno (Intermedio A15, Etapa 1, 5,0 g) en DMF (40 ml) y agua (4 ml) se le añadieron n-butilviniléter (8,1 ml), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1,61 g), K_2CO_3 (2,60 g) y $Pd(OAc)_2$ (351 mg) a 25 ºC. Después, la mezcla se purgó con argón y se agitó a 150 ºC durante 5 h. La mezcla se enfrió a 25 ºC, se diluyó con HCl ac. 2 N (25 ml) y se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución ac. sat. de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en hexanos)

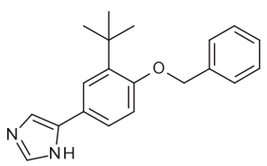
para proporcionar el compuesto del título (1,6g) en forma de un líquido de color pardo. EM (m/z): 283,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 1-(4-Benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-2-bromo-etanona



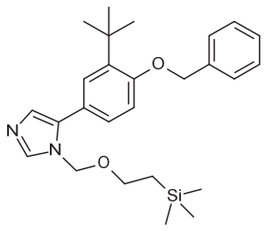
A una solución de 1-(4-benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-etanona (1,0 g) en THF anhidro (20 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió una solución de Bu_4NBr_3 (1,71g) en THF (10 ml) a 25 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 5 h. La mezcla se enfrió a 25 ºC y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (800 mg) en forma de un líquido incoloro que se usó sin caracterización adicional.

Etapa 3: 5-(4-Benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-1*H*-imidazol



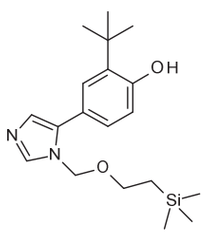
Una solución de 1-(4-benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-2-bromo-etanona (800 mg) en formamida (30 ml) se agitó a 160-170 ºC durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con more EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre amina gel de sílice (gradiente de MeOH al 5-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (330 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (m/z): 306,9 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 5-(4-Benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol



A una suspensión de NaH (51 mg) en THF anhidro (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de 5-(4-benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-1*H*-imidazol (330 mg) en THF anhidro (10 ml) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 30 min y después se añadió gota a gota (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (0,287 ml) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 h, después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 % en hexanos) para dar el compuesto del título (310 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 436,9 $[M+H]^+$.

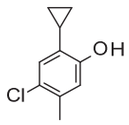
Etapa 5: 2-*terc*-Butil-4-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3*H*-imidazol-4-il]-fenol



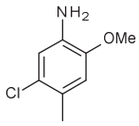
Una solución de 5-(4-benciloxi-3-*terc*-butil-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol (170 mg) en MeOH (20 ml) se purgó con argón durante 10 min y después se añadió $Pd(OH)_2$ (100 mg) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 4 h en una atmósfera de H_2. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (170 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 347,0 $[M+H]^+$.

Intermedio A19

4-cloro-2-ciclopropil-5-metilfenol

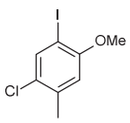


Etapa 1: 5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenilamina



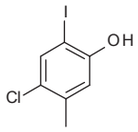
A una solución de 1-cloro-4-metoxi-2-metil-5-nitro-benceno (CAS: 101080-03-9, 10,64 g) en MeOH (250 ml) y agua (125 ml) se le añadieron polvo de Zn (24,15 g) y NH_4Cl (31,05 g) a 25 ℃ y la mezcla de reacción se agi tó durante 2 h a 25 ℃. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó, se diluyó con DCM (300 ml) y se lavó con agua (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (8,99 g) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,25 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,60 (1H, s), 6,68 (1H, s).

Etapa 2: 1-Cloro-5-yodo-4-metoxi-2-metil-benceno



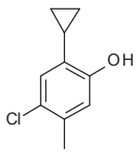
A una suspensión de 5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenilamina (8,98 g) en HCl conc. (37 %, 84 ml) se le añadió una solución de $NaNO_2$ (7,22 g) en agua (70 ml) a 0 ℃. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min a 0 ℃, se añadió una solución de KI (34.74 g) en agua (176 ml) y después la mezcla de reacción se agitó a 25 ℃ durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml), solución saturada de tiosulfato sódico (100 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para dar un material en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos) para proporcionar el compuesto del título (11,9 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,32 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,65 (1H, s), 7,68 (1H, s).

Etapa 3: 4-Cloro-2-yodo-5-metil-fenol



A una solución agitada de 1-cloro-5-yodo-4-metoxi-2-metil-benceno (3,13 g) en DCM anhidro (20 ml) a 0 ℃ se le añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en DCM (44.4 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 h a 25 ℃. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se diluyó con DCM (20 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 5-10 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (2,89 g). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,30 (3H, s), 5,12 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,57 (1H, s).

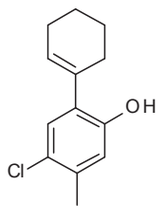
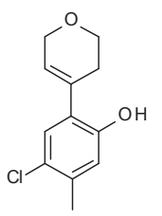
Etapa 4: 4-Cloro-2-ciclopropil-5-metil-fenol



A una solución de 4-cloro-2-yodo-5-metil-fenol (500 mg) en tolueno (8,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadieron ácido ciclopropilborónico (416 mg), K_3PO_4 (1,31 g, $Pd(OAc)_2$ (33 mg) y triciclohexilfosfina (94 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 100 ℃ durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 2-5 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (210 mg) en forma de un líquido de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 0,59-0,62 (2H, m), 0,92-0,96 (2H, m), 1,69-1,76 (1H, m), 5,29 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,57 (1H, s).

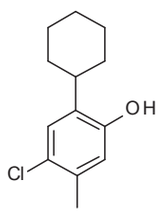
Intermedios A19A y A19B

Los siguientes Intermedios se sintetizaron a partir de 4-cloro-2-yodo-5-metil-fenol y la estructura principal de boronato adecuada de forma análoga al Intermedio A19, Etapa 4:

Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal	Datos analíticos
A19A	4-cloro-2-(ciclohexen-1-il)-5-metilfenol 	pinacoléster del ácido ciclohexeno-1-borónico	F*r*: 0,4 (acetato de etilo al 10 % en hexanos)
A19B	4-Cloro-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-fenol 	pinacoléster del ácido 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-borónico	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,29 (3H, s), 2,38-2,40 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 4), 4,28-4,29 (2H, m), 5,33 (1H, s), 5,92 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,05 (1H, s).

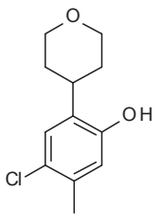
Intermedio A20:

4-Cloro-2-ciclohexil-5-metil-fenol



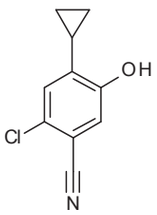
A una solución de 4-cloro-2-ciclohex-1-enil-5-metil-fenol (Intermedio A19A, 202 mg) en metanol (10 ml) se le añadió Pd sobre carbono (Pd al 10 %, 25 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC en una atmósfera de hidrógeno durante 45 min. Después, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (190 mg) en forma de un líquido incoloro. F_r = 0,3 (acetato de etilo al 10 % en hexano)

El siguiente Intermedio se sintetizó a partir del precursor correspondiente de forma análoga al Intermedio A20:

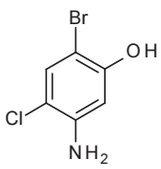
Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal	Datos analíticos
A21	4-cloro-5-metil-2-(oxan-4-il)fenol 	4-Cloro-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-fenol Intermedio A19B	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,72-1,78 (4H, m), 2,27 (3H, s), 3,01-3,05 (1H, m), 3,51-3,57 (2H, m), 4,05-4,07 (2H, m), 5,33 (1H, s), 4,73 (1H, s), 6,60 (1H, s), 7,09 (1H, s).

Intermedio A22

2-Cloro-4-ciclopropil-5-hidroxi-benzonitrilo

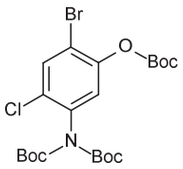


Etapa 1: 5-Amino-2-bromo-4-cloro-fenol



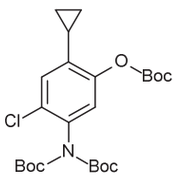
A una solución de 4-bromo-2-cloro-5-metoxi-fenilamina (CAS: 98446-54-9, 2,05 g) en DCM anhidro (40 ml) a 0 ℃ se le añadió una solución de BBr_3 en DCM (1 M, 86,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ℃ durante 12 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (40 ml) y se extrajo con DCM (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,9 g) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 5,36 (2H, s), 6,41 (1H, s), 7,21 (1H, s), 9,94 (1H, s).

Etapa 2: 2-Bromo-5-(di *terc*-butoxicarbonil)amino-4-cloro-fenil éster *terc*-butil éster del ácido carbónico



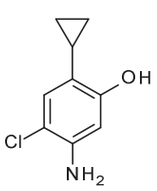
A una solución agitada de 5-amino-2-bromo-4-cloro-fenol (1,9 g) en THF anhidro (40 ml) a 25 ℃ se le añadieron dicarbonato de di- *terc*-butilo ("anhídrido de Boc", 10,96 ml), Et_3N (7,12 ml) y DMAP (10 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 2-5 % en hexanos) para proporcionar el compuesto deseado (3,82 g) en forma de un sólido de color blanco. EM (m/z): 522,1 $[M]^+$.

Etapa 3: 5-(di *terc*-butoxicarbonil)amino-4-cloro-2-ciclopropil-fenil éster *terc*-butil éster del ácido carbónico



El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al intermedio A19, Etapa 4, a partir de 2-bromo-5-(di *terc*-butoxicarbonil)amino-4-cloro-fenil éster *terc*-butil éster del ácido carbónico y ácido ciclopropilborónico en forma de un líquido pegajoso incoloro. EM (m/z): 484,0 $[M]^+$.

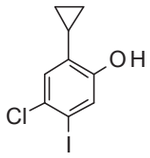
Etapa 4: 5-Amino-4-cloro-2-ciclopropil-fenol



A una solución de 5-(di *terc*-butoxicarbonil)amino-4-cloro-2-ciclopropil-fenil éster *terc*-butil éster del ácido carbónico (1,05 g) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (6,45 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ℃ durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (50 ml). La solución se lavó con una

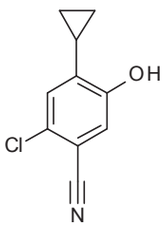
solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (397 mg) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,42-0,46 (2H, m), 0,70-0,74 (2H, m), 1,80-1,87 (1H, m), 4,94 (2H, s), 6,26 (1H, s), 6,51 (1H, s), 9,11 (1H, s).

Etapa 5: 4-Cloro-2-ciclopropil-5-yodo-fenol



A una suspensión de 5-amino-4-cloro-2-ciclopropil-fenol (395 mg) en agua (1 ml) a 0 ℃ se le añadió lentamente H_2SO_4 conc. (1,29 ml), seguido de una solución de $NaNO_2$ (148 mg) en agua (5,5 ml) a 0 ℃. Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos más, se añadió una solución de KI (714 mg) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ℃ durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25 ℃ y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 2-5 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (241 mg) en forma de un líquido de color amarillo. EM (m/z): 292,8 $[M-H]^-$.

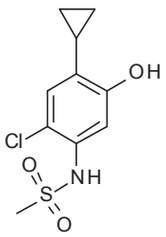
Etapa 6: 2-Cloro-4-ciclopropil-5-hidroxi-benzonitrilo



A una solución de 4-cloro-2-ciclopropil-5-yodo-fenol (238 mg) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió CuCN (145 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 100 ℃ durante 24 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 5-10 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 0,68-0,72 (2H, m), 1,06-1,10 (2H, m), 1,86-1,89 (1H, m), 5,64 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,10 (1H, s).

Intermedio A23

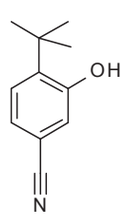
N-(2-Cloro-4-ciclopropil-5-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida



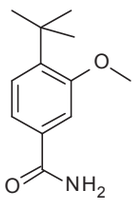
A una solución de 5-amino-4-cloro-2-ciclopropil-fenol (78 mg), obtenido en el Intermedio A22, Etapa 4, en DCM (5 ml) se le añadieron piridina (0,04 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,03 ml) a 0 ℃ y después la me zcla de reacción se agitó a 25 ℃ durante 12 h. La mezcla se inactivó con una solu ción acuosa 6 N de NaOH (5 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (20 ml). La capa acuosa se enfrió a 0 ℃, se acidificó con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 5-20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (58 mg) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 0,62-0,65 (2H, m), 0,84-0,89 (2H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,95 (3H, s), 6,80 (1H, s), 6,91 (1H, s), 9,19 (1H, s), 9,80 (1H, s).

Intermedio A24:

4-*terc*-Butil-3-hidroxi-benzonitrilo

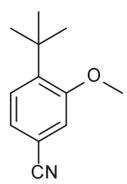


Etapa 1: 4-*terc*-Butil-3-metoxi-benzamida



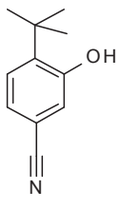
Una solución de ácido 4-*terc*-butil-3-metoxi-benzoico (CAS: 79822-46-1: 2 g) en $SOCl_2$ (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. El exceso de $SOCl_2$ se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en THF (5 ml) y se añadió gota a gota una solución acuosa conc. de NH_3 (2 ml) a 0 ℃. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,95 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,36 (9H, s), 3,88 (3H, s), 6,0 (2H, s a), 7,20 (1H, dd, *J* = 4 Hz, 12 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 12 Hz), 7,42 (1H, d, *J* = 4Hz).

Etapa 2: 4-*terc*-Butil-3-metoxi-benzonitrilo



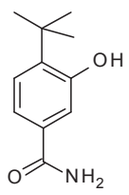
Una solución de 4-*terc*-butil-3-metoxi-benzamida (500 mg, 2,41 mmol) en $POCl_3$ (5 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. El exceso de $POCl_3$ se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtraron, y después se evaporó a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (360 mg) en forma de un líquido incoloro. EM (m/z): 189,0 $[M]^+$.

Etapa 3: 4-*terc*-Butil-3-hidroxi-benzonitrilo



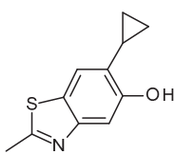
El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al intermedio A22, Etapa 1, a partir de 4-*terc*-butil-3-metoxi-benzonitrilo por tratamiento con BBr_3 en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,39 (9H, s), 5,41 (1H, s), 6,93 (1H, d, *J* = 4Hz), 7,17 (1H, dd, *J* = 4Hz, 12 Hz), 7,33 (1H, d, *J* = 8 Hz).

El siguiente Intermedio se sintetizó a partir del precursor correspondiente de forma análoga al Intermedio A24, Etapa 3:

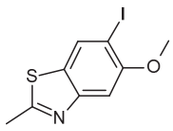
Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal	Datos analíticos
A25	4-*terc*-Butil-3-hidroxi-benzamida 	4-*terc*-butil-3-metoxibenzamida Intermedio A24. Etapa 1	RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,55 (9H, s), 5,73 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 4 Hz, 12 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 12 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 4Hz).

Intermedio A30:

6-Ciclopropil-2-metilbenzo[d]tiazol-5-ol

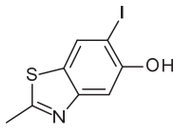


Etapa 1: 6-Yodo-5-metoxi-2-metilbenzo[d]tiazol



Una solución de 5-metoxi-2-metilbenzo[d]tiazol-6-amina (CAS: 89976-71-6; 1,0 g) en agua (2,6 ml) y ácido clorhídrico conc. (2,54 ml) se enfrió a 0 ºC. Después, se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (373 mg) en agua (2,6 ml) durante 3 minutos. La solución de color pardo se agitó a 0 ºC durante 5 minutos y después se añadió gota a gota a una suspensión agitada vigorosamente de yoduro potásico (2,56 g) en solución de HBr (48 % en agua, 12,2 ml) durante 5 minutos a ta. Se continuó agitando a ta durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (60 ml) y acetato de etilo (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml, cada vez). Las capas orgánicas se lavaron una vez con una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ (50 ml) y una vez con salmuera (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice sobre una columna de 50 g usando un sistema de MPLC eluyendo con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo (100/0 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro ligeramente impuro (0,66 g). EM (m/z): 306,4 $[M+H]^+$.

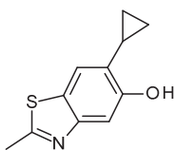
Etapa 2: 6-Yodo-2-metilbenzo[d]tiazol-5-ol



A una solución de 6-yodo-5-metoxi-2-metilbenzo[d]tiazol (0,625 g) en diclorometano (4 ml) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de argón a temperatura ambiente se le añadió gota a gota tribromoborano (1 M en DCM; 2,25 ml) y la suspensión de color pardo claro se agitó a la temperatura de reflujo (baño de aceite a 60 ºC) durante 1,5 horas. No se detectó producto en este momento. Se añadió más cantidad de DCM (4,00 ml) y tribromoborano (1 M en diclorometano; 2,25 ml) después de 3 horas y la agitación se mantuvo a 60 ºC durante el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en agua y DCM (que contenía un pequeño volumen de metanol) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se recogió en acetato de etilo y diclorometano y se evaporó parcialmente hasta que se formó una suspensión. Esta suspensión se

filtró, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (455 mg). EM (m/z): 292,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 6-ciclopropil-2-metil-1,3-benzotiazol-5-ol

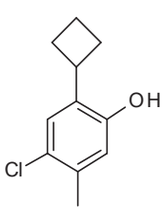


A una suspensión de 6-yodo-2-metilbenzo[d]tiazol-5-ol (0,15 g) en tolueno (3 ml) se le añadieron, en una atmósfera de argón, ciclopropiltrifluoroborato potásico (152 mg), agua (0,21 ml), carbonato de cesio (420 mg, acetato de paladio (II) (5,78 mg) y butildi-1-adamantilfosfina (18,5 mg) y la mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 125 ºC durante 66 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice sobre una columna de 10 g usando un sistema de MPLC eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (100/0 a 0/100) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. EM (m/z): 206,06 $[M+H]^+$.

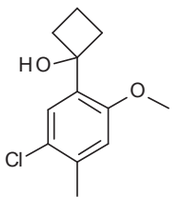
De acuerdo con el análisis por CL-EM, el material contiene algo de 2-metilbenzo[d]tiazol-5-ol como impureza.

Intermedio A31

4-Cloro-2-ciclobutil-5-metil-fenol

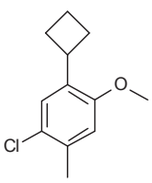


Etapa 1: 1-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-ciclobutanol



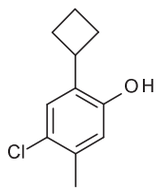
A una solución de 1-cloro-5-yodo-4-metoxi-2-metil-benceno (1 g), Intermedio A19. Etapa 2, en THF anhidro (20 ml) se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 2,12 ml) a -40 ℃ en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a -40 ℃ durante 1 h . Después, se añadió gota a gota una solución de ciclobutanona (298 mg) en THF anhidro (3 ml) a la mezcla de reacción a -40 ℃ y la agitación se mantuvo a 25 ℃ durante 11 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 5-15 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (431 mg) en forma de un líquido incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,55-1,66 (1H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 2,31-2,41 (5H, m), 2,43-2,48 (2H, m), 3,48 (1H, s), 3,85 (3H, s), 6,75 (1H, s), 7,23 (1H, s).

Etapa 2: 1-Cloro-5-ciclobutil-4-metoxi-2-metil-benceno



A una mezcla de 1-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-ciclobutanol (428 mg) y trietilsilano (0,362 ml) en DCM anhidro (20 ml) a -78 ℃ en una a tmósfera de argón se le añadió gota a gota eterato trifluoruro de boro (0,237 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a -40 ℃ durante un periodo de 3 h. Despué s, la agitación se continuó a -40 ℃ durante 2 h más. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de $KHCO_3$ (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-5 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (370 mg) en forma de un líquido incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,78-1,81 (1H, m), 1,91-2,06 (3H, m), 2,24-2,32 (5H, m), 3,62-3,75 (1H, m), 3,38 (3H, s), 6,63 (1H, s), 7,12 (1H, s).

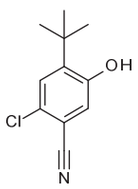
Etapa 3: 4-Cloro-2-ciclobutil-5-metil-fenol



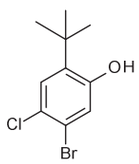
El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Intermedio A19, Etapa 3, a partir de 4-cloro-2-ciclobutil-5-metil-fenol por tratamiento con BBr_3 en DCM en forma de un sólido de color pardo (327 mg). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,82-1,89 (1H, m), 1,98-2,16 (3H, m), 2,27 (3H, s), 2,31-2,42 (2H, m) 3,53-3,59 (1H, m), 4,50 (1H, s), 6,61 (1H, s), 7,09 (1H, s).

Intermedio A34

4-(*terc*-Butil)-2-cloro-5-hidroxibenzonitrilo



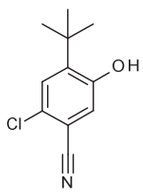
Etapa 1: 5-Bromo-2-(*terc*-butil)-4-clorofenol



A una solución de 3-bromo-4-clorofenol (2,0 g, CAS: 13659-24-0) en ácido acético (6,0 ml) se le añadió *terc*-butanol (1,07 g, 1,36 ml) seguido de ácido sulfúrico (946 mg, 517 µl) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 70 ºC durante 80 horas. Se añadió más cantidad de *terc*-butanol (715 mg, 905 µl) y ácido sulfúrico (756 mg, 413 µl) y la mezcla se calentó a 90 ºC durante 24 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en hielo/agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El *terc*-butanol residual se retiró por evaporación en tolueno (200 ml) a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 % al 20 % en heptano) para dar el compuesto del título en

forma de un líquido de color pardo claro (506 mg, 19 %). EM (IEN): m/z = 263,1 $[M-H]^-$.

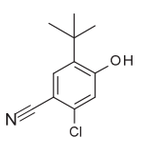
Etapa 2: 4-(*terc*-Butil)-2-cloro-5-hidroxibenzonitrilo



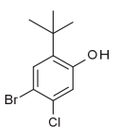
5-Bromo-2-(*terc*-butil)-4-clorofenol (501 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (31,6 mg, gránulos de cinc (4,97 mg), cianuro de cinc (123 mg, acetato de cinc (14 mg), tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0) (17.4 mg) se disolvieron en dimetilformamida (5.0 ml) y agua (50 µl) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se sometió a irradiación con microondas durante 30 minutos a 180 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en hielo/agua. La capa acuosa se acidificó con una solución sat. de NH_4Cl y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El DMF residual se retiró por evaporación en tolueno (150 ml) a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 % al 20 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (71 mg, 18 %). EM (IEN): m/z = 208,1 $[M-H]^-$.

Intermedio A35

5-terc-butil-2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo



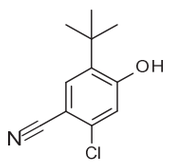
Etapa 1: 4-btomo-2-terc-butil-5-cloro-fenol



En un vaso que puede cerrarse herméticamente que contenía 4-bromo-3-clorofenol (23 g. 111 mmol) se le añadió ácido acético (115 ml), tBuOH (48 ml, 499 mmol), y ácido sulfúrico (30 ml, 333 mmol). Se cerró herméticamente el vaso y se calentó a 90

℃ con agitación vigorosa. Después de 18 h, se añadió una carga adicional de tBuOH (48 ml, 499 mmol) y ácido sulfúrico (30 ml, 333 mmol), y se continuó calentando a 90 ℃. Después de 5 h, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las capas, y se lavó de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto resultante se purificó sobre SiO_2, eluyendo en primer lugar con hexanos al 100 %, después escalando a acetato de etilo al 25 % en hexanos para dar 9,76 g del compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional (pureza del 60 %, medida mediante RMN).

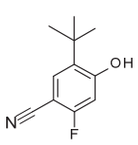
Etapa 2: 5-terc-butil-2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo



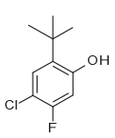
Se añadió a 4-bromo-2-terc-butil-5-cloro-fenol (9,76 g, pureza del 60 %, 22,2 mmol) DMF (80 ml), después CuCN (4 g, 44,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a 170 ℃ durante 8 h. Tras completarse la reacción, se enfrió la mezcla y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La suspensión resultante se filtró sobre celite y se enjuagó con acetato de etilo. Se separaron las capas, y se lavó de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto resultante se purificó sobre SiO_2, eluyendo con acetato de etilo al 0-60 % en hexanos para dar 2,59 g del compuesto del título (rendimiento del 56 %).

Intermedio A36

5-terc-butil-2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo

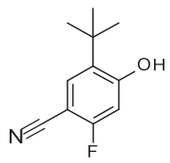


Etapa 1: 2-terc-butil-4-cloro-5-fluoro-fenol



El compuesto del título se preparó de forma análoga al intermedio A35, etapa 1, a partir de 4-cloro-3-fluorofenol (5g) y fue obtenido (4,4g, 64 %).

Etapa 2: 5-terc-butil-2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo

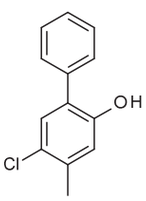


Se añadió a 2-terc-butil-4-cloro-5-fluoro-fenol (108 mg, 0,53 mmol) dioxano/agua (1:1, 2 ml), acetato potásico (10 mg, 0,11 mmol), y $K_4[Fe(CN)_6]•3H_2O$ (113 mg, 0,27 mmol). Se burbujeó nitrógeno gaseoso a su través durante 20 minutos. Se añadieron 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (11 mg, 0,027 mmol) y metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-2,4,6-triisopropil-1,1-bifenil)-2-(2-amino-1,1-bifenil)] paladio (II) (21 mg, 0,027 mmol) y se calentó la mezcla a 100 ℃ durante 3 h. Tras completar la reacción, se enfrió la mezcla y después se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La suspensión resultante se filtró sobre celite y se enjuagó con acetato de etilo. Se separaron las capas, las fases orgánicas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto resultante se purificó sobre SiO_2 eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para dar 61,3 mg del compuesto del título (rendimiento del 60 %).

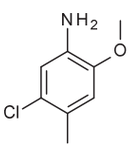
Intermedios B

Intermedio B1:

4-Cloro-5-metil-2-fenilfenol

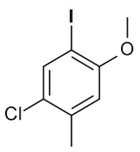


Etapa 1: 5-Cloro-2-metoxi-4-metilanilina



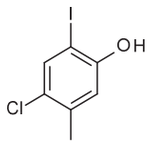
A una solución de 1-cloro-4-metoxi-2-metil-5-nitrobenceno (0,15 g, preparado como se describe en el documento WO2011/141716) en THF (0,22 ml) se le añadieron $Fe(acac)_3$ (52,6 mg, CAS: 14024-18-1) y 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (300 mg, CAS: 3277-26-7) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo en un tubo cerrado herméticamente durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se trató con EtOAc (5 ml) y se extrajo con una solución acuosa al 25 % de HCl (2 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc (5 ml). Después, la capa acuosa se ajustó a un pH de aprox. 8 a 9 usando $NaHCO_3$ sólido y después se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,1 g; 78 %). EM (IEN): m/z = 172,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 1-Cloro-5-yodo-4-metoxi-2-metilbenceno



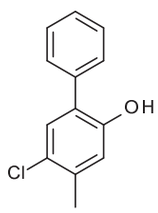
A HCl acuoso conc. (127 µl) a 0 ºC se le añadió $NaNO_2$ (57.5 mg, CAS: 7632-00-0). A esta mezcla se le añadió gota a gota durante 7 minutos una solución de 5-cloro-2-metoxi-4-metilanilina (0,13 g) en AcOH (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 30 minutos. Esta mezcla se añadió gota a gota mediante una jeringa a una solución agitada de KI (377 mg, CAS: 7681-11-0) en HBr acuoso al 48 % (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de color pardo se agitó a ta durante 2 horas más. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice sobre una columna de10 g usando un sistema de MPLC (ISCO) eluyendo con un gradiente de n-heptano en EtOAc (100/0 a 50/50) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,134 g; 63 %). EM (IE): m/z = 282 [M].

Etapa 3: 4-Cloro-2-yodo-5-metilfenol



A una solución de 1-cloro-5-yodo-4-metoxi-2-metilbenceno (1,13 g) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota a 0 ºC tribromoborano 1 M en DCM (4,2 ml, CAS: 10294-33-4) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a ta. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (60 ml) y DCM (60 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una segunda vez con DCM (60 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,023 g, 95 %). EM (IEN): m/z = 266,907 $[M-H]^-$.

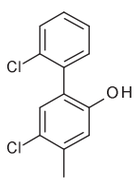
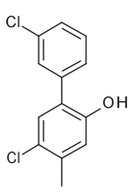
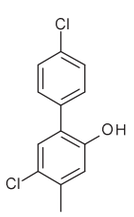
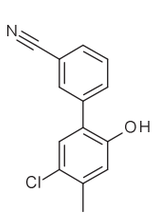
Etapa 4: 4-Cloro-5-metil-2-fenilfenol

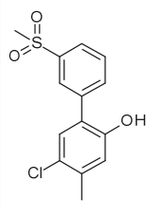
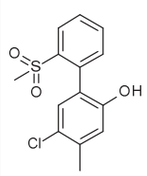
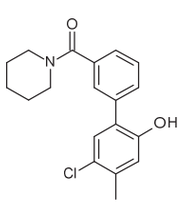
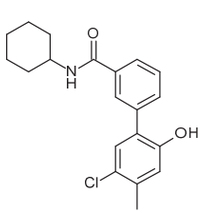


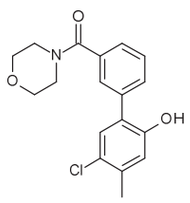
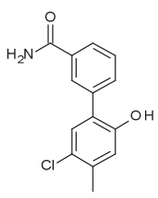
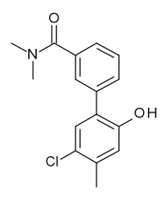
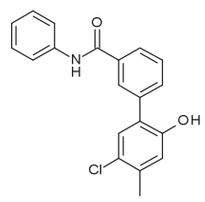
A una solución de 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol (100 mg) en DME (2 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (45.4 mg, CAS: 98-80-6) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos en una atmósfera de argón. Se añadieron acetato de Pd (II) (4,18 mg, CAS: 3375-31-3) y trifenilfosfina (9,77 mg, CAS: 603-35-0). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 90 ºC. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de $NaHCO_3$ (30 ml) y EtOAc (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una segunda vez con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice sobre una columna de 20 g usando un sistema de MPLC (Flashmaster) eluyendo con un gradiente de n-heptano en EtOAc (100/0 a 70/40) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (0,077 g, 95 %). EM (IE): m/z = 218 $[M]^+$.

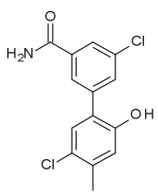
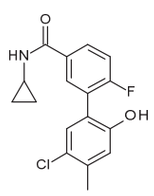
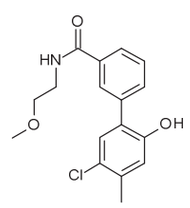
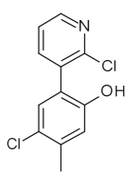
Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga al intermedio B1, etapa 4, a partir de 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol (intermedio B1, etapa 3) y la estructura principal de ácido arilborónico o arilborolano correspondiente como se indica en la

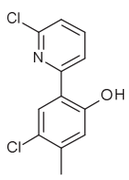
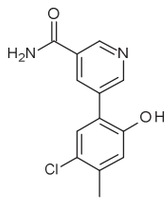
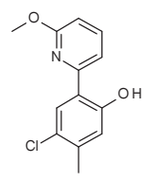
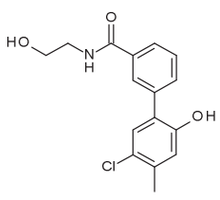
siguiente tabla:

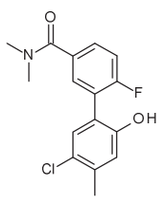
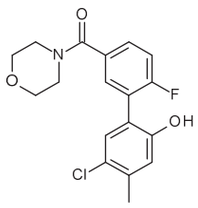
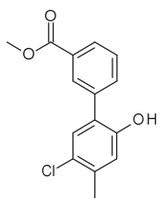
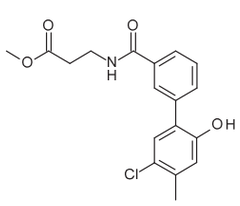
Intermedio	**Nombre sistemático**	**Estructura principal/intermedio**	**EM, m/z**
B2	4-Cloro-2-(2-clorofenil)-5-metilfenol 	ácido 2-clorofenilborónico CAS: 3900-89-8	EM (IE): 252,0 $[M]_+$
B3	4-Cloro-2-(3-clorofenil)-5-metilfenol 	ácido 3-clorofenilborónico CAS: 63503-60-6	EM (IEN): 251,003 $[M-H]^-$.
B4	4-Cloro-2-(4-clorofenil)-5-metilfenol 	ácido 4-clorofenilborónico CAS: 1679-18-1	EM (IEN): 251,003 $[M-H]^-$.
B5	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)benzonitrilo 	ácido 3-cianofenilborónico CAS: 150255-96-2	EM (IEN): 242,048 $[M-H]^-$.

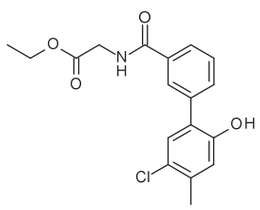
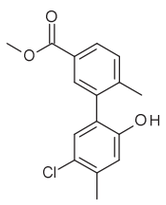
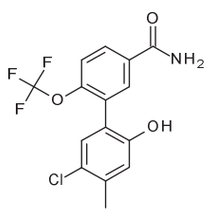
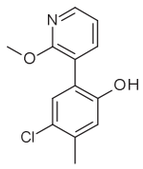
Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B6	4-Cloro-5-metil-2-(3-metilsulfonilfenil)fenol 	ácido 3-(metilsulfonil)fenil-borónico CAS: 373384-18-0	EM (IEN): 295,020 $[M-H]^-$.
B7	4-Cloro-5-metil-2-(2-metilsulfonilfenil)fenol 	ácido 2-(metilsulfonil)fenil-borónico CAS: 330804-03-0	EM (IE): 296,0 $[M]_+$
B8	[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)fenil]-piperidin-1-ilmetanona 	ácido 3-(piperidin-1-carbonil)fenilborónico CAS: 850568-34-2	EM (IEN): 330,127 $[M+H]^+$
B9	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N-ciclohexilbenzamida 	ácido 3-(ciclohexilcarbamoil)-fenilborónico CAS: 850567-25-8	EM (IEN): 344,143 $[M+H]^+$

Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B10	[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)fenil]-morfolin-4-ilmetanona 	ácido 3-(morfolin-4-carbonil)fenilborónico CAS: 723281-55-8	EM (IEN): 332,104 $[M+H]^+$
B11	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)benzamida 	ácido 3-carbamoilfenilborónico CAS: 351422-73-6	EM (IEN): 260,047 $[M-H]^-$.
B12	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N,N-dimetilbenzamida 	ácido 3-(dimetilcarbamoil)-fenilborónico CAS: 373384-14-6	EM (IEN): 290,095 $[M+H]^+$
B13	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N-fenilbenzamida 	ácido 3-(fenilcarbamoil)-fenilborónico CAS: 397843-71-9	EM (IEN): 338,09 $[M+H]^+$

Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B14	3-Cloro-5-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)benzamida 	ácido 3-carbamoil-5-clorofenilborónico CAS: 957120-53-5	EM (IEN): 294,01 $[M-H]^-$.
B15	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida 	ácido 5-(ciclopropilcarbamoil)-2-fluorofenilborónico CAS: 874289-54-0	EM (IEN): 320,08 $[M+H]^+$
B17	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N-(2-metoxietil)benzamida 	N-(2-metoxietil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (CAS: 1073353-64-6	EM (IEN): 320,11 $[M+H]^+$
B18	4-Cloro-2-(2-cloropiridin-3-il)-5-metilfenol 	ácido 2-cloropiridin-3-ilborónico CAS: 381248-04-0	EM (IEN): 254,01 $[M+H]^+$

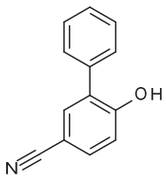
Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B19	4-Cloro-2-(6-cloropiridin-2-il)-5-metilfenol 	pinacol éster del ácido 6-cloropiridin-2-borónico CAS: 652148-92-0	EM (IEN): 224,998 $[M+H]^+$
B20	5-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)piridin-3-carboxamida 	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinamida CAS: 1169402-51-0	EM (IEN): 263,06 $[M+H]^+$
B21	4-Cloro-2-(6-metoxipiridin-2-il)-5-metilfenol 	ácido 6-metoxipiridin-2-ilborónico CAS: 372963-51-4	EM (IEN): 250,06 $[M+H]^+$
B36	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-N-(2-hidroxietil)benzamida 	N-(2-hidroxietil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida CAS: 943911-66-8	EM (IEN): 306,1 $[M+H]^+$

Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B38	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-4-fluoro-N,N-dimetil-benzamida 	ácido 5-(dimetilcarbamoil)-2-fluorofenilborónico CAS: 874289-46-0	EM (IEN): 308,1 $[M+H]^+$.
B40	[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-4-fluoro-fenil]-morfolin-metanona 	ácido 2-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenilborónico CAS: 1072951-41-7	EM (IEN): 350,1 $[M+H]^+$
B42	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)benzoato de metilo 	ácido 3-(metoxicarbonil)-fenilborónico CAS: 99769-19-4	EM (IEN): 275,2 $[M-H]^-$.
B44	3-[[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)benzoil]amino]propanoato de metilo 	ácido 3-(3-metoxi-3-oxopropilcarbamoil)-fenilborónico CAS: 957034-72-9	EM (IEN): 348,2 $[M+H]^+$

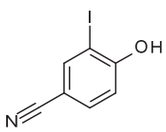
Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B46	2-[[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)benzoil]amino]acetato de etilo 	ácido 3-(2-etoxi-2-oxoetilcarbamoil)fenilborónico CAS: 1072945-97-1	EM (IEN): 348,1 $[M+H]^+$
B49	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-4-metil-benzoato de metilo 	ácido 5-(metoxicarbonil)-2-metilfenilborónico CAS: 876189-18-3	EM (IEN): 289,2 $[M-H]^-$.
B52	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida 	ácido 5-carbamoil-2-(trifluorometoxi)fenil-borónico eMolecules #BB-4033	EM (IEN): 346,1 $[M+H]^+$
B53	4-Cloro-2-(2-metoxi-3-piridil)-5-metil-fenol 	ácido 2-metoxipiridin-3-ilborónico CAS: 163105-90-6	EM (IEN): 250,1 $[M+H]^+$

Intermedio B16:

6-Hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo

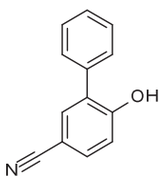


Etapa 1: 4-Hidroxi-3-yodo-benzonitrilo



A una solución de 4-hidroxi-benzonitrilo (5 g, CAS: 767-00-0) en NH_4OH (225 ml) se le añadió una solución de KI (34,14 g, CAS: 7681-11-0) y I_2 (10,65 g, CAS: 7553-56-2) en H_2O (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (250 ml) y se lavó con H_2O (2 x 150 ml), una solución acuosa saturada de NaS_2O_3 (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (8,44 g, 82 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: (IEN): m/z = 244,0 $[M-H]^-$.

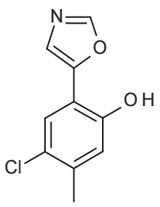
Etapa 2: 6-Hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo



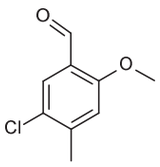
El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al intermedio B1, etapa 4, a partir de 4-hidroxi-3-yodo-benzonitrilo y ácido fenilborónico (CAS: 98-80-6) en forma de un sólido incoloro (0,580 g, 73 %). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 5,72 (1H, s), 7,03-7,07 (1H, d, *J* = 4), 7,40-7,42 (2H, d, *J* = 8), 7,44-7,56 (5H, m).

Intermedio B26:

4-Cloro-5-metil-2-oxazol-5-il-fenol

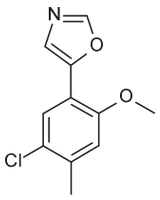


Etapa 1: 5-Cloro-2-metoxi-4-metil-benzaldehído



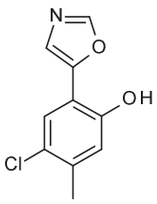
A una solución de 1-cloro-5-yodo-4-metoxi-2-metilbenceno (1,0 g, intermedio B1, etapa 2) en THF anhidro (25 ml) se le añadió n-BuLi (1,7 ml, solución 2,5 M en hexano) gota a gota a -78 ℃ en una atmósfera de ni trógeno y la mezcla de reacción se agitó a -78 ℃ durante 2 horas. Después, se añad ió gota a gota DMF (0,329 ml) disuelto en THF anhidro (2 ml) a la mezcla de reacción a -78 ℃ y la solución se agitó a -78℃ durante 2 horas. La mezcla de reacció n se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,685 g, 76 %). F*r* = 0,6 (EtOAc al 10 %/hexano).

Etapa 2: 5-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-oxazol



A una solución agitada de 5-cloro-2-metoxi-4-metil-benzaldehído (500 mg) en MeOH (20 ml) se le añadió isocianuro de tosilmetilo (582 mg, CAS: 36635-61-7), seguido de K_2CO_3 (561 mg) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después, el MeOH se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 5-10 %/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (294 mg, 49 %). EM (IEN): m/z = 224,0 $[M+H]^+$.

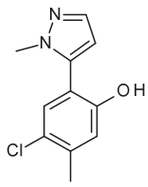
Etapa 3: 4-Cloro-5-metil-2-oxazol-5-il-fenol



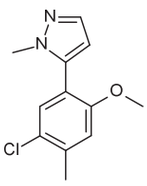
El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al intermedio B1, etapa 3, a partir de 5-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-oxazol (292 mg) en forma de un sólido de color pardo (0,266 g, 97 %). EM (IEN): m/z = 210,2 $[M+H]^+$.

Intermedio B30:

4-Cloro-5-metil-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenol

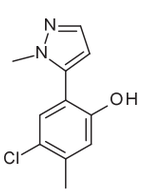


Etapa 1: 5-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-1-metil-1*H*-pirazol



A una mezcla de 1-cloro-5-yodo-4-metoxi-2-metil-benceno (500 mg, intermedio B1, etapa 2), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (442 mg, CAS: 847818-74-0) y K_2CO_3 (733 mg) en dioxano (12 ml) y agua (4 ml) se le añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$-CH_2Cl_2 (25 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/hexano) para obtener 5-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-1-metil-1*H*-pirazol (365 mg, 87 %) en forma de un sólido pegajoso de color pardo. EM (IEN): m/z = 236,7 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 4-Cloro-5-metil-2-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-fenol

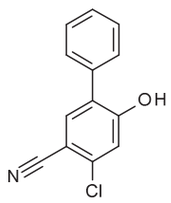


A una solución de 5-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol (355 mg) en DCM (20 ml) a 0 ºC se le añadió BBr_3 (solución 1 M en DCM, 3 ml) y la mezcla de

reacción se agitó a 25 ºC durante 3 h. Después, todos los volátiles se retiraron al vacío y el residuo restante se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10 % de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/hexano) para proporcionar 4-cloro-5-metil-2-(2-metil-2*H*-pirazol -3-il)-fenol (138 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN): m/z = 223 $[M+H]^+$.

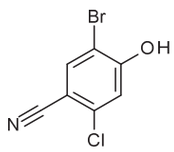
Intermedio B31:

4-Cloro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo



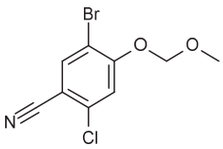
Método A:

Etapa 1: 5-Bromo-2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo



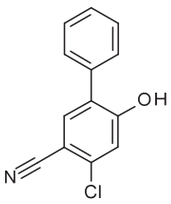
A una solución de 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo (4,0 g, CAS: 3336-16-1) en acetonitrilo anhidro (80 ml) se le añadió gota a gota TfOH (2,53 ml) a -30 ºC y la mezcla de reacción se agitó a -30 ºC durante 10 min. Después, se añadió NBS (6,49 g) y la mezcla se agitó a -30 ºC durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a 25 ºC y se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bisulfito sódico y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 2-6 %/hexano) para proporcionar 5-bromo-2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo (1,2 g, 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 231,6 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 5-Bromo-2-cloro-4-metoximetoxi-benzonitrilo



A una suspensión de NaH (62 mg, al 60 % en aceite mineral) en THF anhidro (10 ml) a 0 ºC se le añadió una solución de 5-bromo-2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo (300 mg) en THF anhidro (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 30 min. Después, se añadió gota a gota MOM-Cl (0,147 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-3 %/hexano) para proporcionar 5-bromo-2-cloro-4-metoximetoxi-benzonitrilo (315 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (, $CDCl_3$): 3,51 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

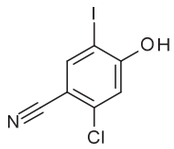
Etapa 3: 4-Cloro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo



A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-metoximetoxi-benzonitrilo (100 mg) y ácido fenilborónico (132,3 mg, CAS: 98-80-6) en DMF anhidra (50 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió K_2CO_3 (149.7 mg) a 25 ºC y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min. Después, se añadió complejo de Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (8,85 mg) y la mezcla se purgó de nuevo con argón durante 10 min y después se calentó a 120 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5-7 %/hexano) para proporcionar 4-cloro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo (43 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (, $CDCl_3$): 5,91 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,44-7,56 (m, 4H).

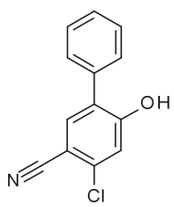
Método B:

Etapa 1: 5-yodo-2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo



A una solución de 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (1,18 g, CAS: 3336-16-1) en ácido acético (10 ml) y DCM (10 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (100 µl) y después N-yodosuccinimida (1,66 g) en una porción a ta en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a ta durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El material en bruto se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO, cartucho de 100 g de gel de sílice, gradiente de EtOAc del 0 % al 20 % en heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado junto con alguna cantidad de productos secundarios di-yodados se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío. El residuo (1,42 g) se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Columna: Gemini NX 3 u 50 x 4,6 mm; Eluyente: ácido fórmico al 2 %, CH_3CN al 98 %) para proporcionar el compuesto del título (770 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN-): m/z = 278,0 $[M-H]^-$.

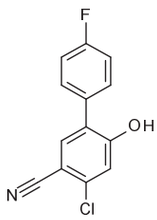
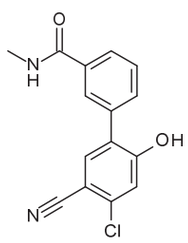
Etapa 2: 4-Cloro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo

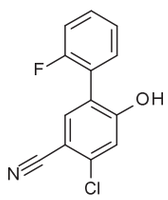
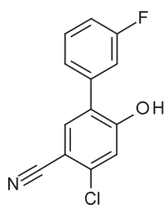
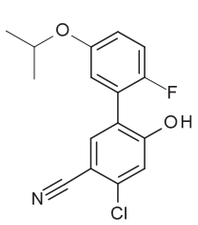


2-Cloro-4-hidroxi-5-yodobenzonitrilo (350 mg), ácido fenilborónico (160 mg) y carbonato sódico (398 mg) se combinaron con DMF (13,0 ml) y agua (2,0 ml) a ta en una atmósfera de argón. Después, a la suspensión de color naranja se le añadió [1,1`-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con DCM (133 mg). La mezcla de reacción se evaporó tres veces y se purgó con argón y después se calentó a 80 ºC durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo/agua y después se acidificó con una solución saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El material

en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO, gel de sílice, cartucho de 40 g, CH_2Cl_2 al 100 % y después CH_2Cl_2/CH_3CN = 96/4). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.
EM (IEN^-): m/z = 228.1 $[M-H]^-$. El análisis por RMN coincide con el material descrito anteriormente en el método A.

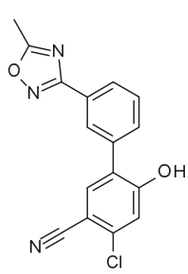
Los siguientes Intermedios se prepararon de forma análoga al intermedio B31, por el método A a partir de 5-bromo-2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo (intermedio B31, etapa 1), o por el método B a partir de 5-yodo-2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo, y los precursores de ácido borónico que se indican en la siguiente tabla:

Intermedio	**Nombre sistemático**	**Estructura principal/intermedio**	**EM, m/z**
B32	4-Cloro-4'-fluoro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo 	ácido 4-fluorofenilborónico CAS: 1765-93-1 Método A	EM (IEN): 245,6 $[M+H]^+$
B33	Metilamida del ácido 4'-cloro-5'-ciano-2'-hidroxi-bifenil-3-carboxílico 	ácido 3-(N-metilaminocarbonil) fenilborónico CAS: 832695-88-2 Método A	EM (IEN): 287,1 $[M+H]^+$

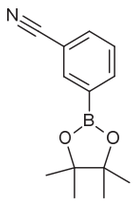
Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B84	2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo 	ácido 2-fluorofenilborónico CAS: 09/03/1993 Método B	EM (IEN): 248,1 $[M+H]^+$
B85	2-cloro-5-(3-fluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo 	ácido 3-fluorofenilborónico CAS: 768-35-4 Método B	EM (IEN): 246,1 $[M-H]^-$
B89	2-cloro-5-(2-fluoro-5-propan-2-iloxifenil)-4-hidroxibenzonitrilo 	ácido (2-fluoro-5-propan-2-iloxifenil)borónico CAS: 849062-30-2 Método B	EM (IEN): 304,2 $[M-H]^-$

<u>Intermedio B35:</u>

4-Cloro-6-hidroxi-3'-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bifenil-3-carbonitrilo

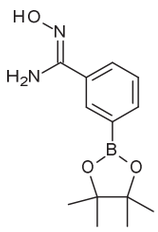


<u>Etapa 1: 3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo</u>



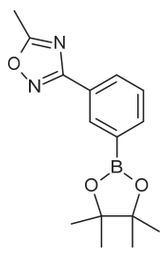
A una solución de ácido 3-cianofenilborónico (2,5 g, CAS: 150255-96-2) en THF anhidro (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron pinacol (2,95 g) y Na_2SO_4 (10 g) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 25 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Después, el Na_2SO_4 se retiró por filtración y todos los volátiles se evaporaron. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Después, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,72 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó directamente en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

Etapa 2: N-Hidroxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamidina



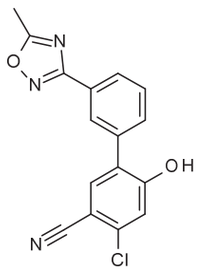
A una solución de -(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo (4,65 g) en etanol (150 ml) se le añadieron DIPEA (7.15 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (3,53 g) a 25 ºC. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Todos los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar N-hidroxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamidina junto con algunas impurezas (5,7 g) en forma de un sólido pegajoso de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 262,8 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 5-Metil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[1,2,4]oxadiazol



Una solución de N-hidroxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamidina (5,7 g) en anhídrido acético (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. El anhídrido acético se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se separó, se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$, agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 287,0 $[M+H]^+$.

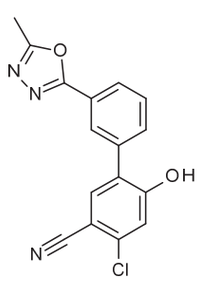
Etapa 4: 4-Cloro-6-hidroxi-3'-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bifenil-3-carbonitrilo



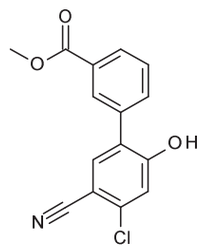
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B31, etapa 3, a partir de 5-bromo-2-cloro-4-metoximetoxi-benzonitrilo (Intermedio B32, etapa 2) (300 mg) y 5-metil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[1,2,4]oxadiazol (932 mg) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (190 mg, 56 %). EM (IEN): m/z = 310,2 $[M-H]^-$.

Intermedio B37:

4-Cloro-6-hidroxi-3'-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bifenil-3-carbonitrilo

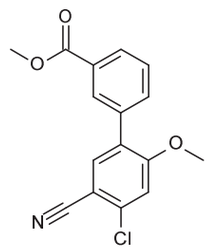


Etapa 1: Éster metílico del ácido 4'-cloro-5'-ciano-2'-hidroxi-bifenil-3-carboxílico



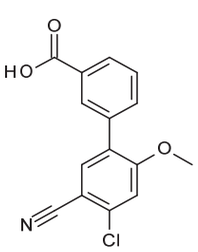
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B31, etapa 3, a partir de 5-bromo-2-cloro-4-metoximetoxi-benzonitrilo (Intermedio B31, etapa 2) (1,0 g) y ácido 3-metoxicabonilfenilborónico (973 mg, CAS: 99769-19-4) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (430 mg, 41 %). EM (IEN): m/z = 286 $[M-H]^-$.

Etapa 2: Éster metílico del ácido 4'-cloro-5'-ciano-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico



A una solución de éster metílico del ácido 4'-cloro-5'-ciano-2'-hidroxi-bifenil-3-carboxílico (650 mg) en DMF anhidra (30 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (1,10 g) y yoduro de metilo (0,169 ml) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-15 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (490 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó sin caracterización adicional.

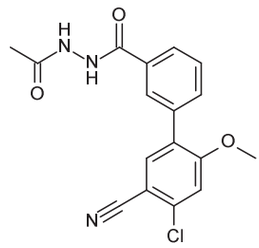
Etapa 3: Ácido 4'-cloro-5'-ciano-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico



A una solución de éster metílico del ácido 4'-cloro-5'-ciano-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico (490 mg) en una mezcla de THF y agua (45 ml) se le añadió $LiOH-H_2O$ (136,6 mg) a 25 ºC y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. Después, la

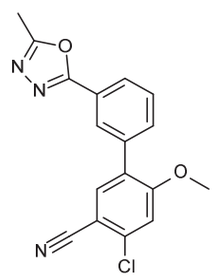
mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó por adición de HCl 6 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el compuesto del título (410 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 286,1 $[M-H]^-$.

Etapa 4: N'-Acetil-hidrazida del ácido 4'-cloro-5'-ciano-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico



A una solución de ácido 4'-cloro-5'-ciano-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico (410 mg) en DMF anhidra (30 ml) se le añadieron HBTU (812,1 mg) y DIPEA (0,76 ml) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se añadió hidrazida del ácido acético (211,42 mg) y la agitación se continuó durante 16 h. El disolvente se evaporó y al residuo restante se le añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2-3 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título (470 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 344,2 $[M+H]^+$.

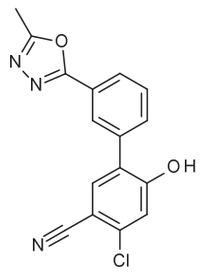
Etapa 5: 4-Cloro-6-metoxi-3'-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bifenil-3-carbonitrilo



Una solución de N'-acetil-hidrazida del ácido 4'-cloro-5'-ciano-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico (400 mg) en $POCl_3$(10 ml) se calentó a 110 ºC durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y todos los volátiles se retiraron a presión reducida. Al residuo restante se le añadió una solución sat. de $NaHCO_3$ (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

sílice (EtOAc al 10-15 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 326,2 $[M+H]^+$.

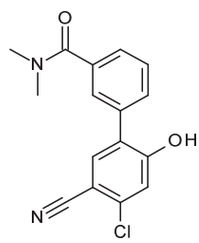
Etapa 6: 4-Cloro-6-hidroxi-3'-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bifenil-3-carbonitrilo



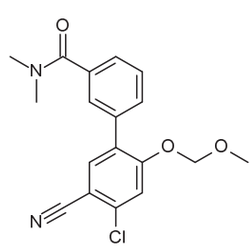
A una solución de 4-cloro-6-metoxi-3'-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bifenil-3-carbonitrilo (110 mg) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió BBr_3 (0,4 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 28 h. De nuevo, se añadió BBr_3 (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h más. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30-45 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 310,2 $[M-H]^-$.

Intermedio B39:

3-(4-Cloro-5-ciano-2-hidroxi-fenil)-N,N-dimetil-benzamida



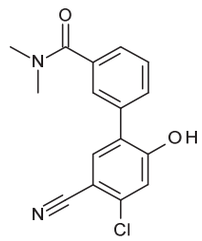
Etapa 1: 3-[4-Cloro-5-ciano-2-(metoximetoxi)fenil]-N,N-dimetil-benzamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B31, etapa 3, a partir de 5-bromo-2-cloro-4-metoximetoxi-benzonitrilo (Intermedio B31, etapa 2) (48,9 mg) y ácido 3-(dimetilcarbamoil)fenilborónico (40,9 mg, CAS: 373384-14-6) y se

obtuvo en forma de una goma de color amarillo claro (43 mg, 71 %). EM (IEN): m/z = 698,3 $[2M+H]^+$.

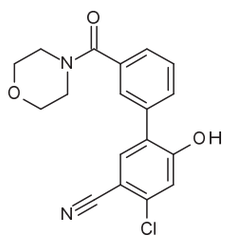
Etapa 2: 3-(4-Cloro-5-ciano-2-hidroxi-fenil)-N,N-dimetil-benzamida



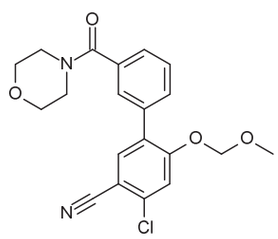
A una solución de 3-[4-cloro-5-ciano-2-(metoximetoxi)fenil]-N,N-dimetil-benzamida (40,0 mg) en dioxano (1 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 N en dioxano (150 µl) a 0 ºC. Después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Se añadió más cantidad de HCl 4 N en dioxano (100 µl) y la suspensión resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y después se coevaporó tres veces en DCM. El sólido de color blanquecino resultante (34 mg, 97 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN): m/z = 301,1 $[M+H]^+$.

Intermedio B41:

2-Cloro-4-hidroxi-5-[3-(morfolin-4-carbonil)fenil]benzonitrilo



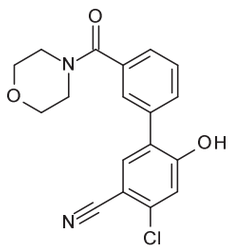
Etapa 1: 2-Cloro-4-(metoximetoxi)-5-[3-(morfolin-4-carbonil)fenil]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B31, etapa 3, a partir de 5-bromo-2-cloro-4-metoximetoxi-benzonitrilo (Intermedio B31, etapa 2) (50,0 mg) y ácido 3-(morfolin-4-carbonil)fenilborónico (51,0 mg, CAS: 723281-55-8) y se

obtuvo en forma de un sólido de color blanco (53 mg, 76 %). EM (IEN): m/z = 387,2 $[M+H]^+$.

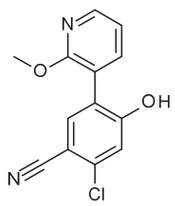
Etapa 2: 2-Cloro-4-hidroxi-5-[3-(morfolin-4-carbonil)fenil]benzonitrilo



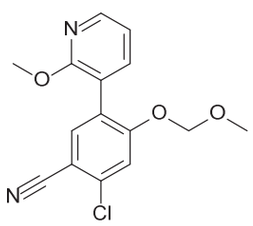
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B39, etapa 2, a partir de 2-cloro-4-(metoximetoxi)-5-[3-(morfolin-4-carbonil)fenil]benzonitrilo (49,9 mg) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (44 mg, 99 %). EM (IEN): m/z = 343,1 $[M+H]^+$.

Intermedio B54:

2-Cloro-4-hidroxi-5-(2-metoxi-3-piridil)benzonitrilo

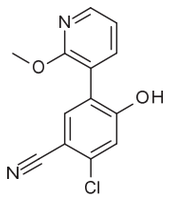


Etapa 1: 2-Cloro-4-(metoximetoxi)-5-(2-metoxi-3-piridil)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B31, etapa 3, a partir de 5-bromo-2-cloro-4-metoximetoxi-benzonitrilo (intermedio B31, etapa 2) (50,0 mg) y ácido 2-metoxipiridin-3-ilborónico (33,2 mg, eMolecules #BB-4033) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (43 mg, 78 %). EM (IEN): m/z = 305,1 $[M+H]^+$.

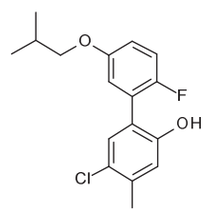
Etapa 2: 2-Cloro-4-hidroxi-5-(2-metoxi-3-piridil)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B39, etapa 2, a partir de 2-cloro-4-(metoximetoxi)-5-(2-metoxi-3-piridil)benzonitrilo (41,1 mg) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (35,2 mg, 100 %). EM (IEN): m/z = 261,1 $[M+H]^+$.

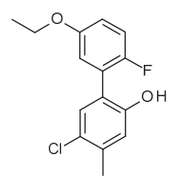
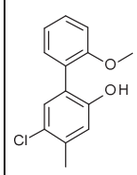
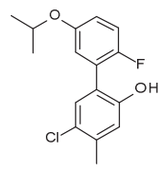
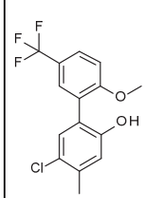
Intermedio B58

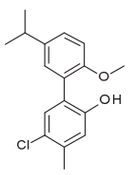
4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]-5-metilfenol



Se combinaron 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol (intermedio B1, etapa 3, 80 mg), ácido (2-fluoro-5-isobutoxifenil)borónico (75,8 mg, CAS: 1217500-65-6) y carbonato sódico (94,7 mg) con DMF (5,0 ml) y agua (0,85 ml) a ta en una atmósfera de argón. Después, a la suspensión de color naranja se le añadió [1,1`-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejo con diclorometano (31,6 mg, CAS: 95464-05-4). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 3 horas y después se enfrió y se mantuvo a ta durante 64 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se acidificó con una solución saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo claro (62 mg, 65 %). EM (IEN): m/z = 307,3 $[M-H]^-$.

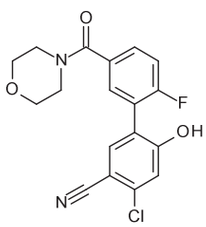
Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga al intermedio B58 a partir de 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol (Intermedio B1, etapa 3) y las estructuras principales correspondientes indicadas en la siguiente tabla:

Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B55	4-Cloro-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)-5-metilfenol 	ácido 5-etoxi-2-fluorofenilborónico CAS: 900174-60-9	EM (IEN): 279,2 $[M-H]^-$
B56	4-Cloro-2-(2-metoxifenil)-5-metilfenol 	ácido (2-metoxifenil)borónico CAS: 09/06/5720	EM (IEN): 249,2 $[M+H]^+$
B57	4-Cloro-2-(2-fluoro-5-propan-2-iloxifenil)-5-metilfenol 	ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico CAS: 849062-30-2	EM (IEN): 293,2 $[M-H]^-$
B59	4-Cloro-2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-metilfenol 	ácido (2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)borónico CAS: 240139-82-6)	EM (IEN): 315,2 $[M-H]^-$

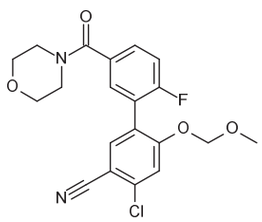
Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B60	4-Cloro-2-(2-metoxi-5-propan-2-ilfenil)-5-metilfenol 	ácido (5-isopropil-2-metoxifenil)borónico CAS: 216393-63-4)	EM (IEN): 289,3 $[M-H]^-$

Intermedio B61

2-Cloro-5-[2-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenil]-4-hidroxibenzonitrilo

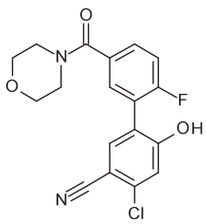


Etapa 1: 2-Cloro-5-[2-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenil]-4-(metoximetoxi)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B58 a partir de 5-bromo-2-cloro-4-metoximetoxi-benzonitrilo (intermedio B32, etapa 2) (100 mg) y ácido (2-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenil)borónico (110 mg, CAS: 1072951-41-7) y se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo claro (24 mg, 15 %). EM (IEN): m/z = 405,2 $[M+H]^+$.

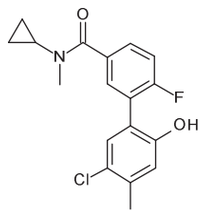
Etapa 2: 2-Cloro-5-[2-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenil]-4-hidroxibenzonitrilo



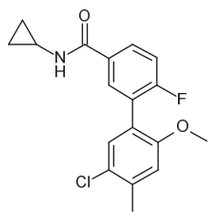
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B39, etapa 2 a partir de 2-cloro-5-[2-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenil]-4-(metoximetoxi)benzonitrilo (29 mg) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (14 mg, 54 %). EM (IEN): m/z = 361,1 $[M+H]^+$.

Intermedio B63

3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-*N*-ciclopropil-4-fluoro-*N*-metilbenzamida

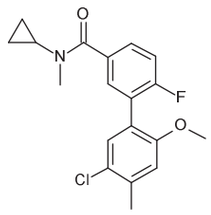


Etapa 1: 3-(5-Cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-ciclopropil-4-fluorobenzamida



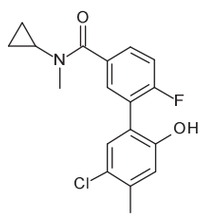
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B58 a partir de 1-cloro-5-yodo-4-metoxi-2-metilbenceno (intermedio B1, etapa 2) (265 mg) y ácido (5-(ciclopropilcarbamoil)-2-fluorofenil)borónico (251 mg, CAS: 874289-54-0) y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (163 mg, 52 %). EM (IEN): m/z = 334,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-(5-Cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-ciclopropil-4-fluoro-*N*-metilbenzamida



Se añadió una dispersión de hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (37,9 mg) a una solución de 3-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-ciclopropil-4-fluorobenzamida (158 mg) en DMF (4,0 ml) a ta en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a ta durante 45 minutos. Después, se añadió gota a gota yodometano (87,3 mg) durante un periodo de 2 minutos y la mezcla se agitó a ta durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (154 mg, 93 %). EM (IEN): m/z = 348,2 $[M+H]^+$.

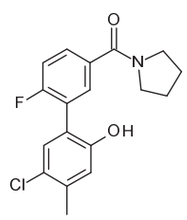
Etapa 3: 3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-*N*-ciclopropil-4-fluoro-*N*-metilbenzamida



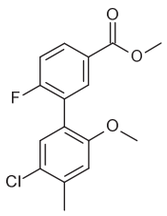
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B1, etapa 3, a partir de 3-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-ciclopropil-4-fluoro-*N*-metilbenzamida (151 mg) y se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (157 mg, 98 %). EM (IEN): m/z = 334,1 $[M+H]^+$.

Intermedio B62

[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]-pirrolidin-1-ilmetanona

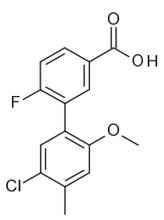


Etapa 1: 3-(5-Cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-fluorobenzoato de metilo



Se disolvió 3-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (3,75 g) en ciclopentilmetiléter (70 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después, a la mezcla se le añadieron acetato potásico (6,32 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,72 g) y [1,1`-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejo con diclorometano (526 mg CAS: 95464-05-4). La mezcla de reacción se calentó a 95 ºC durante 4 horas y después se enfrió a ta durante otra hora. A la mezcla se le añadió una solución de carbonato sódico (15 %, 26,2 ml), 1-cloro-5-yodo-4-metoxi-2-metilbenceno (intermedio B1, etapa 2) (6.06 g) y [1,1`-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejo con DCM (526 mg, CAS: 95464-05-4). La mezcla se calentó de nuevo a 85 ºC durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en hielo/agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con ciclopentilmetiléter. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (4,46 g, 67 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,43 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,85 (1H, s), 7,14-7,18 (1H, t), 7,24 (1H, s), 8,0-8,07 (2H, m).

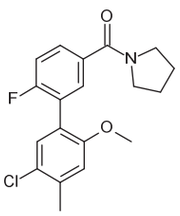
Etapa 2: Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-fluorobenzoico



Se añadió una solución 1 M de LiOH (2,51 ml) a una solución de 3-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-fluorobenzoato de metilo (310 mg) en THF (6,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a ta durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se acidificó con una solución 1 M de HCl a un pH = 1. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a

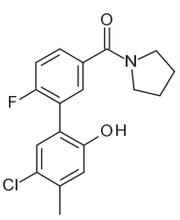
sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (309 mg, 99 %). EM (IEN): m/z = 293,2 $[M-H]^-$.

Etapa 3: [3-(5-Cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]-pirrolidin-1-ilmetanona



Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-fluorobenzoico (100 mg), pirrolidina (36,2 mg, CAS: 123-75-1) y 4-metilmorfolina (51.5 mg) se disolvieron en DMF (4,0 ml) a ta en una atmósfera de argón. A la solución de color amarillo claro se le añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (97.6 mg) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (68,8 mg). La mezcla se agitó a ta durante 2,5 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se basificó con una solución 2 M de Na_2CO_3. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con una solución 1 M de HCl y una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 % al 70 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 65 %). EM (IEN): m/z = 348,1 $[M+H]^+$.

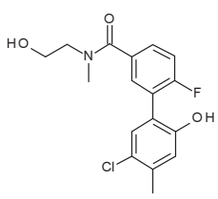
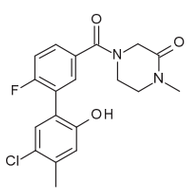
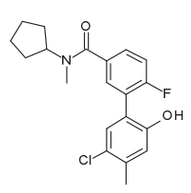
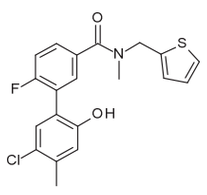
Etapa 4: [3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]-pirrolidin-1-ilmetanona

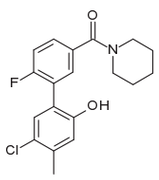
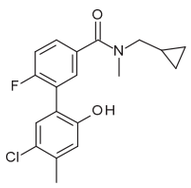
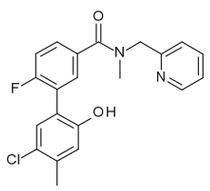


El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B1, etapa 3 a partir de [3-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]-pirrolidin-1-ilmetanona (74 mg) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (83 mg, 99 %). EM (IEN): m/z = 334,2 $[M+H]^+$.

Los siguientes intermedios se obtuvieron de forma análoga al Intermedio B62, reemplazando pirrolidina por la estructura principal de amina apropiada en la Etapa 3

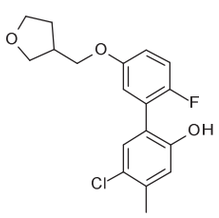
como se indica en la siguiente tabla:

Intermedio	**Nombre sistemático**	**Estructura principal/intermedio**	**EM, m/z**
B64	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluoro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida 	2-(metilamino)etanol CAS: 109-83-1	EM (IEN): 338,1 $[M+H]^+$
B65	4-[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona 	1-metilpiperazin-2-ona CAS: 59702-07-7	EM (IEN): 377,2 $[M+H]^+$
B66	4-[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona 	N-metilciclopentan-amina CAS: 2439-56-7	EM (IEN): 362,2 $[M+H]^+$
B68	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluoro-N-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)benzamida 	N-metil-1-(tiofen-2-il)metanamina CAS: 58255-18-8	EM (IEN): 390,1 $[M+H]^+$

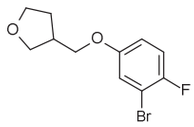
Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B69	[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]-piperidin-1-ilmetanona 	piperidina CAS: 110-89-4	EM (IEN): 348,2 $[M+H]^+$.
B70	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-N-metilbenzamida 	1-ciclopropil-N-metilmetanamina CAS: 18977-45-2	EM (IEN): 348,1 $[M+H]^+$
B71	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluoro-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida 	N-metil-1-(piridin-2-il)metanamina CAS: 21035-59-6	EM (IEN): 385,1 $[M+H]^+$

Intermedio B67

4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(oxolan-3-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenol

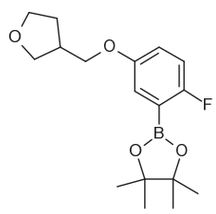


Etapa 1: 3-[(3-Bromo-4-fluorofenoxi)metil]oxolano



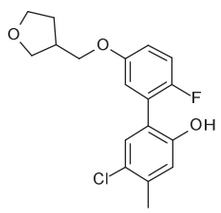
Se añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (1,22 g) durante un periodo de 5 minutos a una solución de 3-bromo-4-fluorofenol (1,05 g, CAS: 27407-11-0), (tetrahidrofuran-3-il)metanol (674 mg, CAS: 15833-61-1) y trifenilfosfina (1,87 g) en THF (12 ml) a 0 ºC en una atmósfera de argón. La solución de color amarillo se calentó a ta y se mantuvo a esta temperatura durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se basificó con una solución 2 M de NaOH para alcanzar pH = 10. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 % al 60 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo claro (1,26 g, 79 %). EM (IE): m/z = 274,0 $[M]^+$.

Etapa 2: 2-[2-Fluoro-5-(oxolan-3-ilmetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



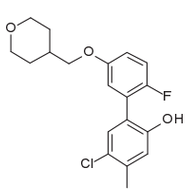
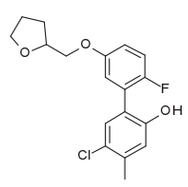
Una mezcla de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (129 mg), 3-[(3-bromo-4-fluorofenoxi)metil]oxolano (100 mg), acetato potásico (107 mg) y [1,1`-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejo con diclorometano (14,8 mg, CAS: 95464-05-4) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se purgó tres veces con argón y después se calentó a 85 ºC durante 20 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se vertió en hielo/agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 % al 20 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (90 mg, 62 %, pureza aprox. 80 %). EM (IE): m/z = 322,0 $[M]^+$.

Etapa 3: 4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(oxolan-3-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenol



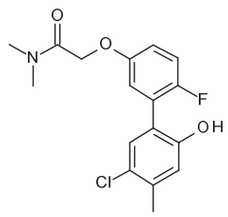
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B58 a partir de 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol (Intermedio B1, etapa 3) (58 mg) y 2-[2-fluoro-5-(oxolan-3-ilmetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (83.5 mg) y se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (29 mg, 39 %). EM (IEN): m/z = 337,1 $[M+H]^+$.

Los siguientes intermedios se obtuvieron de forma análoga al Intermedio B67, reemplazando (tetrahidrofuran-3-il)metanol en la etapa 1 por la estructura principal de alcohol apropiada como se indica en la siguiente tabla:

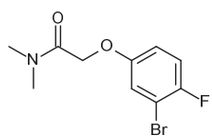
Intermedio	**Nombre sistemático**	**Estructura principal/intermedio**	**EM, m/z**
B72	4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenol 	(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol CAS: 14774-37-9	EM (IEN): 351,1 $[M+H]^+$
B74	4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(oxolan-2-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenol 	(tetrahidrofuran-2-il)metanol CAS: 97-99-4	EM (IEN): 335,2 $[M-H]^-$

Intermedio B75

2-[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenoxi]-*N*,*N*-dimetilacetamida

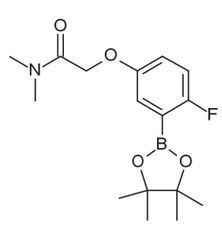


Etapa 1: 2-(3-Bromo-4-fluorofenoxi)-*N*,*N*-dimetilacetamida



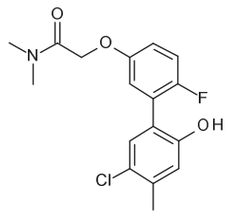
3-Bromo-4-fluorofenol (500 mg, CAS 27407-11-0), Se combinaron 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (573 mg) y carbonato potásico (832 mg) con acetona (15 ml) a ta en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas y después se mantuvo a ta durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 % al 80 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo claro (934 mg, 91 %, pureza aprox. 70 %). EM (IEN): m/z = 278,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 2-[4-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-*N*,*N*-dimetilacetamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B67, etapa 2 a partir de 2-(3-bromo-4-fluorofenoxi)-*N*,*N*-dimetilacetamida (930 mg) y se obtuvo en forma de un aceite incoloro (188 mg, 18 %, pureza del 70 %). EM (IEN): m/z = 324,2 $[M+H]^+$.

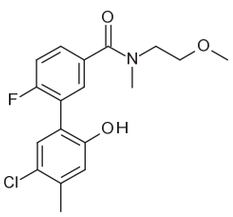
Etapa 3: 2-[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenoxi]-*N*,*N*-dimetilacetamida



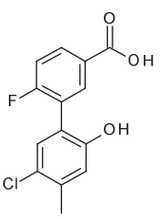
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B58 a partir de 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol (intermedio B1, etapa 3) (108 mg) y 2-[4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-*N*,*N*-dimetilacetamida (186 mg, pureza del 70 %) y se obtuvo en forma de una espuma de color pardo claro (63 mg, 46 %). EM (IEN): m/z = 338,1 $[M+H]^+$.

Intermedio B73

3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluoro-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilbenzamida

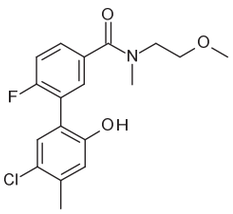


Etapa 1: Ácido 3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorobenzoico



Se combinó ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-fluorobenzoico (Intermedio B62, etapa 2) (145 mg) con diclorometano (5,0 ml) a 0 ºC en una atmósfera de argón. Después, se añadió gota a gota una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (1,23 ml) durante un periodo de 2 minutos. Después, la solución de color amarillo resultante se mantuvo a ta durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (146 mg, 100 %). EM (IEN): m/z = 559.2 $[2M-H]^-$.

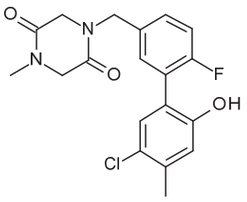
Etapa 2: 3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluoro-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilbenzamida



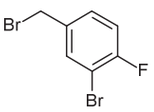
El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Intermedio B62, etapa 3 a partir de ácido 3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorobenzoico (50 mg) usando 2-metoxi-N-metiletanamina (24 mg, CAS: 38256-93-8) en lugar de pirrolidina y se obtuvo en forma de una espuma de color blanco (40 mg, 63 %). EM (IEN): m/z = 352,1 $[M+H]^+$.

Intermedio B76

1-[[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-4-metilpiperazin-2,5-diona

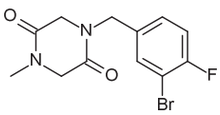


Etapa 1: 2-Bromo-4-(bromometil)-1-fluorobenceno



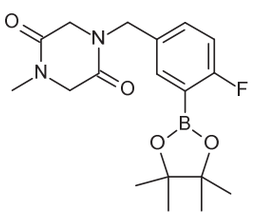
Se añadió tetrabromometano (7,28 g) a una solución de 3-bromo-4-fluorofenil)metanol (3,0 g, CAS: 77771-03-0) en THF (50 ml) a 0 ºC en una atmósfera de argón. Después, se añadió gota a gota una solución de trifenilfosfina (5.76 g) en THF (30 ml) durante un periodo de 40 minutos. La mezcla se calentó a ta y se mantuvo a esta temperatura durante 65 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 % al 10 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo claro (5,10 g, 95 %, pureza del 70 %). EM (IE): m/z = 267,9 $[M]^+$.

Etapa 2: 1-[(3-Bromo-4-fluorofenil)metil]-4-metilpiperazin-2,5-diona



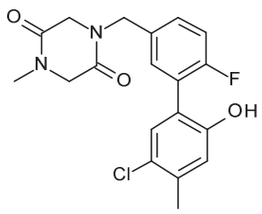
1-Metilpiperazin-2,5-diona (150 mg, CAS: 5625-52-5) se disolvió en DMF (5,0 ml) a ta en una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadió en una porción una dispersión al 60 % de en aceite mineral (103 mg). La suspensión se agitó a 0 ºC durante 10 minutos y después se calentó a ta durante 45 minutos. Después, se añadió gota a gota 2-bromo-4-(bromometil)-1-fluorobenceno (627 mg) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se agitó a ta durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de una goma de color pardo claro (121 mg, 32 %). EM (IEN): m/z = 315,0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 1-[[4-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-4-metilpiperazin-2,5-diona



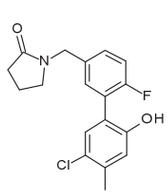
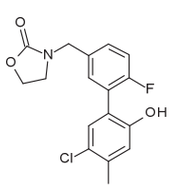
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B67, etapa 2, a partir de 1-[(3-bromo-4-fluorofenil)metil]-4-metilpiperazin-2,5-diona (120 mg) y se obtuvo en forma de una goma de color pardo claro (102 mg, 52 %, pureza del 70 %). EM (IEN): m/z = 363,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 1-[[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-4-metilpiperazin-2,5-diona



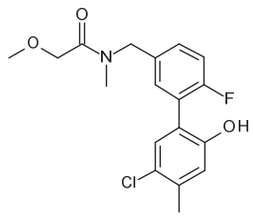
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B58 a partir de 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol (intermedio B1, etapa 3) (52 mg) y 1-[[4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-4-metilpiperazin-2,5-diona (100 mg, pureza ~70 %) y se obtuvo en forma de una espuma de color pardo claro (28 mg, 37 %). EM (IEN): m/z = 377,1 $[M+H]^+$.

Los siguientes intermedios se obtuvieron de forma análoga al intermedio B76, reemplazando 1-metilpiperazin-2,5-diona en la Etapa 2 por la estructura principal de amida apropiada como se indica en la siguiente tabla:

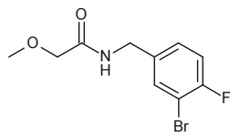
Intermedio	**Nombre sistemático**	**Estructura principal/intermedio**	**EM, m/z**
B81	1-[[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]pirrolidin-2-ona 	pirrolidin-2-ona CAS: 616-45-5	EM (IEN): 334,0 $[M+H]^+$
B82	3-[[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona 	oxazolidin-2-ona CAS: 497-25-6	EM (IEN): 334,1 $[M-H]^-$

Intermedio B78

***N*-[[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-2-metoxi-*N*-metilacetamida**

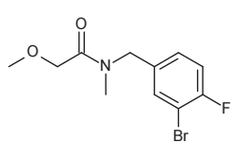


Etapa 1: *N*-[(3-Bromo-4-fluorofenil)metil]-2-metoxiacetamida



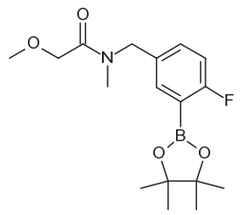
Ácido 2-metoxiacético (165 mg, CAS: 625-45-6), clorhidrato de (3-bromo-4-fluorofenil)-metanamina (529 mg, CAS: 202865-68-7) y 4-metilmorfolina (741 mg) se disolvieron en DMF (6,0 ml) a ta en una atmósfera de argón. A la solución de color amarillo claro se le añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (527 mg) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (371 mg). La mezcla se agitó a ta durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se basificó con una solución 2 M de Na_2CO_3. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 % al 80 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (503 mg, 98 %). EM (IEN): m/z = 278,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *N*-[(3-Bromo-4-fluorofenil)metil]-2-metoxi-*N*-metilacetamida



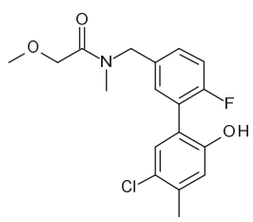
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B63, etapa 2, a partir de *N*-[(3-bromo-4-fluorofenil)metil]-2-metoxiacetamida (290 mg) y se obtuvo en forma de un líquido incoloro (198 mg, 62 %). EM (IEN): m/z = 290,0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *N*-[[4-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-2-metoxi-*N*-metilacetamida



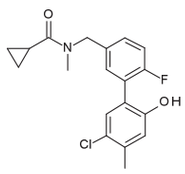
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B67, etapa 2, a partir de *N*-[(3-bromo-4-fluorofenil)metil]-2-metoxi-*N*-metilacetamida (199 mg) y se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo claro (262 mg, 57 %, pureza del 50 %). EM (IEN): m/z = 338,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: *N*-[[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-2-metoxi-*N*-metilacetamida



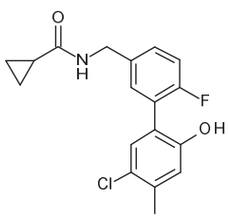
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B58 a partir de 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol (intermedio B1, etapa 3) (102 mg) y *N*-[[4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-2-metoxi-*N*-metilacetamida (256 mg, pureza ~50 %) y se obtuvo en forma de una goma de color amarillo (106 mg, 64 %, pureza del 80 %). EM (IEN): m/z = 352,1 $[M+H]^+$.

Los siguientes intermedios se obtuvieron de forma análoga al intermedio B78, reemplazando ácido 2-metoxiacético en la Etapa 1 por la estructura principal de ácido carboxílico apropiada como se indica en la siguiente tabla:

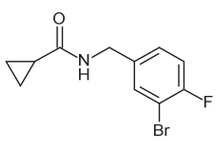
Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B80	N-[[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-N-metilciclopropanocarboxamida 	ácido ciclopropanocarboxílico CAS: 1759-53-1	EM (IEN): 348,1 $[M+H]^+$

Intermedio B79

***N*-[[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]ciclopropano-carboxamida**

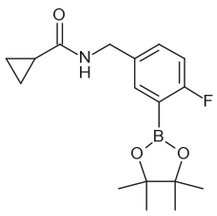


Etapa 1: *N*-[(3-Bromo-4-fluorofenil)metil]ciclopropanocarboxamida



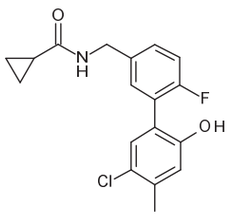
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B78, etapa 1, a partir de ácido ciclopropanocarboxílico (127 mg, CAS: 1759-53-1) y se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (444 mg, 100 %). EM (IEN): m/z = 272,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *N*-[[4-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida



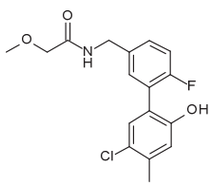
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B67, etapa 2, a partir de *N*-[(3-bromo-4-fluorofenil)metil]ciclopropanocarboxamida (217 mg) y se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (257 mg, 61 %, pureza del 60 %). EM (IEN): m/z = 320,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *N*-[[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]ciclopropano-carboxamida



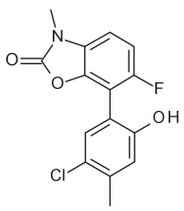
El compuesto del título se preparó de forma análoga al intermedio B58 a partir de 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol (intermedio B1, etapa 3) (119 mg) y *N*-[[4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida (236 mg, pureza ~60 %) y se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo claro (63 mg, 42 %). EM (IEN): m/z = 334,1 $[M+H]^+$.

Los siguientes intermedios se obtuvieron de forma análoga al intermedio B79, reemplazando ácido ciclopropanocarboxílico en la etapa 1 por la estructura principal de ácido carboxílico apropiada como se indica en la siguiente tabla:

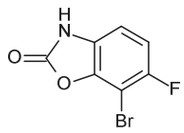
Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B83	N-[[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-2-metoxiacetamida 	ácido 2-metoxiacético CAS: 625-45-6	EM (IEN): 336,1 $[M-H]^-$

Intermedio B77

7-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2-ona

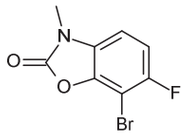


Etapa 1: 7-Bromo-6-fluoro-3*H*-1,3-benzoxazol-2-ona



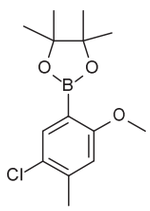
Una solución de 1,1´-carbonildiimidazol (378 mg) en tetrahidrofurano (6,0 ml) se añadió a una suspensión de 6-amino-2-bromo-3-fluorofenol (400 mg, CAS: 1257535-00-4) en THF (5,0 ml) a ta en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a ta durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (298 mg, 65 %). EM (IEN): m/z = 230,0 $[M-H]^-$.

Etapa 2: 7-Bromo-6-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2-ona



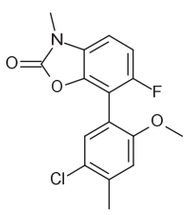
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B63, etapa 2, a partir de 7-bromo-6-fluoro-3*H*-1,3-benzoxazol-2-ona (290 mg) y se obtuvo en forma de una espuma de color pardo claro (263 mg, 84 %). EM (IE): m/z = 245,0 $[M]^+$.

Etapa 3: 2-(5-Cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



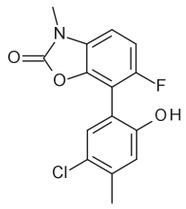
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B67, etapa 2, a partir de 1-cloro-5-yodo-4-metoxi-2-metilbenceno (Intermedio B1, etapa 2) (300 mg) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (75 mg, 21 %, pureza del 80 %). EM (IEN): m/z = 311,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 7-(5-Cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2-ona



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B58 a partir de 7-bromo-6-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2-ona (Intermedio B77, etapa 2) (38 mg) y 2-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (71 mg, pureza ~80 %) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (18 mg, 36 %). EM (IEN): m/z = 322,0 $[M+H]^+$.

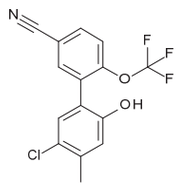
Etapa 5: 7-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2-ona



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B1, etapa 3, a partir de 7-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2-ona (18 mg) y se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (15 mg, 79 %, pureza del 90 %). EM (IEN): m/z = 306,1 $[M-H]^-$.

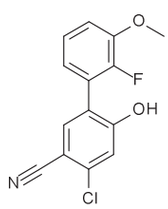
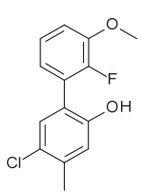
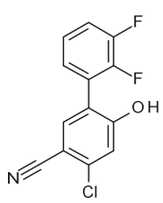
Intermedio B86

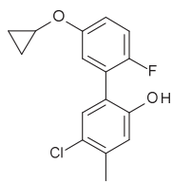
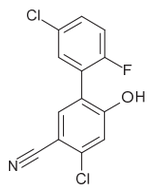
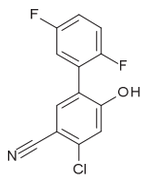
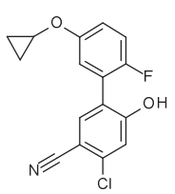
3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo

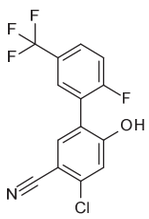


Se purgó tres veces ciclopentil metil éter (5 ml) con argón y después se combinó con 3-bromo-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo (130 mg, CAS: 191602-89-8), acetato potásico (144 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (130 mg) y complejo de [1,1`-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) DCM (20 mg). La mezcla se calentó a 95 ℃ durante 4 horas en una at mósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y después se combinó con una solución de carbonato sódico purgada con argón (al 15 % en agua, 600 µl), 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol (131 mg, obtenido en el Intermedio B1, etapa 3) y complejo de [1,1`-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) DCM (20 mg). La mezcla de reacción se calentó de nuevo a 86 ℃ durante 18 horas. La me zcla de reacción se enfrió a ta y después se vertió en hielo/agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cartucho de 20 g, gradiente de acetato de etilo del 0 % al 20 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (48 mg). EM (IEN^-): m/z = 326.3 $[M-H]^-$.

Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga al Intermedio B86 reemplazando 3-bromo-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo por el bromuro de arilo correspondiente y, si fuese apropiado, 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol por el yoduro de arilo correspondiente como se describe en la siguiente tabla:

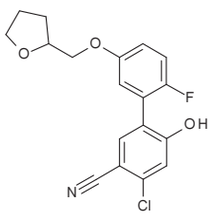
Intermedio	**Nombre sistemático**	**Estructuras principales/intermedios**	**EM, m/z**
B88	2-cloro-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-hidroxibenzonitrilo 	1-bromo-2-fluoro-3-metoxibenceno (CAS: 95970-22-2) y 2-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzonitrilo (Intermedio B31, Método B, etapa 1)	EM (IEN): 278,1 $[M+H]^+$
B90	4-cloro-2-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metilfenol 	1-bromo-2-fluoro-3-metoxibenceno (CAS: 95970-22-2) y 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol (Intermedio B1, etapa 3)	EM (IEN): 267,1 $[M+H]^+$
B91	2-cloro-5-(2,3-difluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo 	1-bromo-2,3-difluorobenceno (CAS: 38573-88-5) y 2-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzonitrilo (Intermedio B31, Método B, etapa 1)	EM (IEN^-): 264,1 $[M-H]^-$

Intermedio	Nombre sistemático	Estructuras principales/intermedios	EM, m/z
B92	4-cloro-2-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-5-metilfenol 	2-bromo-4-ciclopropiloxi-1-fluorobenceno (CAS: 1243469-64-8) y 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol (Intermedio B1, etapa 3)	EM (IEN): 293,1 $[M+H]^+$
B93	2-cloro-5-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo 	2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (CAS: 1996-30-1) y 2-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzonitrilo (Intermedio B31, Método B, etapa 1)	EM (IEN^-): 280,1 $[M-H]^-$
B94	2-cloro-5-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo 	2-bromo-1,4-difluorobenceno (CAS: 399-94-0) y 2-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzonitrilo (Intermedio B31, Método B, etapa 1)	EM (IEN^-): 264,1 $[M-H]^-$
B95	2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo 	2-bromo-4-ciclopropiloxi-1-fluorobenceno (CAS: 1243469-64-8) y 2-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzonitrilo (Intermedio B31, Método B, etapa 1)	EM (IEN^-): 302,2 $[M-H]^-$

Intermedio	Nombre sistemático	Estructuras principales/intermedios	EM, m/z
B96	2-cloro-5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxibenzonitrilo 	2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (CAS: 68322-84-9) y 2-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzonitrilo (Intermedio B31, Método B, etapa 1)	EM (IEN$^-$): 314,2 [M-H]$^-$

Intermedio B87

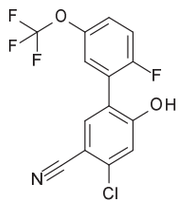
2-Cloro-5-[2-fluoro-5-(oxolan-2-ilmetoxi)fenil]-4-hidroxibenzonitrilo



Este material se preparó de forma análoga al Intermedio B67, etapas 1-3, reemplazando en la etapa 1 (tetrahidrofuran-3-il)metanol por (tetrahidrofuran-2-il)metanol (CAS: 97-99-4), y en la etapa 3 4-cloro-2-yodo-5-metilfenol por 2-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzonitrilo (preparado en el Intermedio B31, Método B, etapa 1). Aceite de color pardo claro: EM (IEN): 348,1 $[M+H]^+$.

Intermedio B97

2-Cloro-5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxibenzonitrilo

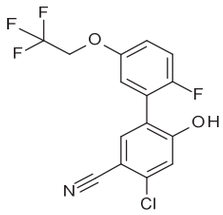


Este material se preparó de forma análoga al Intermedio B86 a partir de 2-bromo-1-

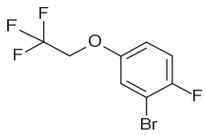
fluoro-4-(trifluorometoxi)benceno (210 mg, CAS: 286932-57-8) y 2-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzonitrilo (204 mg, Intermedio B31. Método B, Etapa 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (130 mg, 47 %). EM (m/z): 330,1 $[M-H]^-$.

Intermedio B98

2-Cloro-5-[2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-hidroxibenzonitrilo

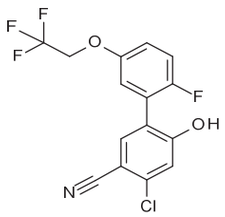


Etapa 1: 2-Bromo-1-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno



3-Bromo-4-fluorofenol (500 mg, CAS: 27407-11-0), 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (824 mg, CAS: 353-83-3) y carbonato potásico (1,09 g) se combinaron con DMF (10,0 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 80 ºC durante 2 horas y después a 60 ºC durante 16 horas más. El análisis por TLC mostró gran cantidad de material de partida. Se añadieron más 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (824 mg) y carbonato potásico (724 mg) y la mezcla se calentó de nuevo a 80 ºC durante 64 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en hielo/agua. La capa acuosa se basificó con una solución sat. de Na_2CO_3 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El DMF residual se retiró por coevaporación con tolueno. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO, gel de sílice, cartucho de 25 g, acetato de etilo del 0 % al 20 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo claro (601 mg, 80 %). EM (IE, m/z): 272,0 $[M]^+$.

Etapa 2: 2-Cloro-5-[2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-hidroxibenzonitrilo

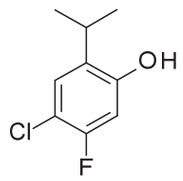


Este material se preparó de forma análoga al Intermedio B86 a partir de 2-bromo-1-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (220 mg) y 2-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzonitrilo (203 mg, Intermedio B31. Método B, Etapa 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (8 mg, 3 %). EM (m/z) 346,1 $[M+H]^+$.

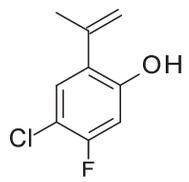
Intermedios C

Intermedio C3

4-Cloro-5-fluoro-2-isopropil-fenol



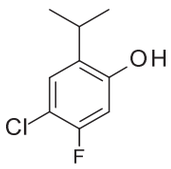
Etapa 1: 4-Cloro-5-fluoro-2-isopropenil-fenol



A una solución de 4-cloro-5-fluoro-2-yodo-fenol (500 mg, CAS: 1235407-15-4) en DMF (8 ml) se le añadieron pinacol éster del ácido isopropenilborónico (771 mg, CAS: 126726-62-3) y K_2CO_3 (761 mg) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. Después, se añadió complejo de $Pd(dppf)Cl_2$ DCM (45 mg, CAS: 14221-01-3) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con H_2O (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 2-4 %/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (263 mg, 76 %).

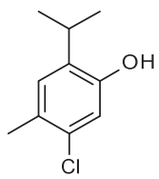
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,07 (3H, s), 5,15 (1H, s), 5,42 (1H, s), 5,73 (1H, s a), 6,73 (1H, d, *J* = 8), 7,12 (1H, d, J = 8).

Etapa 2: 4-Cloro-5-fluoro-2-isopropil-fenol



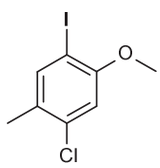
Una solución de 4-cloro-5-fluoro-2-isopropenil-fenol (524 mg) en MeOH (30 ml) se purgó con argón durante 15 min. Después, se añadió paladio al 10 % sobre carbono (130 mg, CAS: 7440-05-3) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 min más. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 16 horas a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el lecho de celite se lavó con EtOAc (20 ml) y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color verde (513 mg, 97 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,25 (6H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 4,99 (1H, s), 6,58 (1H, d, *J* = 12), 7,13 (1H, d, J = 8).

Intermedio C4:



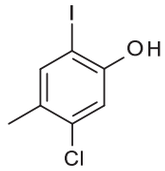
5-Cloro-2-isopropil-4-metil-fenol

Etapa 1: 1-Cloro-4-yodo-5-metoxi-2-metil-benceno



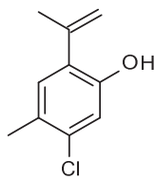
El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Intermedio A14, etapa 5, a partir de 4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenilamina (CAS: 62492-42-6) en forma de un líquido de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,25 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,79 (1H, s), 7,60 (1H, s).

Etapa 2: 5-Cloro-2-yodo-4-metil-fenol



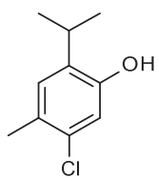
El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Intermedio B1, etapa 3, a partir de 1-cloro-4-yodo-5-metoxi-2-metil-benceno en forma de un líquido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,25 (3H, s), 5,17 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,49 (1H, s).

Etapa 3: 5-Cloro-2-isopropenil-4-metil-fenol



El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Intermedio C3, etapa 1, a partir de pinacol éster del ácido 5-cloro-2-yodo-4-metil-fenol and isopropenilborónico (CAS: 126726-62-3) en forma de un líquido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,20 (3H, s), 2,26 (3H, s), 5,10 (1H, s), 5,38 (1H, s), 6,93 (1H, s), 6,94 (1H, s).

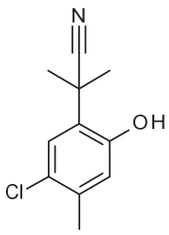
Etapa 4: 5-Cloro-2-isopropil-4-metil-fenol



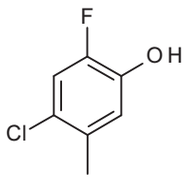
El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Intermedio C3, etapa 2, a partir de 5-cloro-2-isopropenil-4-metil-fenol por hidrogenación en forma de un líquido incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,22 (6H, m), 2,27 (3H, s), 3,08-3,11 (1H, m), 4,63 (1H, s), 6,75 (1H, s), 6,93 (1H, s).

Intermedio C9:

2-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-2-metil-propionitrilo

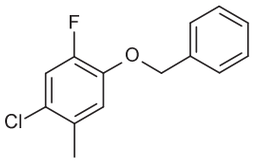


Etapa 1: 4-Cloro-2-fluoro-5-metil-fenol



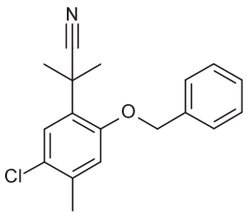
A una solución de 2-fluoro-5-metil-fenol (5,0 g, CAS: 63762-79-8) en AcOH (50 ml) se le añadieron NCS (5,82 g, CAS: 128-09-6) y ácido tríflico (1,76 ml, CAS: 1493-13-6) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 40-50 %/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (3,5 g, 55 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,26 (3H, s), 6,85 (1H, d, *J* = 8), 7,07 (1H, d, *J* = 8).

Etapa 2: 1-Benciloxi-4-cloro-2-fluoro-5-metil-benceno



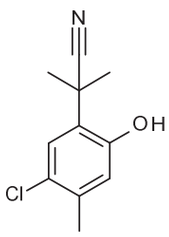
A una solución agitada de 4-cloro-2-fluoro-5-metil-fenol (3,25 g) en CH_3CN (50 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (13,19 g, CAS: 534-17-8) y bromuro de bencilo (2,66 ml, CAS: 100-39-0) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 %/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,94 g, 78 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,27 (3H, s), 5,09 (2H, s), 6,85 (1H, d, *J* = 8), 7,09 (1H, d, *J* = 12), 7,30-7,42 (5H, m).

Etapa 3: 2-(2-Benciloxi-5-cloro-4-metil-fenil)-2-metil-propionitrilo



A una solución agitada de 1-benciloxi-4-cloro-2-fluoro-5-metil-benceno (1,0 g) en tolueno anhidro (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadieron isobutironitrilo (1,43 ml, CAS: 78-82-0) y KHMDS (6 ml, CAS: 40949-94-8, solución 1 M en tolueno) y la mezcla de reacción se agitó a 60 ℃ durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 3-20 %/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (167 mg, 14 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,74 (6H, s), 2,32 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,85 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,31-7,51 (5H, m).

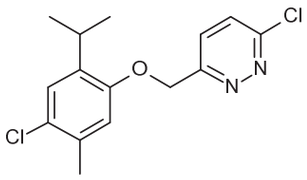
Etapa 4: 2-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-2-metil-propionitrilo



A una solución agitada de 2-(2-benciloxi-5-cloro-4-metil-fenil)-2-metil-propionitrilo (420 mg) en DCM seco (20 ml) a -78 ℃ se le añadió BCl_3 (2,8 ml, solución 1 M en DCM, CAS: 10294-34-5) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ℃ durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/hexano) para dar el producto del título en forma de un sólido de color pardo (50 mg, algunas impurezas). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,76 (6H, s), 2,28 (3H, s), 6,57 (1H, s), 7,29 (1H, s).

Intermedio C1-A:

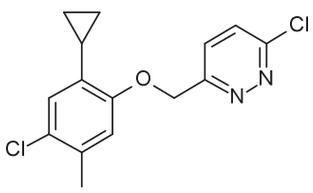
3-Cloro-6-[(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)metil]piridazina



A una solución de 3-cloro-6-clorometil-piridazina (81 mg, CAS: 120276-59-7) en acetona (5 ml) se le añadieron 4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenol (92 mg, CAS: 89-68-9) y K_2CO_3 (104 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 ml) y EtOAc (75 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con H_2O (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,072 g, 46 %). EM (IEN): m/z = 311.07 $[M]^+$.

Intermedio C2-A:

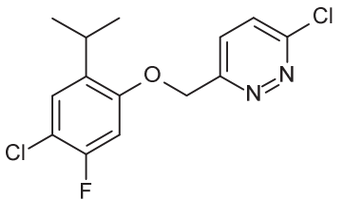
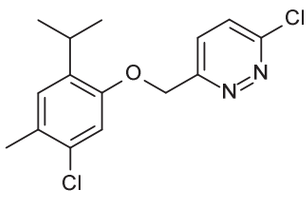
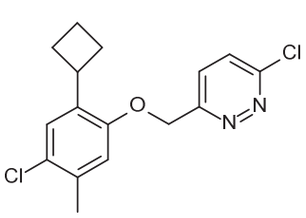
3-Cloro-6-(4-cloro-2-ciclopropil-5-metil-fenoximetil)-piridazina

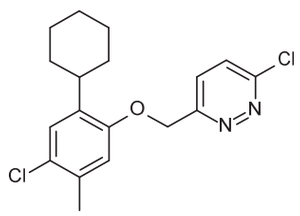
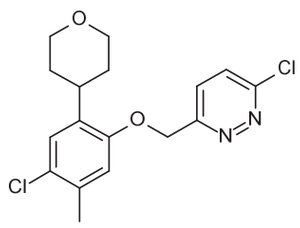
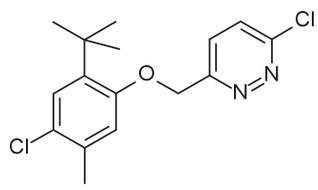


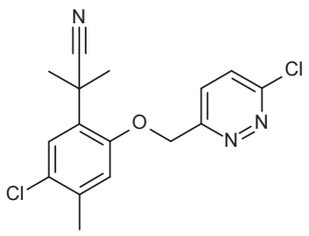
A una solución de 3-cloro-6-clorometil-piridazina (200 mg, CAS: 120276-59-7) en CH_3CN (10 ml) se le añadieron 4-cloro-2-ciclopropil-5-metil-fenol (82 mg, Intermedio A19), K_2CO_3 (109 mg, CAS: 584-08-7) y yoduro de tetrabutilamonio (16 mg, CAS: 311-28-4) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30-40 %/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (48 mg, 35 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 0,61-0,65 (2H, m), 0,90-0,95 (2H, m), 2,07-2,09 (1H, m), 2,28 (3H, s), 5,41 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,56 (1H, d, *J* = 8), 7,74 (1H, d, *J* = 8).

Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga al Intermedio C2-A a partir de 3-cloro-6-clorometil-piridazina disponible en el mercado (CAS: 120276-59-7)

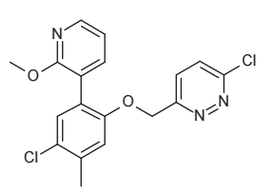
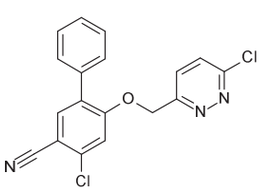
y la estructura principal de fenol apropiada como se indica en la siguiente tabla:

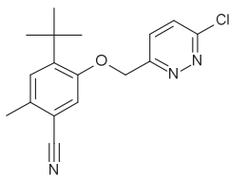
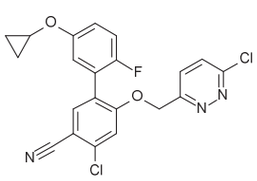
Intermedio	**Nombre sistemático**	**Estructura principal/intermedio**	**Datos analíticos**
C3-A	3-Cloro-6-(4-cloro-5-fluoro-2-isopropil-fenoximetil)-piridazina 	4-Cloro-5-fluoro-2-isopropil-fenol Intermedio C3	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (6H, m), 3,26-3,29 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,73 (1H, d, *J* = 8), 7,20 (1H, d, *J* = 8), 7,58 (1H, d, *J* = 8), 7,65 (1H, d, J = 8).
C4-A	3-Cloro-6-(5-cloro-2-isopropil-4-metil-fenoximetil)-piridazina 	5-Cloro-2-isopropil-4-metil-fenol Intermedio C4	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (6H, m), 2,25 (3H, s), 3,08-3,13 (1H, m), 4,65 (2H, s), 4,62 (d, *J* = 16), 4,76 (d, *J* = 8), 6,93 (1H, s), 6,99 (1H, s)
C5-A	3-Cloro-6-(4-cloro-2-ciclobutil-5-metil-fenoximetil)-piridazina 	4-cloro-2-ciclobutil-5-metil-fenol Intermedio A31	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,82-1,86 (1H, m), 1,98-2,16 (4H, m), 3,66-3,72 (5H, m), 5,35 (2H, s), 6,70 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,56 (1H, d, *J* = 8), 7,65 (1H, d, J = 8)

Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	Datos analíticos
C6-A	3-Cloro-6-(4-cloro-2-ciclohexil-5-metil-fenoximetil)-piridazina 	4-cloro-2-ciclohexil-5-metil-fenol Intermedio A20	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,24-1,42 (7H, m), 1,82-1,83 (3H, m), 2,88-2,92 (1H, m), 5,38 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,57 (1H, d, *J* = 8), 7,67 (1H, d, J = 8).
C7-A	3-Cloro-6-[4-cloro-5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenoximetil]-piridazina 	4-cloro-5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenol Intermedio A21	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,70-1,84 (4H, m), 2,30 (3H, s), 3,11-3,16 (1H, m), 3,48-3,54 (2H, m), 4,05-4,08 (2H, 5,40 (2H, s), 6,75 (1H, s) , 7,57-7,62 (3H, m).
C8-A	3-(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-6-cloro-piridazina 	2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenol CAS: 30894-16-7	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,37 (9H, s), 2,28 (3H, s), 5,43 (2H, s), 6,74 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,56 (1H, d, *J* = 8), 7,68 (1H, d, J = 8).

Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	Datos analíticos
C9-A	2-[5-Cloro-2-(6-cloro-piridazin-3-ilmetoxi)-4-metil-fenil]-2-metil-propionitrilo 	2-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-2-metil-propionitrilo Intermedio C9	EM (IE): m/z = 337,5 $[M+H]^+$

Los siguientes intermedios de tipo C se prepararon de forma análoga al Intermedio C2-A a partir de 3-cloro-6-clorometil-piridazina disponible en el mercado (CAS: 120276-59-7) y la estructura principal de fenol apropiada como se indica en la siguiente tabla:

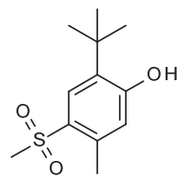
Intermedio	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	Datos analíticos
C10-A	3-cloro-6-[[4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-piridazina 	4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenol Intermedio B53	EM (IEN, m/z): 376,1 $[M+H]^+$
C12-A	2-cloro-4-[(6-cloropiridazin-3-il)metoxi]-5-fenilbenzonitrilo 	2-cloro-4-hidroxi-5-fenilbenzonitrilo Intermedio B31	EM (IEN, m/z): 356,1 $[M+H]^+$

C13-A	4-*terc*-butil-5-[(6-cloro-piridazin-3-il)metoxi]-2-metil-benzonitrilo 	4-*terc*-butil-5-hidroxi-2-metilbenzonitrilo Intermedio A17	EM (IEN, m/z): 316,2 $[M+H]^+$
C14-A	2-cloro-4-[(6-cloropiridazin-3-il)metoxi]-5-(5-ciclo-propiloxi-2-fluorofenil)-benzonitrilo 	2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B95	EM (IEN, m/z): 430,1 $[M+H]^+$

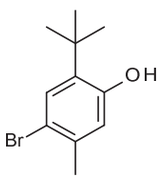
Intermedios D

Intermedio D9:

2-*terc*-Butil-5-metil-4-metilsulfonil-fenol



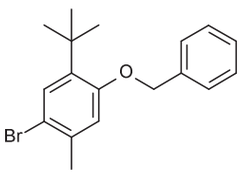
Etapa 1: 4-Bromo-2-*terc*-butil-5-metil-fenol



A una solución de 2-*terc*-butil-5-metilfenol (1,0 g, CAS: 88-60-8) se le añadió N-bromosuccinimida (1,19 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 15h. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se

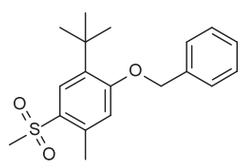
concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 20g, gradiente de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título (1,4 g, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN): m/z = 244,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 1-Benciloxi-4-bromo-2-*terc*-butil-5-metil-benceno



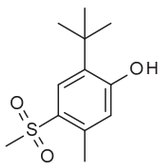
A una solución de 4-bromo-2-*terc*-butil-5-metil-fenol (1,4 g, en DMF (15 ml) se le añadió lentamente NaH (302 mg, 55 % en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a ta. Después, se añadió cloruro de bencilo (765 mg, 696 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 97 %) en forma de un polvo de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

Etapa 3: 1-Benciloxi-2-*terc*-butil-5-metil-4-metilsulfonil-benceno



A una mezcla de 1-benciloxi-4-bromo-2-*terc*-butil-5-metil-benceno (1,9 g), L-prolina (525 mg) y yoduro de cobre (I) (869 mg) en DMF (10 ml) se le añadieron hidróxido sódico (182 mg) y metanosulfinato sódico (1,16 g) y la mezcla de reacción se calentó a 135 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 20g, EtOAc del 0 % al 50 % en heptano) para obtener el compuesto del título (1,33 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 331,13 $[M-H]^-$.

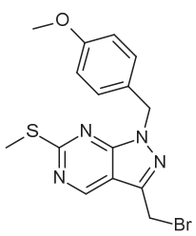
Etapa 4: 2-*terc*-Butil-5-metil-4-metilsulfonil-fenol



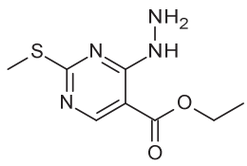
A una solución de 1-benciloxi-2-*terc*-butil-5-metil-4-metilsulfonil-benceno (1,2 g) en una mezcla de MeOH (100 ml) y EtOAc (100 ml) se le añadió Pd(C) (al 10 % sobre carbón vegetal, 200 mg) en una atmósfera de argón. Después, el recipiente de reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró sobre dicalite y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (865 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 241,09 $[M-H]^-$.

Intermedio D26-B:

3-Bromometil-1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina

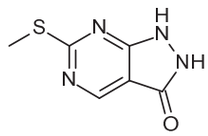


Etapa 1: Éster etílico del ácido 4-hidrazino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico



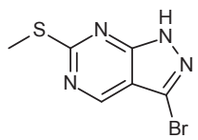
A una solución de hidrazina hidrato (6,28 ml) en etanol (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de éster etílico del ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (10 g, CAS: 5909-24-0) en etanol (250 ml) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12,0 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. EM (IEN): m/z = 229,5 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 6-Metilsulfanil-1,2-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



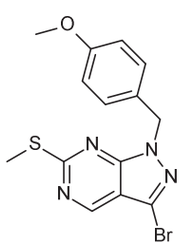
Una solución de éster etílico del ácido 4-hidrazino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (12,0 g) en una solución acuosa al 10 % de KOH (300 ml) se calentó a reflujo durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se acidificó con AcOH ac. al 25 %. El precipitado sólido se retiró por filtración, se secó a presión reducida y se coevaporó con tolueno para proporcionar el compuesto del título (6.3 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 183,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-Bromo-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina



Una mezcla de 6-metilsulfanil-1,2-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (4,5 g) y $POBr_3$ (21,21 g) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 170 ºC durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC, se diluyó con agua y se basificó con una solución ac. al 25 % de amoniaco y después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,41 g, 40 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM (IEN): m/z = 245,1 $[M+H]^+$.

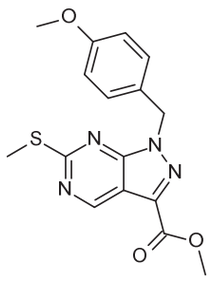
Etapa 4: 3-Bromo-1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1l-pirazolo[3,4-d]pirimidina



A una solución de 3-bromo-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina (3,6 g) en DMF anhidra (100 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (7,16 g) a 25 ºC y la mezcla de reacción

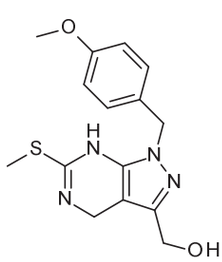
se agitó a 25 ºC durante 15 min. Después, se añadió gota a gota 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (2,39 ml) a 25 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 3-6 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (4 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 367,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Éster metílico del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico



A una solución de 3-bromo-1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina (2,0 g) en una mezcla de DMF anhidra (30 ml) y MeOH (25 ml) se le añadió $Pd(OAc)_2$ (98 mg), DPPP (135 mg) seguido de Et_3N (2,34 ml) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a 482,73 kPa (70 psi) y a 70 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15-20 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,38 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 345,3 $[M+H]^+$.

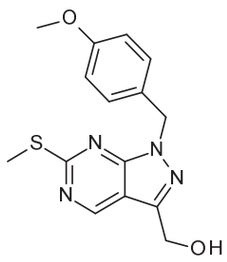
Etapa 6: [1-(4-Metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-4,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-metanol



Una suspensión de $NaBH_4$ (2,64 g) y $CaCl_2$ (3,87 g) en una mezcla de THF (90 ml) y EtOH (90 ml) se enfrió a 0 ºC y se añadió gota a gota una solución de éster metílico

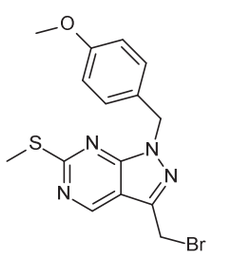
del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (3,0 g) en THF anhidro (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 h y después se inactivó mediante la lenta adición de agua a 0 ºC, seguido de dilución con EtOAc. La fase orgánica se separó se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (2,67 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 319,2 $[M+H]^+$.

Etapa 7: [1-(4-Metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-metanol



Una suspensión de [1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-4,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-metanol (2,67 g) y cloranilo (2,064 g) en tolueno anhidro (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y se añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50-70 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 317,0 $[M+H]^+$.

Etapa 8: 3-Bromometil-1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina

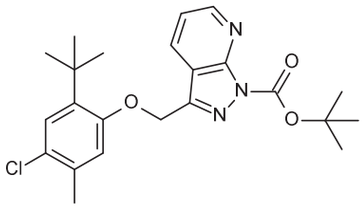


A una solución de [1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-metanol (1,5 g) en acetonitrilo anhidro (100 ml) se le añadió gota a gota PBr_3 (0,586 ml) a 25 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

(EtOAc al 10-14 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,26 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 381,0 $[M+H]^+$.

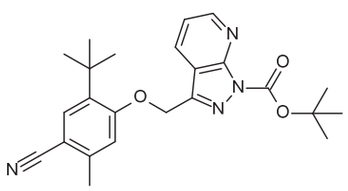
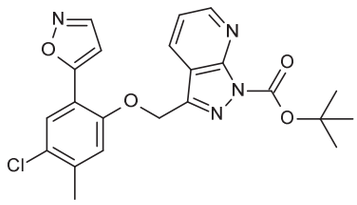
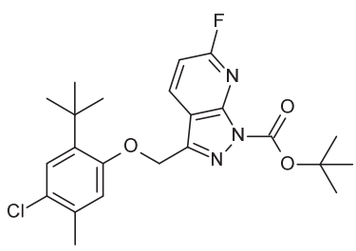
Intermedio D3-A:

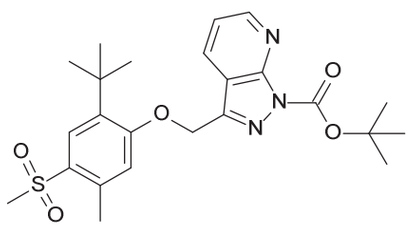
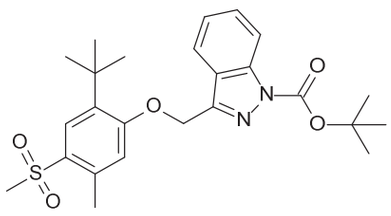
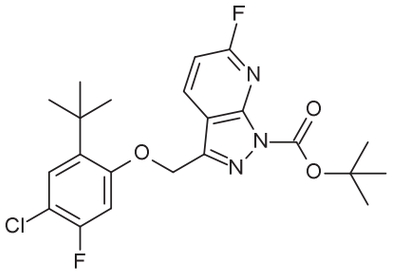
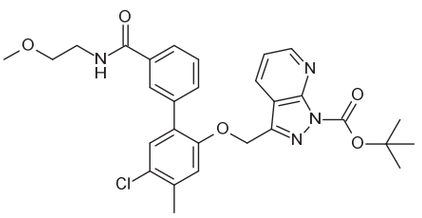
3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

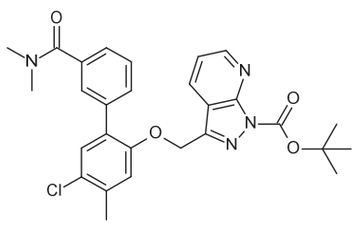
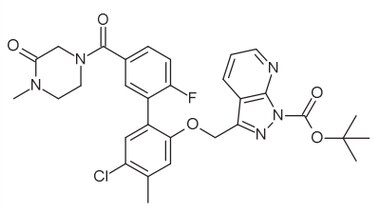
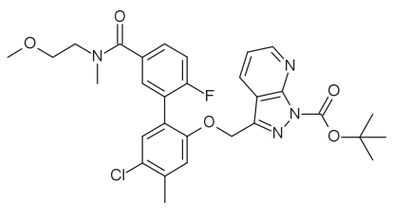


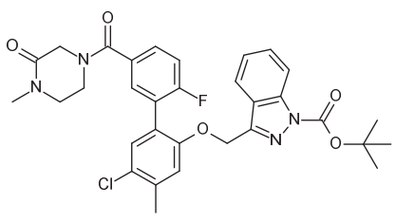
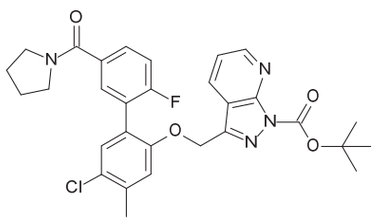
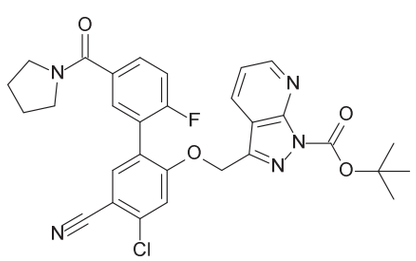
Una suspensión de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenol (61,0 mg, CAS: 30894-16-7), 3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (95,8 mg, CAS: 174180-76-8, preparado de acuerdo con el documento WO200876223A1) y carbonato potásico (106 mg) en acetona (2,5 ml) se calentó a 50 ºC durante 3 h. La acetona se retiró al vacío y el residuo se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (20 g de gel de sílice; heptano/EtOAc 90:10 - 75:25) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (89 mg, 67 %). EM (IEN): m/z = 428,4 $[M-H]^-$.

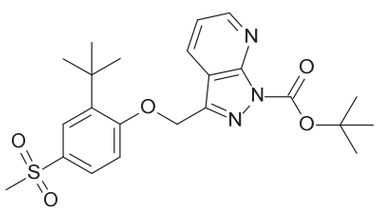
Los siguientes intermedios se sintetizaron a partir de las estructuras principales adecuadas de forma análoga al Intermedio D3-A:

Inter.	Nombre sistemático	Estructuras principales	EM, m/z
D4-A	3-[(2-*terc*-Butil-4-ciano-5-metil-fenoxi)metil]pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio A16	321,2 [M-CO_2tBu+H]$^+$
D5-A	3-[(4-Cloro-2-isoxazol-5-il-5-metil-fenoxi)metil]pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y 4-cloro-2-(5-isoxazolil)-5-metilfenol (CAS: 213690-32-5)	441,3 [M+H]$^+$
D6-A	3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-6-fluoro-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(Bromometil)-6-fluoro-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 920036-30-2, preparado de acuerdo con *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6503-6511) y 2-terc-butil-4-cloro-5-metil-fenol (CAS: 30894-16-7)	348,2 [M-CO_2tBu+H]$^+$

Inter.	Nombre sistemático	Estructuras principales	EM, m/z
D9-A	3-[(2-*terc*-Butil-5-metil-4-metilsulfonil-fenoxi)metil]pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio D9	474,3 $[M+H]^+$
D10-A	3-[(2-*terc*-Butil-5-metil-4-metilsulfonil-fenoxi)metil]indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(bromometil)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS 174180-42-8) y Intermedio D9	373,2 $[M-CO_2tBu+H]^+$
D12-A	3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-fluoro-fenoxi)metil]-6-fluoro-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(Bromometil)-6-fluoro-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 920036-30-2) y Intermedio A2	450,2 $[M-H]^-$
D16-A	3-[[4-Cloro-2-[3-(2-metoxietilcarbamoil)fenil]-5-metil-fenoxi]metil]pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio B17	451,2 $[M+H]^+$

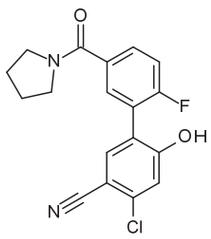
Inter.	Nombre sistemático	Estructuras principales	EM, m/z
D18-A	3-[[4-Cloro-2-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]-5-metil-fenoxi]metil]pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio B12	421,2 $[M+H]^+$
D39-A	3-[[4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-carbonil)fenil]-5-metil-fenoxi]metil]pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio B65	508,2 $[M-CO_2tBu+H]^+$
D40-A	3-[[4-Cloro-2-[2-fluoro-5-[2-metoxietil(metil)carbamoil]-fenil]-5-metil-fenoxi]metil]pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio B73	584,3 $[M+H]^+$

Inter.	Nombre sistemático	Estructuras principales	EM, m/z
D41-A	3-[[4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-carbonil)fenil]-5-metil-fenoxi]metil]indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(bromometil)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS 174180-42-8) y Intermedio B65	507,2 [M-CO_2tBu+H]$^+$
D42-A	3-[[4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]-5-metil-fenoxi]metil]pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio B62	565,2 [M+H]$^+$
D43-A	3-[[5-Cloro-4-ciano-2-[2-fluoro-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]fenoxi]metil]pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio D43	576,18 [M+H]$^+$

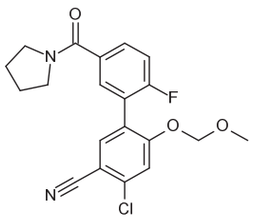
Inter.	Nombre sistemático	Estructuras principales	EM, m/z
D45-A	3-[(2-*terc*-Butil-4-metilsulfonil-fenoxi)metil]pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio A15	360,1 [M-CO_2tBu+H]$^+$

Intermedio D43:

2-Cloro-5-[2-fluoro-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-hidroxi-benzonitrilo

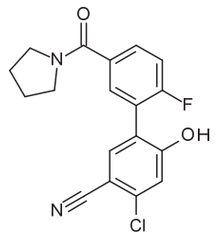


Etapa 1: 2-Cloro-5-[2-fluoro-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-(metoximetoxi)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B31, etapa 3, a partir de 5-bromo-2-cloro-4-metoximetoxi-benzonitrilo (Intermedio B31, etapa 2) (80 mg) y ácido (2-fluoro-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)borónico (82,3 mg, CAS: 874289-42-6) y se obtuvo en forma de una espuma de color blanco (60 mg, 52 %). EM (IEN): m/z = 389,2 $[M+H]^+$.

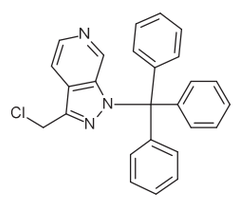
Etapa 2: 2-Cloro-5-[2-fluoro-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-hidroxi-benzonitrilo



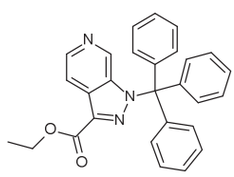
A una suspensión de 4-cloro-2'-fluoro-6-(metoximetoxi)-5'-(pirrolidin-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (50 mg) en dioxano (3 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (257 µl) durante un periodo de 2 minutos a ta. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h. Después, de nuevo, se añadió HCl 4 M en dioxano (129 µl) y la agitación se continuó durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por recristalización en DCM y heptano para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 386,2 $[M+CH_3CN+H]^+$.

Intermedio D44-B:

3-(Clorometil)-1-tritilpirazolo[3,4-c]piridina



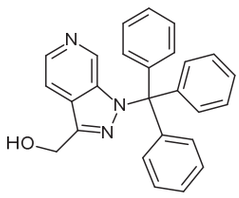
Etapa 1: 1-Tritilpirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



En un matraz de fondo redondo de 20 ml, 1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (CAS: 1053656-33-9, 500 mg) se combinó con DMF (3 ml). Se añadió trietilamina (397 mg) para dar una solución de color pardo claro. La mezcla se enfrió a 0 ºC y después se añadió lentamente [cloro(difenil)metil]-benceno (802 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con H_2O (2 x 10 ml). Los lavados acuosos se extrajeron de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se

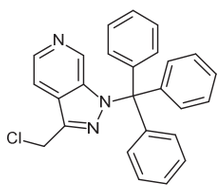
combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La DMF residual se retiró por adición de tolueno seguido de evaporación al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20g, gradiente de acetato de etilo del 0 % al 60 % en heptano) para dar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (700 mg). EM (m/z): 434,18 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (1-Tritilpirazolo[3,4-c]piridin-3-il)metanol



En un matraz de fondo redondo de 20 ml, 1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (700 mg) se combinó con CH_2Cl_2 (3 ml) y después se enfrió a -78℃. Se añadió lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en CH_2Cl_2, 3,2 ml) y la mezcla se dejó en agitación a -78 ℃ durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de acetato de etilo y solución de sal de Rochelle (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar una espuma de color blanco (500 mg), que se usó sin purificación adicional. EM (m/z): 392,17 $[M+H]^+$.

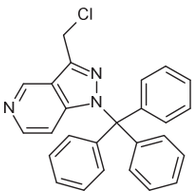
Etapa 3: 3-(Clorometil)-1-tritilpirazolo[3,4-c]piridina



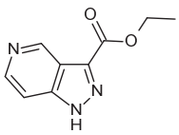
En un matraz de fondo redondo de 20 ml, se combinó (1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)metanol (55 mg) con CH_2Cl_2 (3 ml) y la mezcla se enfrió a 0 ºC. Después, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (20,4 µl). El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó en agitación a ta durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución ac. de bicarbonato sódico y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (53 mg). EM (m/z): 410,14 $[M+H]^+$.

Intermedio D54-B

3-(Clorometil)-1-tritilpirazolo[4,3-c]piridina

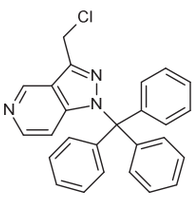


Etapa 1: 1*H*-Pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo



En una atmósfera de argón, cloruro de tionilo (241 mg, 147 µl) se añadió a una solución de ácido 1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico (300 mg, CAS: 932702-11-9) en etanol (20 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo y se dejó en agitación durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución sat. de Na_2CO_3. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (80 ml). Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, se evaporaron y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro (228 mg, 62 %). EM (m/z): 192,1 $[M+H]^+$.

Etapas 2 - 4: 3-(Clorometil)-1-tritilpirazolo[4,3-c]piridina

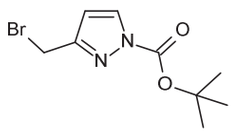


Este material se obtuvo en forma de un sólido de forma exactamente análoga al Intermedio D44-B, Etapas 1 – 3, a partir de 1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (obtenido anteriormente en la Etapa 1) primero por tritilación, y después por reducción para dar el derivado de hidroximetilo, y finalmente por cloración. EM (m/z): 410,2 $[M+H]^+$.

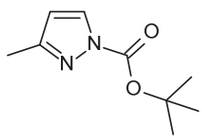
Intermedio F

Intermedio F1:

3-(Bromometil)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

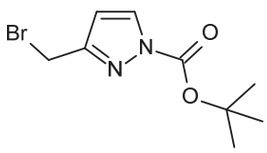


Etapa 1: 3-Metilpirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-metil-1*H*-pirazol (500 mg) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,59 g, 1,7 ml) y DMAP (74,4 mg) a 0 ºC. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. Después, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con HCl 0,1 N, una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto en bruto (que contenía ~15 % de 5-metilpirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo) se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

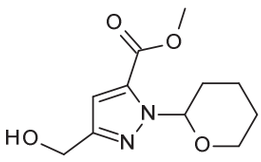
Etapa 2: 3-(Bromometil)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



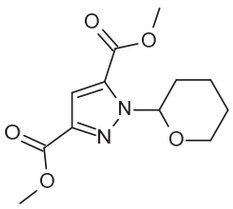
Una mezcla de 3-metilpirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,24 g), NBS (1,7 g) y peróxido de benzoílo (308 mg) en CCl_4 (50 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 ºC, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (100 g de SiO_2, n-heptano/EtOAc de 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto del título (481 mg, 27 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN): m/z = 161,0 $[M\text{-}CO_2tBu+H]^+$.

Intermedio F3:

5-(Hidroximetil)-2-tetrahidropiran-2-il-pirazol-3-carboxilato de metilo

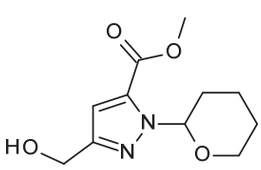


Etapa 1: 1-Tetrahidropiran-2-ilpirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo



TFA (74,0 mg, 50 µl) se añadió a una suspensión de 1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,546 g, CAS: 4077-76-3) en tolueno (15 ml) y la mezcla se calentó a 80 ℃. Después, se añadió 3,4-dihidro-2*H*-piran (828 mg, 900 µl) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (50 g de gel de sílice; heptano/EtOAc de 100/0 a 50/50) para obtener el compuesto del título (1,95 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 185,1 $[M\text{-}THP+H]^+$.

Etapa 2: 5-(Hidroximetil)-2-tetrahidropiran-2-il-pirazol-3-carboxilato de metilo



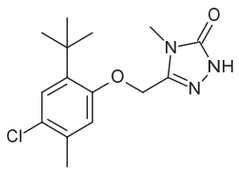
A una solución de 1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,95 g) en una mezcla de THF (40 ml) y éter dietílico (80 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M de DIBAL-H in tolueno (16,0 ml) a -78°C y la mezcla se agitó durante 3 h a -78℃. Después, se añadió más cantidad de DIBAL -H 1 M en tolueno (8 ml) y la mezcla se agitó durante otra hora. La mezcla se calentó a 0 ℃ y se añadió gota a gota agua (15 ml). La suspensión de color blanco se evaporó y la torta de color blanco restante se suspendió en MeOH (120 ml), se lavó abundantemente con CO_2 (g) durante 10 minutos y después se calentó a reflujo durante 5,5 h. La mezcla se

filtró y el filtrado se concentró. El material restante se purificó por cromatografía (50 g de gel de sílice, heptano/EtOAc de 100/0 a 1/2) para obtener el compuesto del título (810 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 157,0 [M-THP+H]$^+$.

Ejemplos A: Triazolonas con R_A ≠ arilo

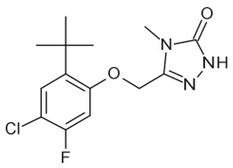
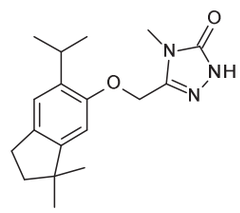
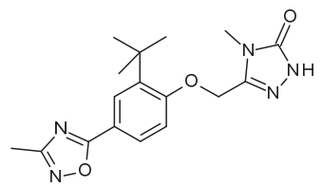
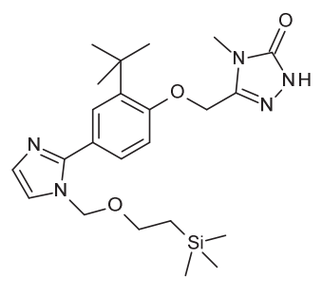
Ejemplo A1:

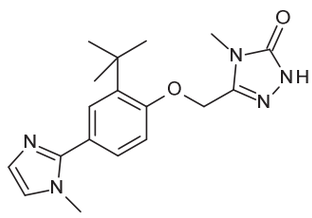
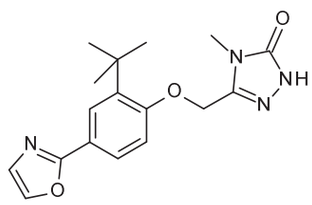
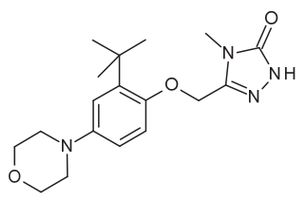
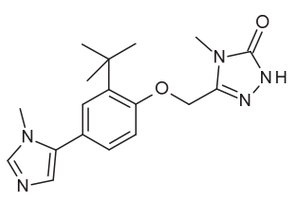
3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona

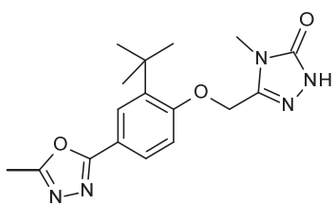
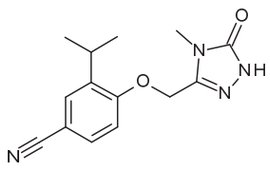
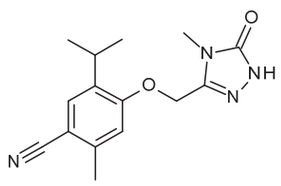
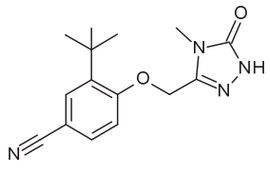


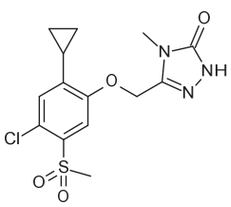
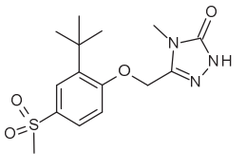
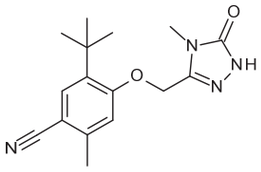
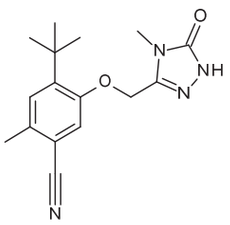
2-(*terc*-Butil)-4-cloro-5-metilfenol (CAS: 30894-16-7, 250 mg), 3-(clorometil)-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (CAS: 1338226-21-3; 279 mg), carbonato potásico (348 mg) y yoduro potásico (20,9 mg) se combinaron en acetona (10,0 ml) a ta en una atmósfera de argón. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después se mantuvo a ta durante 16 horas más. El análisis por TLC no mostró material de partida residual en este momento. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo del 0 % al 70 % en heptano como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (60 mg). EM (m/z): 310,2 [MH]$^+$.

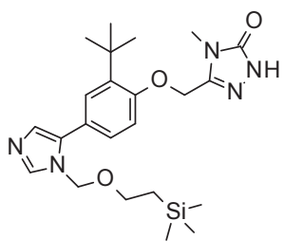
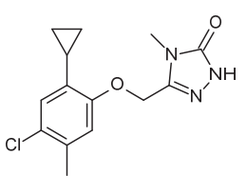
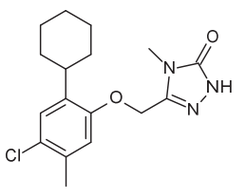
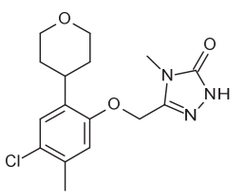
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de las estructuras principales/intermedios adecuados y 3-(clorometil)-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona conocida de forma análoga al Ejemplo A1:

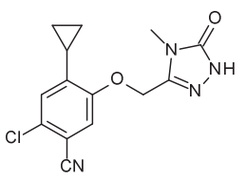
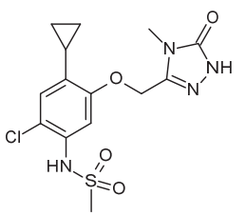
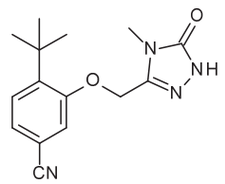
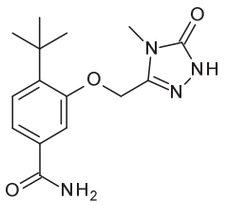
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
A2	3-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-fluorofenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	Intermedio A1	314,2 $[M+H]^+$
A3	3-[(3,3-dimetil-6-propan-2-il-1,2-dihidroinden-5-il)oximetil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	6-Isopropil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ol CAS: 1588508-77-3 preparado de acuerdo con el documento WO2014048865	316,2 $[M+H]^+$
A4	3-[[2-*terc*-butil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	2-*terc*-butil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol Intermedio A4	344,2 $[M+H]^+$
A5	3-[[2-*terc*-butil-4-[1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	2-*terc*-butil-4-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-imidazol-2-il]fenol Intermedio A5	457,9 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
A6	3-[[2-*terc*-butil-4-(1-metilimidazol-2-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	2-*terc*-butil-4-(1-metilimidazol-2-il)fenol Intermedio A6	342,0 $[M+H]^+$
A7	3-[[2-*terc*-butil-4-(1,3-oxazol-2-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	2-*terc*-butil-4-(1,3-oxazol-2-il)fenol Intermedio A7	329,0 $[M+H]^+$
A8	3-[(2-*terc*-butil-4-morfolin-4-ilfenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	2-*terc*-butil-4-morfolin-4-ilfenol Intermedio A8	347,0 $[M+H]^+$
A9	3-[[2-*terc*-butil-4-(3-metilimidazol-4-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	2-*terc*-butil-4-(3-metilimidazol-4-il)fenol Intermedio A9	342,0 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
A10	3-[[2-*terc*-butil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	2-*terc*-butil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol Intermedio A10	344,1 $[M+H]^+$
A11	4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-3-propan-2-ilbenzonitrilo 	4-hidroxi-3-propan-2-ilbenzonitrilo CAS: 46057-54-9 Preparado a partir de 2-isopropilfenol de acuerdo con el documento WO2005023762	271,12 $[M-H]^-$
A12	2-metil-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-5-propan-2-ilbenzonitrilo 	4-hidroxi-6-metil-3-propan-2-ilbenzonitrilo CAS: 858026-56-9 Preparado a partir de 2-isopropil-5-methlyfenol de acuerdo con el documento WO2005023762	285,14 $[M-H]^-$
A13	3-*terc*-butil-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	3-*terc*-butil-4-hidroxibenzonitrilo CAS: 07/04/4910	287,15 $[M+H]^+$

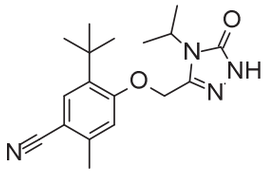
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
A14	3-[(4-cloro-2-ciclopropil-5-metilsulfonilfenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-ciclopropil-5-metilsulfonilfenol Intermedio A14	358,06 $[M+H]^+$ y 375,09 $[M+NH_4]^+$
A15	3-[(2-*terc*-butil-4-metilsulfonilfenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	2-*terc*-butil-4-metilsulfonilfenol Intermedio A15	340,13 $[M+H]^+$
A16	5-*terc*-butil-2-metil-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	5-*terc*-butil-4-hidroxi-2-metilbenzonitrilo Intermedio A16	301,17 $[M+H]^+$
A17	4-*terc*-butil-2-metil-5-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	4-*terc*-butil-5-hidroxi-2-metilbenzonitrilo Intermedio A17	301,17 $[M+H]^+$.

Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
A18	3-[[2-*terc*-butil-4-[3-(2-trimetilsilil-etoximetil)imidazol-4-il]fenoxi]-metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	2-*terc*-Butil-4-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3*H*-imidazol-4-il]-fenol Intermedio A18	458,10 $[M+H]^+$
A19	3-[(4-cloro-2-ciclopropil-5-metilfenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-ciclopropil-5-metilfenol Intermedio A19	294,0 $[M+H]^+$
A20	3-[(4-cloro-2-ciclohexil-5-metilfenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-ciclohexil-5-metilfenol Intermedio A20	336,0 $[M+H]^+$
A21	3-[[4-cloro-5-metil-2-(oxan-4-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-5-metil-2-(oxan-4-il)fenol Intermedio A21	338,0 $[M+H]^+$

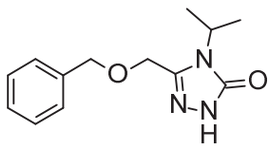
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
A22	2-cloro-4-ciclopropil-5-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-4-ciclopropil-5-hidroxi-benzonitrilo Intermedio A22	305,0 $[M+H]^+$
A23	N-[2-cloro-4-ciclopropil-5-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]metanosulfonamida 	N-(2-cloro-4-ciclopropil-5-hidroxifenil)metano-sulfonamida Intermedio A23	373,0 $[M+H]^+$
A24	4-*terc*-butil-3-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	4-*terc*-butil-3-hidroxibenzonitrilo Intermedio A24	287,0 $[M+H]^+$
A25	4-*terc*-butil-3-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzamida 	4-*terc*-butil-3-hidroxibenzamida Intermedio A25	305,6 $[M+H]^+$

Ejemplo A26

5-*terc*-Butil-2-metil-4-[(5-oxo-4-propan-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo

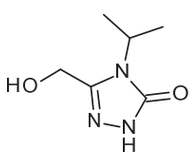


Etapa 1: 3-(Benciloximetil)-4-isopropil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona



A una suspensión de clorhidrato de N-isopropilhidrazincarboxamida (CAS: 35578-82-6, 1,0 g) en THF (12,5 ml) se le añadió cloruro de 2-(benciloxi)acetilo (1,2 g) y la mezcla se enfrió a 0 ºC. Después, a la mezcla se le añadió gota a gota hidróxido sódico ac. 5 M (2,67 ml) durante 3 minutos y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después, el THF se retiró por evaporación al vacío. La suspensión viscosa de color pardo restante se trató con hidróxido sódico ac. 2 M (6,51 ml) y se calentó a 95 ºC (temperatura del baño de aceite) durante 16 horas. Después de la refrigeración, la solución turbia se ajustó a pH 4 usando HCl ac. al 25 %. Se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (100/0 a 0/100) para proporcionar el compuesto del título (0,705 g). EM (m/z): 248,14 $[M+H]^+$

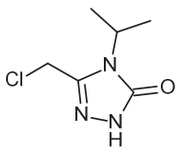
Etapa 2: 3-(Hidroximetil)-4-propan-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona



A una solución de 3-(benciloximetil)-4-isopropil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0,70 g) en etanol (12 ml) en una atmósfera de argón se le añadió hidróxido de paladio sobre

carbono (20 %, 298 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 0,5 bar de sobrepresión durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con etanol (10 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,391 g). EM (m/z): 157,0 $[M]^+$.

Etapa 3: 3-(Clorometil)-4-propan-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona



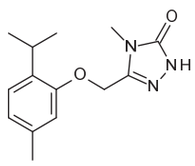
A una suspensión de 3-(hidroximetil)-4-isopropil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0,30 g) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió cloruro de tionilo (261 mg) y la suspensión se convirtió rápidamente en una solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trató dos veces con tolueno y se evaporó de nuevo para retirar el cloruro de tionilo restante. El residuo, un sólido de color blanquecino, se trituró con n-heptano en un baño de ultrasonidos. Después, la suspensión se filtró, se lavó con n-heptano y el sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,37 g) en forma de un sólido incoloro. EM (m/z): 175,0 $[M]^+$.

Etapa 4: 5-*terc*-Butil-2-metil-4-[(5-oxo-4-propan-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo

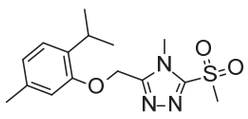
Este material se obtuvo de forma análoga al Ejemplo 1 a partir de 3-(clorometil)-4-propan-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona and 5-*terc*-butil-4-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (Intermedio A16) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. EM (m/z): 329,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo A27:

4-Metil-3-[(5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona

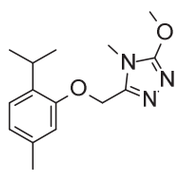


Etapa 1: 4-Metil-3-[(5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-5-metilsulfonil-1,2,4-triazol



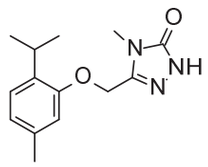
A una solución de 2-isopropil-5-metilfenol (300 mg, CAS: 89-83-8) en acetona (20 ml) se le añadieron K_2CO_3 (387 mg) y 3-(yodometil)-4-metil-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol (783 mg, CAS: 1068603-49-5, preparado de acuerdo con el documento WO2008119662). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 ºC y después se extrajo con agua (150 ml) y EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (800 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gradiente de EtOAc de hasta el 50 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo (0,241g). EM (m/z): 324,14 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-Metoxi-4-metil-5-[(5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1,2,4-triazol



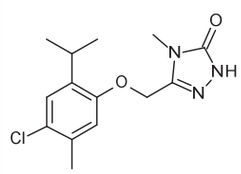
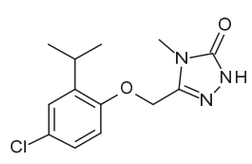
A una suspensión de 4-metil-3-[(5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-5-metilsulfonil-1,2,4-triazol (241 mg) en metanol (8 ml) se le añadió metóxido sódico en metanol (0,6 ml, 5,4 M). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 85 ºC. Después de 2 horas, la reacción se interrumpió y se enfrió. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso sat. (50 ml) y una solución sat. de NaCl (20 ml) y después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto deseado se obtuvo tal cual forma de un sólido de color amarillo claro y se usó sin purificación adicional (0,2 g, que contenía algo de material de partida). EM (m/z): 276,17 $[M+H]^+$.

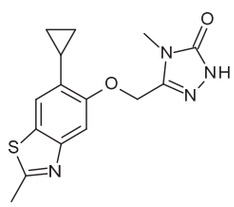
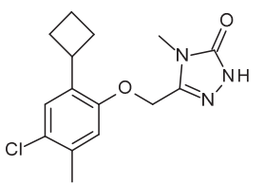
Etapa 3: 4-Metil-3-[(5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona



A una solución de 3-metoxi-4-metil-5-[(5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1,2,4-triazol (113 mg) en AcOH (29 ml) se le añadió HBr (19,5 ml de una solución al 48 %) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La solución se concentró (a una temperatura del baño de agua de 50-70 ºC) y después se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con una solución 2 M de $KHCO_3$ (30 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,094 g). EM (m/z): 262,2 $[M+H]^+$.

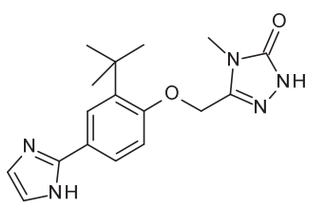
Los siguientes Ejemplos se sintetizaron a partir de las estructuras principales/intermedios adecuados de forma análoga al Ejemplo A1, Etapas 1 - 3:

Ej.	**Nombre sistemático**	**Estructura principal/intermedio**	**EM, m/z**
A28	3-[(4-cloro-5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-5-metil-2-propan-2-ilfenol CAS: 89-68-9	296,12 $[M+H]^+$
A29	3-[(4-cloro-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-propan-2-ilfenol CAS: 54461-05-1	282,10 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
A30	3-[(6-ciclopropil-2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oximetil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	6-ciclopropil-2-metilbenzo[d]tiazol-5-ol Intermedio A30	317,11 $[M+H]^+$
A31	3-[(4-cloro-2-ciclobutil-5-metilfenoxi)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-ciclobutil-5-metilfenol Intermedio A31	308,2 $[M+H]^+$

Ejemplo A32:

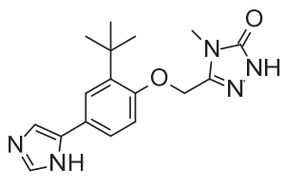
3-[[2-*terc*-butil-4-(1*H*-imidazol-2-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona



A una solución de 3-[[2-*terc*-butil-4-[1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona (45 mg), obtenida en el Ejemplo A5, en THF anhidro (10 ml) a 0 ºC se le añadió HCl acuoso 2 N (3 ml) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 8 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se basificó usando una solución ac. saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 3-5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (12 mg) en forma

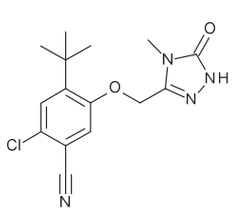
de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 328,1 $[M+H]^+$.

El siguiente Ejemplo se sintetizó a partir de las estructuras principales/intermedios adecuados de forma análoga al Ejemplo A32, con la excepción de que el disolvente THF se reemplazó por DCM y que se reemplazó HCl 2 N por ácido trifluoroacético.

Ej.	**Nombre sistemático**	**Estructura principal/intermedio**	**EM, m/z**
A33	3-[[2-*terc*-butil-4-(1*H*-imidazol-5-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	Ejemplo A18	328,20 $[M+H]^+$

Ejemplo A34

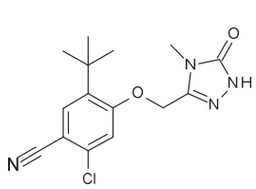
4-*terc*-Butil-2-cloro-5-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo



Este material se preparó de forma análoga al Ejemplo A1 a partir del Intermedio A34 y 3-(clorometil)-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona disponible en el mercado (CAS: 1338226-21-3) en forma de un sólido incoloro. EM (m/z): 321,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo A35

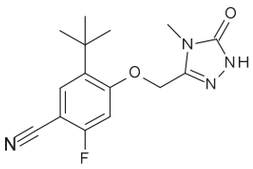
5-terc-butil-2-cloro-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo



Se añadió a 5-terc-butil-2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo (2,29 g, 10,9 mmol) en N-metil-pirrolidinona (55 ml) NaH (568 mg, 14,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se disolvió 3-(clorometil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (1,93 g, 13,11 mmol) en N-metil-pirrolidinona (20 ml) gota a gota a través de un embudo de adición durante 30 min. Después de la adición completa, se añadió agua (160 ml) lentamente a la reacción. Después de agitar hasta que se enfrió a temperatura ambiente, se filtró la reacción y se secaron los sólidos para dar 3,15 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 90 %). EM (m/z): 321,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo A36

5-terc-butil-2-fluoro-4-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo

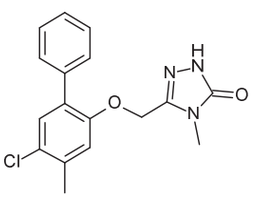


El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo A35, a partir de 5-terc-butil-2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo (0,118 g) y 3-(clorometil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0,108 g) y se obtuvo (17 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (m/z): 305,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo B: Triazolonas con R_A = arilo y heteroarilo

Ejemplo B1:

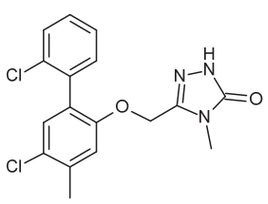
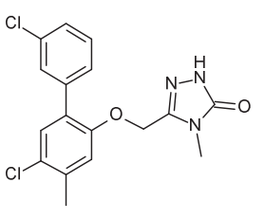
3-[(4-Cloro-5-metil-2-fenilfenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona

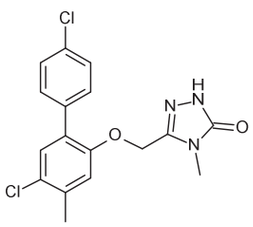
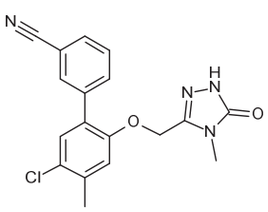
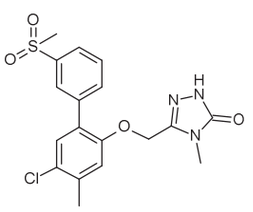
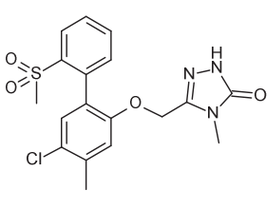


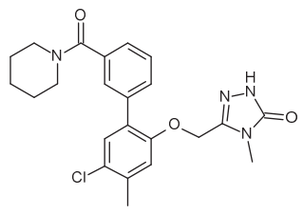
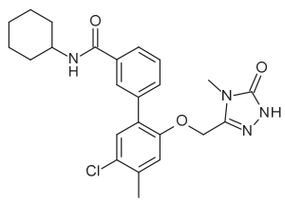
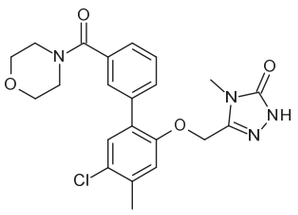
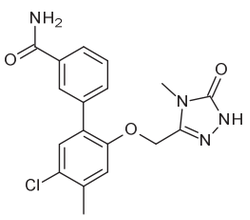
A una solución de 4-cloro-5-metil-2-fenilfenol (62,2 mg, Intermedio B1) en acetona (2 ml) se le añadieron K_2CO_3 (42.6 mg) y 3-(clorometil)-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (35 mg, CAS: 1338226-21-3). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de NH_4Cl (30 ml) y EtOAc (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una segunda vez con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas se lavaron con

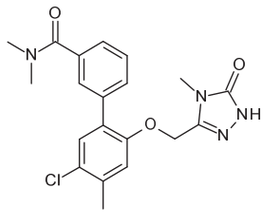
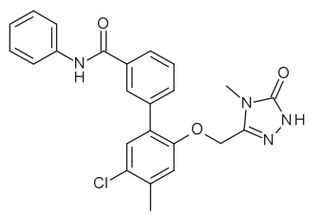
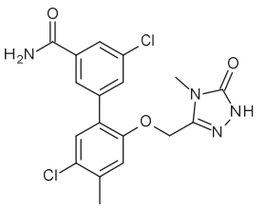
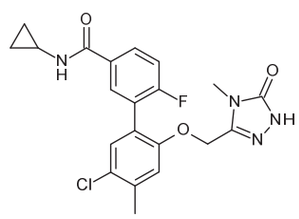
salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice sobre una columna de 20 g usando un sistema de MPLC Flashmaster eluyendo con un gradiente de DCM: MeOH (100/0 a 50/50) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (7 mg, 9 %). EM (IEN): m/z = 330,100 $[M+H]^+$.

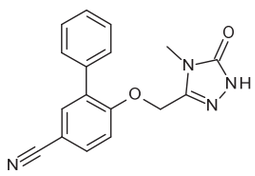
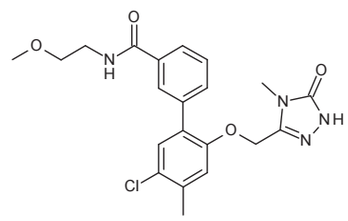
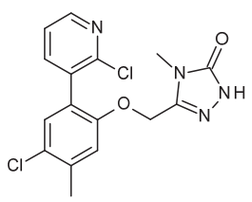
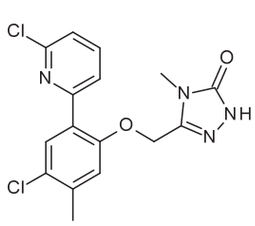
Los siguientes Ejemplos se sintetizaron a partir de las estructuras principales/intermedios adecuados y 3-(clorometil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona conocida de forma análoga al Ejemplo B1:

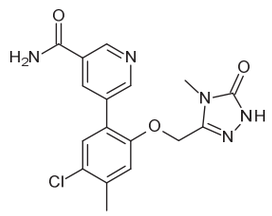
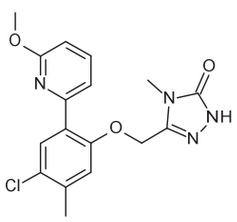
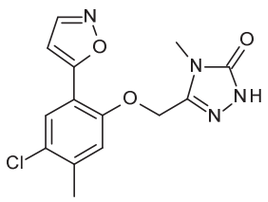
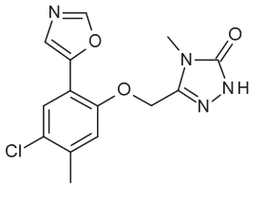
Ej.	**Nombre sistemático**	**Estructura principal/intermedio**	**EM, m/z**
B2	3-[[4-cloro-2-(2-clorofenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(2-clorofenil)-5-metilfenol Intermedio B2	364,06 $[M+H]^+$
B3	3-[[4-cloro-2-(3-clorofenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(3-clorofenil)-5-metilfenol Intermedio B3	364,06 $[M+H]^+$

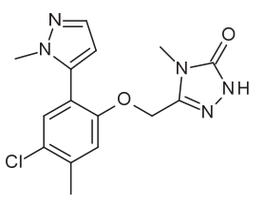
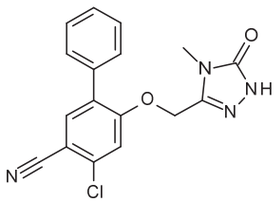
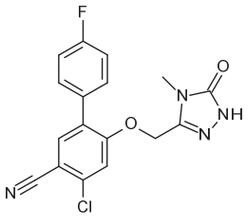
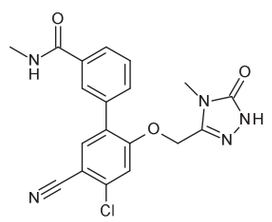
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B4	3-[[4-cloro-2-(4-clorofenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(4-clorofenil)-5-metilfenol Intermedio B4	364,06 $[M+H]^+$
B5	3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzonitrilo 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)benzonitrilo Intermedio B5	355,10 $[M+H]^+$
B6	3-[[4-cloro-5-metil-2-(3-metilsulfonilfenil)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-5-metil-2-(3-metilsulfonilfenil)fenol Intermedio B6	408,08 $[M+H]^+$
B7	3-[[4-cloro-5-metil-2-(2-metilsulfonilfenil)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-5-metil-2-(2-metilsulfonilfenil)fenol Intermedio B7	408,08 $[M+H]^+$

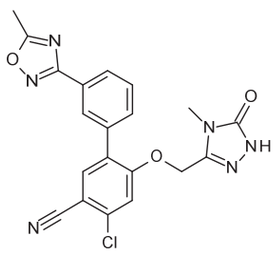
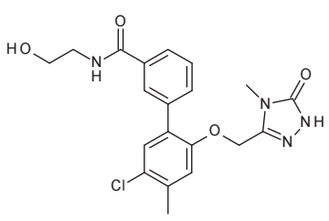
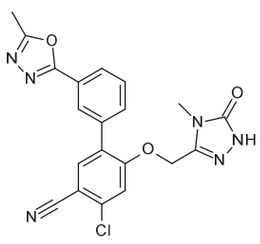
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B8	3-[[4-cloro-5-metil-2-[3-(piperidin-1-carbonil)fenil]fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)fenil]-piperidin-1-ilmetanona Intermedio B8	441,17 $[M+H]^+$
B9	3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-ciclohexilbenzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N-ciclohexilbenzamida Intermedio B9	455,19 $[M+H]^+$
B10	3-[[4-cloro-5-metil-2-[3-(morfolin-4-carbonil)fenil]fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)fenil]-morfolin-4-ilmetanona Intermedio B10	443,15 $[M+H]^+$
B11	3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)benzamida Intermedio B11	373,11 $[M-H]^-$.

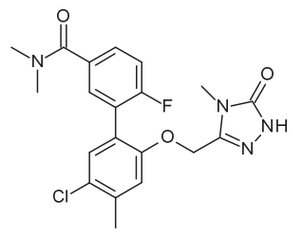
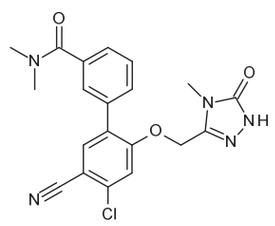
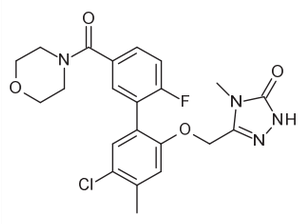
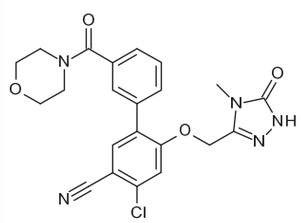
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B12	3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N,N-dimetilbenzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N,N-dimetilbenzamida Intermedio B12	401,14 $[M+H]^+$
B13	3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-fenilbenzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N-fenilbenzamida Intermedio B13	449,14 $[M+H]^+$
B14	3-cloro-5-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzamida 	3-cloro-5-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)benzamida Intermedio B14	407,07 $[M+H]^+$
B15	3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida Intermedio B15	431,13 $[M+H]^+$

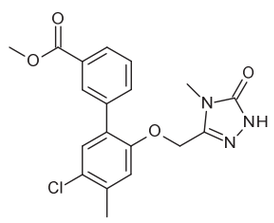
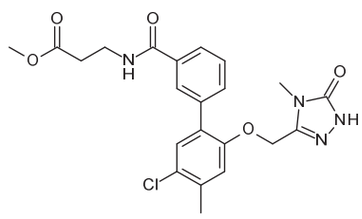
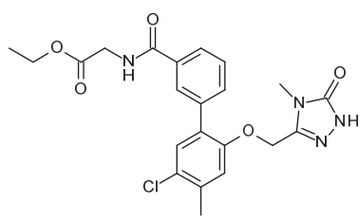
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B16	4-[(4-Metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-3-fenilbenzonitrilo 	6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo Intermedio B16	307,2 $[M+H]^+$
B17	3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-(2-metoxietil)benzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N-(2-metoxietil)benzamida Intermedio B17	431,15 $[M+H]^+$
B18	3-[[4-cloro-2-(2-cloropiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(2-cloropiridin-3-il)-5-metilfenol Intermedio B18	365,06 $[M+H]^+$
B19	3-[[4-cloro-2-(6-cloropiridin-2-il)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(6-cloropiridin-2-il)-5-metilfenol Intermedio B19	365,10 $[M+H]^+$

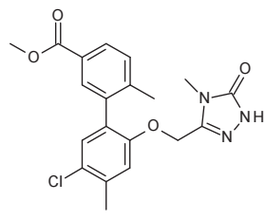
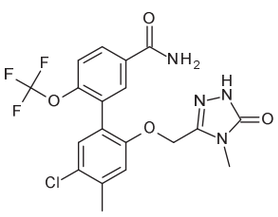
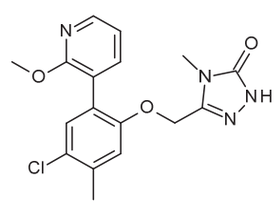
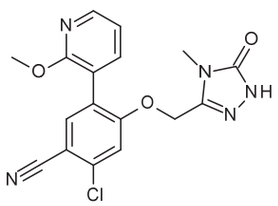
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B20	5-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]piridin-3-carboxamida 	5-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)piridin-3-carboxamida Intermedio B20 (Reacción realizada en DMF a 75 ºC durante 2,5 horas)	374,01 $[M+H]^+$
B21	3-[[4-cloro-2-(6-metoxipiridin-2-il)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(6-metoxipiridin-2-il)-5-metilfenol Intermedio B21	361,11 $[M+H]^+$
B25	3-[[4-cloro-5-metil-2-(1,2-oxazol-5-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(5-isoxazolil)-5-metilfenol CAS: 213690-32-5	321,08 $[M+H]^+$
B26	3-[[4-Cloro-5-metil-2-(1,3-oxazol-5-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-5-metil-2-oxazol-5-il-fenol Intermedio B26	321,0 $[M+H]^+$

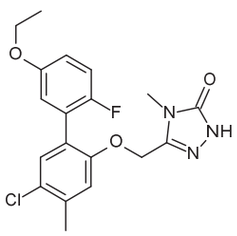
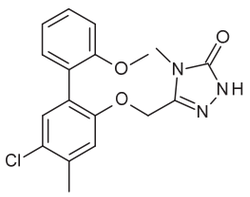
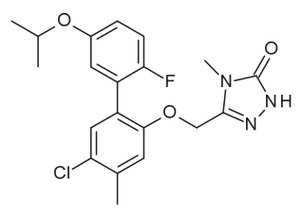
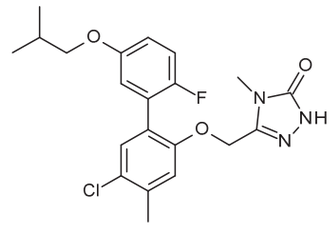
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B30	3-[[4-Cloro-5-metil-2-(2-metilpirazol-3-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-5-metil-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenol Intermedio B30	333,8 $[M+H]^+$
B31	2-Cloro-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-5-fenilbenzonitrilo 	4-cloro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo Intermedio B31	341,1 $[M+H]^+$
B32	2-Cloro-5-(4-fluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	4-cloro-4'-fluoro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo Intermedio B32	359,0 $[M+H]^+$
B33	3-[4-Cloro-5-ciano-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-metilbenzamida 	metilamida del ácido 4'-cloro-5'-ciano-2'-hidroxi-bifenil-3-carboxílico Intermedio B33	398,3 $[M+H]^+$

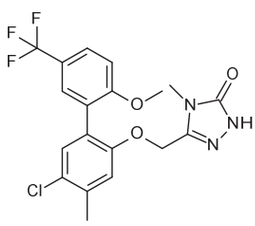
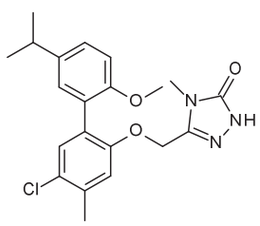
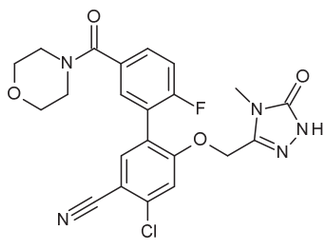
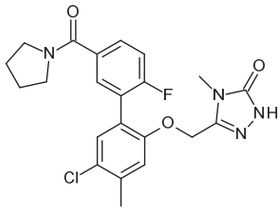
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B35	2-Cloro-5-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	4-cloro-6-hidroxi-3'-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bifenil-3-carbonitrilo Intermedio B35	423,1 $[M+H]^+$
B36	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-(2-hidroxietil)benzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-N-(2-hidroxietil)benzamida Intermedio B36	417,2 $[M+H]^+$
B37	2-Cloro-5-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	4-cloro-6-hidroxi-3'-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bifenil-3-carbonitrilo Intermedio B37	423,1 $[M+H]^+$

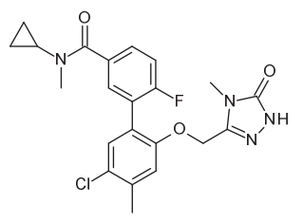
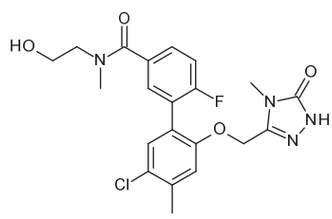
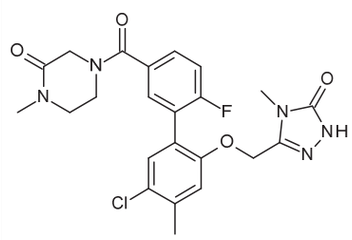
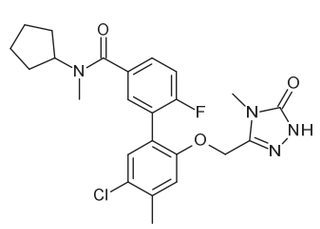
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B38	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluoro-N,N-dimetilbenzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-4-fluoro-N,N-dimetil-benzamida Intermedio B38	419,2 $[M+H]^+$
B39	3-[4-Cloro-5-ciano-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N,N-dimetilbenzamida 	3-(4-cloro-5-ciano-2-hidroxi-fenil)-N,N-dimetil-benzamida Intermedio B39	412,1 $[M+H]^+$
B40	3-[[4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-4-fluoro-fenil]-morfolin-metanona Intermedio B40	461,2 $[M+H]^+$
B41	2-Cloro-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-5-[3-(morfolin-4-carbonil)fenil]benzonitrilo 	2-cloro-4-hidroxi-5-[3-(morfolin-4-carbonil)fenil]benzonitrilo Intermedio B41	454,2 $[M+H]^+$

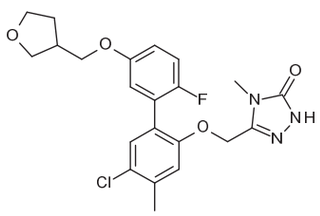
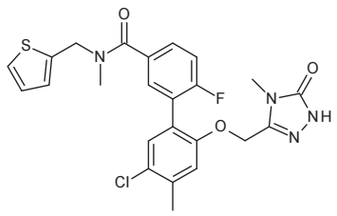
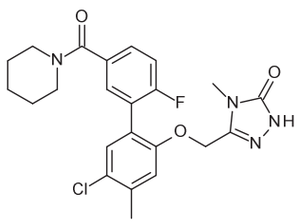
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B42	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoato de metilo 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)benzoato de metilo Intermedio B42	388,1 $[M+H]^+$
B44	3-[[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoil]amino]propanoato de metilo 	3-[[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)benzoil]amino] propanoato de metilo Intermedio B44	459,2 $[M+H]^+$
B46	2-[[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoil]amino]acetato de etilo 	2-[[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)benzoil]amino]acetato de etilo Intermedio B46	459,2 $[M+H]^+$

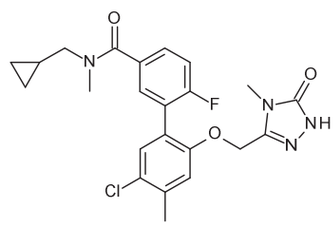
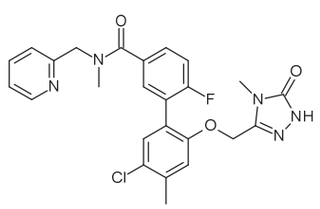
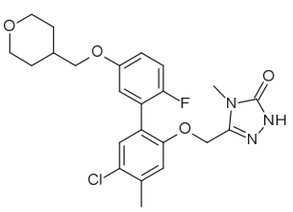
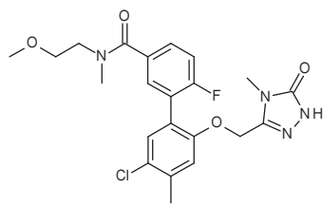
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B49	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-metilbenzoato de metilo 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-4-metil-benzoato de metilo Intermedio B49	402,1 $[M+H]^+$
B52	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-(trifluorometoxi)benzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida Intermedio B52	457,2 $[M+H]^+$
B53	3-[[4-Cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(2-metoxi-3-piridil)-5-metil-fenol Intermedio B53	361,1 $[M+H]^+$
B54	2-Cloro-5-(2-metoxipiridin-3-il)-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-4-hidroxi-5-(2-metoxi-3-piridil)benzonitrilo Intermedio B54	372,1 $[M+H]^+$

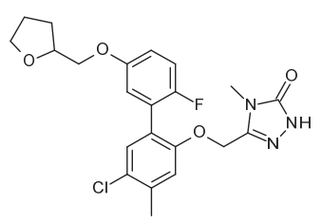
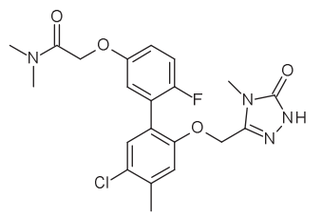
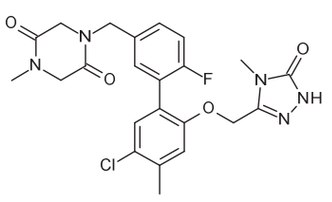
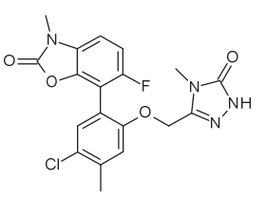
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B55	3-[[4-Cloro-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)-5-metilfenol Intermedio B55	392,1 $[M+H]^+$
B56	3-[[4-cloro-2-(2-metoxifenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(2-metoxifenil)-5-metilfenol Intermedio B56	306,1 $[M+H]^+$
B57	3-[[4-cloro-2-(2-fluoro-5-propan-2-iloxifenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(2-fluoro-5-propan-2-iloxifenil)-5-metilfenol Intermedio B57	406,2 $[M+H]^+$
B58	3-[[4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-[2-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]-5-metilfenol Intermedio B58	420,2 $[M+H]^+$

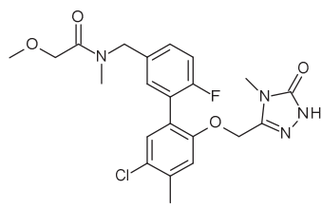
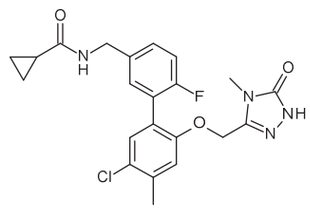
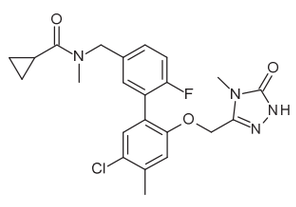
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B59	3-[[4-cloro-2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-metilfenol Intermedio B59	428,2 $[M+H]^+$
B60	3-[[4-cloro-2-(2-metoxi-5-propan-2-ilfenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(2-metoxi-5-propan-2-ilfenil)-5-metilfenol Intermedio B60	402,3 $[M+H]^+$
B61	2-Cloro-5-[2-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-[2-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenil]-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B61	472,2 $[M+H]^+$
B62	3-[[4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]-pirrolidin-1-ilmetanona Intermedio B62	445,2 $[M+H]^+$

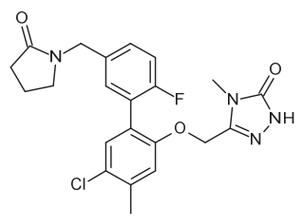
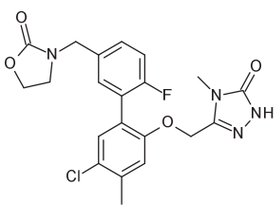
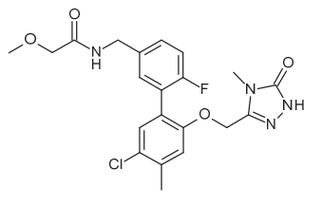
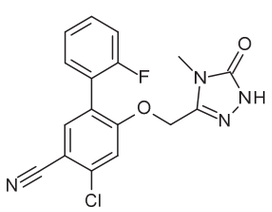
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B63	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-ciclopropil-4-fluoro-N-metilbenzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N-ciclopropil-4-fluoro-N-metilbenzamida Intermedio B63	445,3 $[M+H]^+$
B64	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluoro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluoro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida Intermedio B64	449,2 $[M+H]^+$
B65	4-[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona 	4-[3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona Intermedio B65	488,3 $[M+H]^+$
B66	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-ciclopentil-4-fluoro-N-metilbenzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N-ciclopentil-4-fluoro-N-metilbenzamida Intermedio B66	473,3 $[M+H]^+$

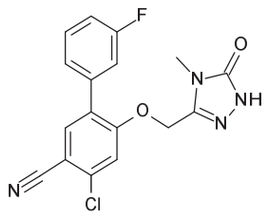
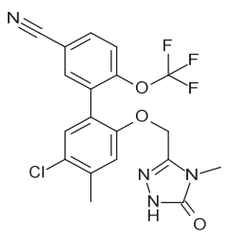
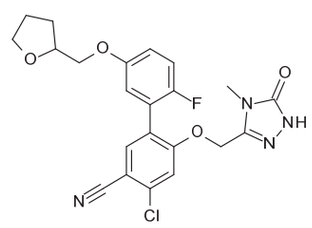
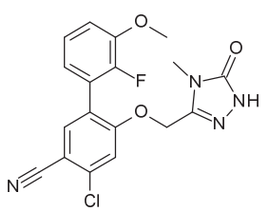
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B67	3-[[4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(oxolan-3-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(oxolan-3-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenol Intermedio B67	448,3 $[M+H]^+$
B68	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluoro-N-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)benzamida 	3-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluoro-N-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)benzamida Intermedio B68	501,3 $[M+H]^+$
B69	3-[[4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(piperidin-1-carbonil)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]-piperidin-1-ilmetanona Intermedio B69	459,3 $[M+H]^+$

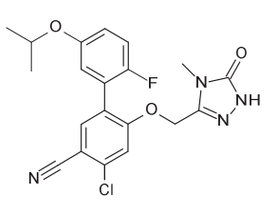
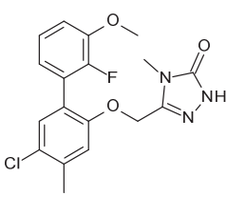
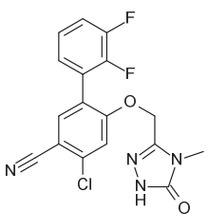
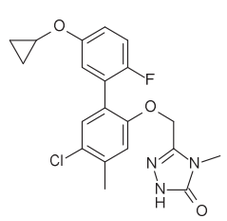
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B70	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-N-metilbenzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-N-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-N-metilbenzamida Intermedio B70	459,3 $[M+H]^+$
B71	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluoro-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluoro-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida Intermedio B71	496,2 $[M+H]^+$
B72	3-[[4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-[2-fluoro-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenol Intermedio B72	462,2 $[M+H]^+$
B73	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida Intermedio B73	463,2 $[M+H]^+$

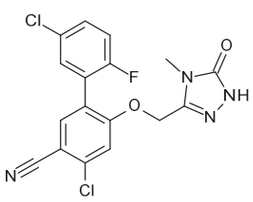
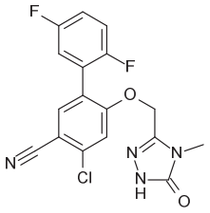
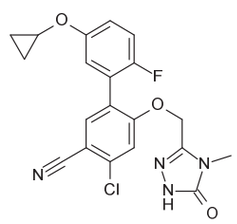
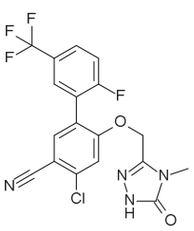
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B74	3-[[4-Cloro-2-[2-fluoro-5-(oxolan-2-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-[2-fluoro-5-(oxolan-2-ilmetoxi)fenil]-5-metilfenol Intermedio B74	448,2 $[M+H]^+$
B75	2-[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenoxi]-N,N-dimetilacetamida 	2-[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenoxi]-N,N-dimetilacetamida Intermedio B75	449,2 $[M+H]^+$
B76	1-[[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]-4-metilpiperazin-2,5-diona 	1-[[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-4-metilpiperazin-2,5-diona Intermedio B76	488,2 $[M+H]^+$
B77	7-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-6-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2-ona 	7-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-6-fluoro-3-metil-1,3-benzoxazol-2-ona Intermedio B77	419,1 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B78	N-[[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]-2-metoxi-N-metilacetamida 	N-[[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-2-metoxi-N-metilacetamida Intermedio B78	463,2 $[M+H]^+$
B79	N-[[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]ciclopropano-carboxamida 	N-[[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]ciclopropano-carboxamida Intermedio B79	445,1 $[M+H]^+$
B80	N-[[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]-N-metilciclopropanocarboxamida 	N-[[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-N-metilciclopropano-carboxamida Intermedio B80	459,2 $[M+H]^+$

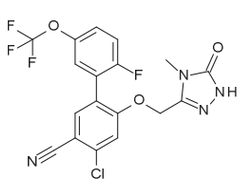
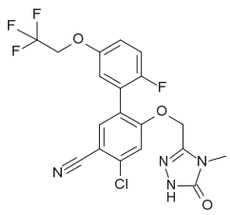
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B81	3-[[4-Cloro-2-[2-fluoro-5-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenil]-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	1-[[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-pirrolidin-2-ona Intermedio B81	445,1 $[M+H]^+$
B82	3-[[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona 	3-[[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona Intermedio B82	447,1 $[M+H]^+$
B83	N-[[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorofenil]metil]-2-metoxiacetamida 	N-[[3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-fluorofenil]metil]-2-metoxiacetamida Intermedio B83	449,2 $[M+H]^+$
B84	2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B84	359,1 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B85	2-cloro-5-(3-fluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-(3-fluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B85	359,1 $[M+H]^+$
B86	3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo 	3-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-(trifluoro-metoxi)benzonitrilo Intermedio B86	439,1 $[M+H]^+$
B87	2-cloro-5-[2-fluoro-5-(oxolan-2-ilmetoxi)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-[2-fluoro-5-(oxolan-2-ilmetoxi)fenil]-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B87	459,2 $[M+H]^+$
B88	2-cloro-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B88	389,2 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B89	2-cloro-5-(2-fluoro-5-propan-2-iloxifenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-(2-fluoro-5-propan-2-iloxifenil)-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B89	417,3 $[M+H]^+$
B90	3-[[4-cloro-2-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metilfenol Intermedio B90	378,1 $[M+H]^+$
B91	2-cloro-5-(2,3-difluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-(2,3-difluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B91	377,1 $[M+H]^+$
B92	3-[[4-cloro-2-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona 	4-cloro-2-(5-ciclopropil-oxi-2-fluorofenil)-5-metilfenol Intermedio B92	404,2 $[M+H]^+$

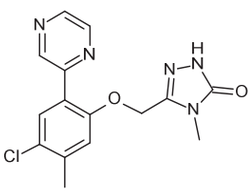
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
B93	2-cloro-5-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B93	393,1 $[M+H]^+$
B94	2-cloro-5-(2,5-difluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B94	377,1 $[M+H]^+$
B95	2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B95	415,2 $[M+H]^+$
B96	2-cloro-5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B96	427,2 $[M+H]^+$

Los siguientes Ejemplos de tipo B se sintetizaron a partir de las estructuras principales/intermedios adecuados y 3-(clorometil)-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4H)-ona conocida de forma análoga al Ejemplo B1:

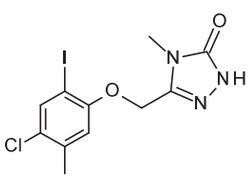
Ej.	**Nombre sistemático**	**Estructura principal/intermedio**	**EM, m/z**
B97	2-cloro-5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)-fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B97	443,2 $[M+H]^+$
B98	2-cloro-5-[2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil]-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-5-[2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-hidroxibenzonitrilo Intermedio B98	457,2 $[M+H]^+$

Ejemplo B22:

3-[(4-Cloro-5-metil-2-pirazin-2-ilfenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona



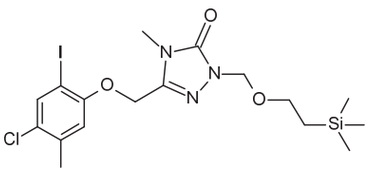
Etapa 1: 5-(4-Cloro-2-yodo-5-metil-fenoximetil)-4-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona



El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al ejemplo B1 a partir de 4-

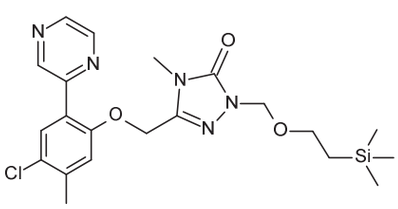
cloro-2-yodo-5-metil-fenol (900 mg, Intermedio B1. etapa 3) y 3-(clorometil)-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (35 mg, CAS: 1338226-21-3) en forma de un sólido de color blanquecino (1,07 g, 84 %). EM (IEN): m/z = 380,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 5-[(4-Cloro-2-yodo-5-metil-fenoxi)metil]-4-metil-2-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-ona



A una suspensión de NaH (192 mg, al 60 % en aceite mineral, CAS: 7646-69-7) en DMF anhidra (10 ml) se le añadió una solución de 5-(4-cloro-2-yodo-5-metil-fenoximetil)-4-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (1,21 g) en DMF anhidra (20 ml) a ta y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 30 min. Después, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,85 ml, CAS: 76513-69-4) y la mezcla se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla se inactivó con H_2O a 0 ℃ y el disolvente se evaporó a sequedad para dar un residuo que se disolvió en EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5-25 %/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (0,735 g, 45 %). EM (IEN): m/z = 509,8 $[M+H]^+$.

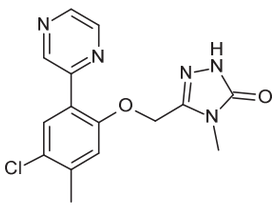
Etapa 3: 5-[(4-Cloro-5-metil-2-pirazin-2-il-fenoxi)metil]-4-metil-2-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-ona



Una mezcla de 5-[(4-cloro-2-yodo-5-metil-fenoxi)metil]-4-metil-2-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-ona (312 mg), 2-(tributilestanil)pirazina (339 mg, CAS: 205371-27-3) en DMF anhidra (6 ml) se purgó con argón durante 30 min. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg, CAS: 14221-01-3) y la mezcla de reacción se calentó a 120 ℃ durante 16 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó para dar un

residuo que se disolvió en EtOAc (40 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 15-35 %/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (0,187 g, 66 %). EM (IEN): m/z = 461,9 $[M+H]^+$.

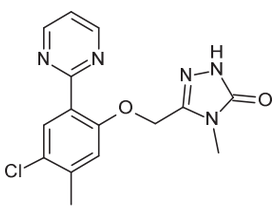
Etapa 4: 3-[(4-Cloro-5-metil-2-pirazin-2-ilfenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona



A una solución de 5-[(4-cloro-5-metil-2-pirazin-2-il-fenoxi)metil]-4-metil-2-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-ona (210 mg) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2 ml, CAS: 76-05-1) y la mezcla se agitó a 25 ℃ dura nte 3 horas. El disolvente se evaporó para dar un residuo que se disolvió en EtOAc (30 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 ml), H_2O (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC prep. (NH_4OAc/CH_3CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,052 g, 35 %). CL-EM: (IEN): m/z = 332,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo B23:

3-[(4-Cloro-5-metil-2-pirimidin-2-il-fenoxi)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona

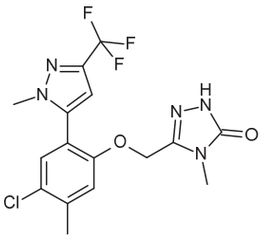


A una solución de 5-(4-cloro-2-yodo-5-metil-fenoximetil)-4-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (150 mg, ejemplo B22, etapa 1) en dioxano (5 ml) se le añadieron 2-tributilestannanil-pirimidina (364 mg, CAS: 153435-63-3) y $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, CAS: 14221-01-3) y la mezcla de reacción se calentó a 100 ℃ durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el producto en bruto resultante se purificó por HPLC prep.

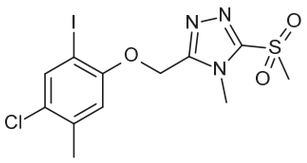
(NH_4OAc/CH_3CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,020 g, 15 %). EM (IEN): m/z = 332,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo B24:

3-[[4-Cloro-5-metil-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona

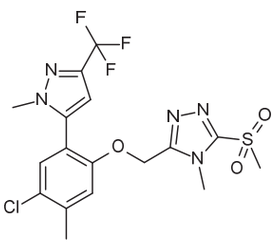


Etapa 1: 3-(4-Cloro-2-yodo-5-metil-fenoximetil)-5-metanosulfonil-4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol



El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al ejemplo B1 a partir de 4-cloro-2-yodo-5-metil-fenol (0,1 g, Intermedio B1. etapa 3) y 3-(yodometil)-4-metil-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol (118 mg, preparado como se describe en el documento US2008249151) en forma de un sólido incoloro (0,145 g; 88 %). EM (IEN): m/z = 441,95 $[M+H]^+$.

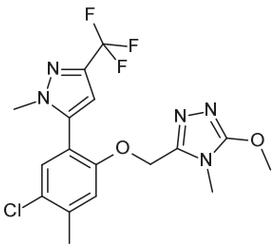
Etapa 2: 3-[[4-Cloro-5-metil-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenoxi]metil]-4-metil-5-metilsulfonil-1,2,4-triazol



El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Intermedio B1, etapa 4, a partir de 3-(4-cloro-2-yodo-5-metil-fenoximetil)-5-metanosulfonil-4-metil-4*H*-

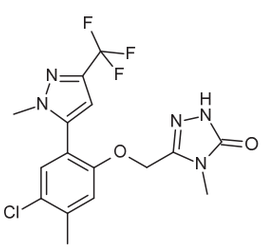
[1,2,4]triazol (0,066 g) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (0,049 g, CAS: 1025719-23-6) en forma de una goma de color pardo claro (0,038 g; 55 %). EM (IEN): m/z = 464,08 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-[[4-Cloro-5-metil-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenoxi]metil]-5-metoxi-4-metil-1,2,4-triazol



A una solución de 3-[[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenoxi]metil]-4-metil-5-metilsulfonil-1,2,4-triazol (0,084 g) en MeOH (1 ml) se le añadió una solución 5,4 M de metóxido sódico en MeOH (134 µl, CAS: 124-41-4) y la solución se calentó a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución ac. sat. de NH_4Cl y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice sobre una columna de 5 g usando un sistema de MPLC eluyendo con un gradiente de DCM : MeOH (100/0 a 90/10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,054 g; 72 %). EM (IEN): m/z = 416,11 $[M+H]^+$.

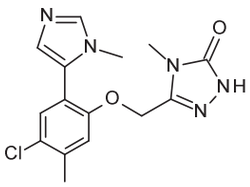
Etapa 4: 3-[[4-Cloro-5-metil-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona



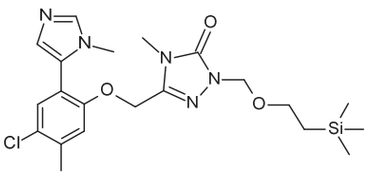
A una solución de 3-[[4-cloro-5-metil-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]fenoxi]metil]-5-metoxi-4-metil-1,2,4-triazol (0,05 g) en AcOH (826 µl) se le añadió HBr al 48 % en H_2O (261 µl) y la solución incolora transparente se agitó a la temperatura de reflujo durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se recogió en una solución ac. sat. de $NaHCO_3$ y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice sobre una columna de 5 g usando un sistema de MPLC (ISCO) eluyendo con un gradiente de n-heptano : EtOAc (100/0 a 0/100) para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (0,036 g; 75 %). EM (IEN): m/z = 402,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo B27:

3-[[4-Cloro-5-metil-2-(3-metilimidazol-4-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona



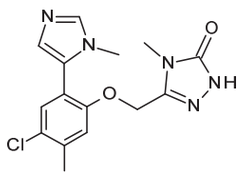
Etapa 1: 5-[4-Cloro-5-metil-2-(3-metil-3*H*-imidazol-4-il)-fenoximetil]-4-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona



Una mezcla de 5-(4-cloro-2-yodo-5-metil-fenoximetil)-4-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (220 mg, ejemplo 22, etapa 2), pinacol éster del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-5-borónico (180 mg, CAS: 942070-72-6), fosfato potásico tribásico (183 mg, CAS: 7778-53-2), triciclohexil fosfina (2 mg, CAS: 2622-14-2) en dioxano (4 ml) y H_2O (20 ml) se purgó con argón durante 20 min. Después, se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (4mg, CAS: 52409-22-0) y la mezcla se calentó a 120 ℃ en un horno microondas d urante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó para dar un residuo que se disolvió en EtOAc (30 ml) y se lavó con H_2O (40 ml) y salmuera (40 ml). La capa

orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 1-5 %/DCM) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (180 mg, 90 %). EM (IEN): m/z = 464,4 $[M+H]^+$.

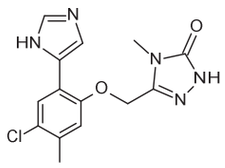
Etapa 2: 3-[[4-Cloro-5-metil-2-(3-metilimidazol-4-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona



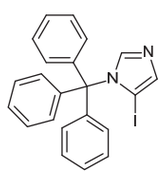
El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Intermedio B22, etapa 4, a partir de 5-[4-cloro-5-metil-2-(3-metil-3*H*-imidazol-4-il)-fenoximetil]-4-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (0,160 g) en forma de un sólido de color blanquecino (28 mg, 24 %). EM (IEN): m/z = 334,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo B28:

3-[[4-Cloro-2-(1*H*-imidazol-5-il)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona



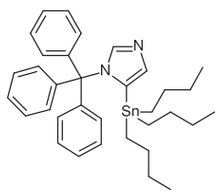
Etapa 1: 5-Yodo-1-tritil-1*H*-imidazol



A una solución de 4-yodo-1*H*-imidazol (2,05 g, CAS: 71759-89-2) y cloruro de tritilo (4,4 g, CAS: 76-83-5) en DMF (35 ml) se le añadió trietilamina (3,04 ml, CAS: 121-44-8) a 0 ℃. La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 48 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (150 ml). El

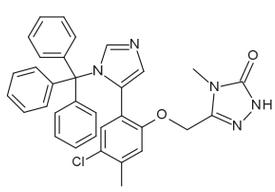
sólido se filtró, se lavó con H_2O (60 ml) y se secó a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,3 g, 93 %). F*r* = 0,50 (EtOAc al 10 %/hexano).

Etapa 2: 5-Tributilestannanil-1-tritil-1*H*-imidazol



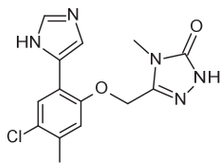
A una solución de 5-yodo-1-tritil-1*H*-imidazol (2,02 g) en DCM (50 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio (1,8 ml, 3 M en éter dietílico, CAS: 925-90-6). La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1 hora. Se añadió cloruro de tributilestaño (1,5 ml, CAS: 1461-22-9) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó sucesivamente con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml), H_2O (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,7 g, 97 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. F*r* = 0,60 (EtOAc al 10 %/hexano).

Etapa 3: 5-[4-Cloro-5-metil-2-(3-tritil-3*H*-imidazol-4-il)-fenoximetil]-4-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona



El compuesto base se obtuvo de forma análoga al ejemplo 23, a partir de 5-(4-cloro-2-yodo-5-metil-fenoximetil)-4-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (ejemplo 22, etapa 1) y 5-tributilestannanil-1-tritil-1*H*-imidazol en forma de un sólido de color amarillo. EM (IE): m/z = 562.3 $[M+H]^+$.

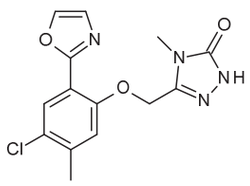
Etapa 4: 3-[[4-Cloro-2-(1H-imidazol-5-il)-5-metilfenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona



A una solución de 5-[4-cloro-5-metil-2-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)-fenoximetil]-4-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (80 mg) en DCM (5 ml) se le añadió HCl (0,5 ml, 4 N en dioxano, CAS: 7647-01-0) a 25 ℃ y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el material resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice (MeOH al 10 %/DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 26 %). EM (IEN): m/z = 320,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo B29:

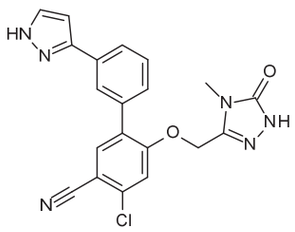
3-[[4-Cloro-5-metil-2-(1,3-oxazol-2-il)fenoxi]metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ona



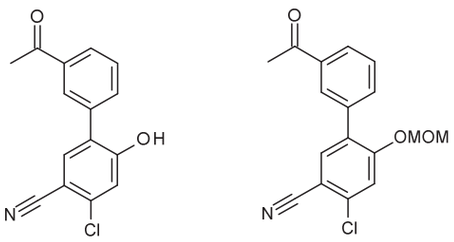
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo B23 a partir de 5-(4-cloro-2-yodo-5-metil-fenoximetil)-4-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (150 mg, ejemplo B22, etapa 1) y 2-tributilestannaniloxazol (207 mg, CAS: 145214-05-7). El compuesto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 7 %). EM (IEN): m/z = 320,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo B34:

2-Cloro-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-5-[3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil]benzonitrilo



Etapa 1: 3'-Acetil-4-cloro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo y 3'-acetil-4-cloro-6-metoximetoxi-bifenil-3-carbonitrilo

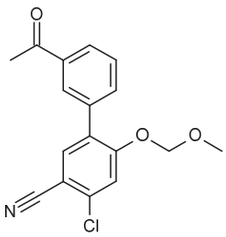


El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B31, etapa 3, a partir de 5-bromo-2-cloro-4-metoximetoxi-benzonitrilo (Intermedio B31, etapa 2) (1,0 g) y ácido 3-acetil-fenil borónico (886 mg, CAS: 204841-19-0). Debe apreciarse que en este caso se usó el fenol protegido con MOM como material de partida.

Estas condiciones proporcionaron el fenol protegido con MOM 3'-acetil-4-cloro-6-metoximetoxi-bifenil-3-carbonitrilo (270 mg, 24 %, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 2,63 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (t, 1H, *J* = 7,6), 7,80 (d, 1H, *J* = 7,6), 7,98 (d, 1H, *J* = 7,6), 8,03 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), así como el fenol libre 3'-acetil-4-cloro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo (190 mg, 19 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 2,63 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,53-7,63 (m, ~1H), 7,83 (d, 1H, *J* = 8); 7,95 (d, 1H, *J* = 7,8), 7,97 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).

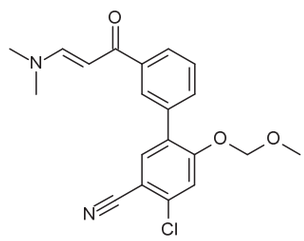
Debe apreciarse que, dependiendo de las condiciones de reacción, el grupo MOM puede estar parcialmente perdido en esta reacción para dar el fenol libre 3'-acetil-4-cloro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo. Este material puede someterse a la siguiente etapa 2 para reintroducir el grupo MOM. El material protegido con MOM de la etapa 1 puede usarse directamente en la etapa 3.

Etapa 2: 3'-Acetil-4-cloro-6-metoximetoxi-bifenil-3-carbonitrilo



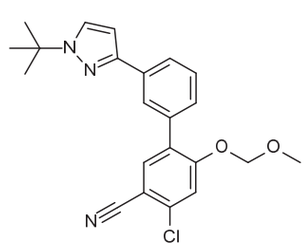
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio B31, etapa 2, a partir de 3'-acetil-4-cloro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo (250 mg) mediante reacción con NaH (44 mg, al 60 % en aceite mineral) y MOM-Cl (0,14 ml) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (183 mg, 63 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 2,63 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (t, 1H, *J* = 7,6), 7,80 (d, 1H, *J* = 7,6), 7,98 (d, 1H, *J* = 7,6), 8,04 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

Etapa 3: 4-Cloro-3'-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-6-metoximetoxi-bifenil-3-carbonitrilo



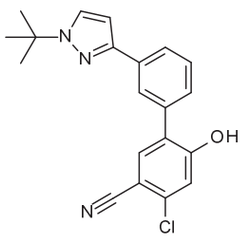
Una solución de 3'-acetil-4-cloro-6-metoximetoxi-bifenil-3-carbonitrilo (180 mg) en DMF-DMA (2,5 ml) se calentó a 80 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y todos los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 80-100 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 370,9 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 3'-(1-*terc*-Butil-1H-pirazol-3-il)-4-cloro-6-metoximetoxi-bifenil-3-carbonitrilo



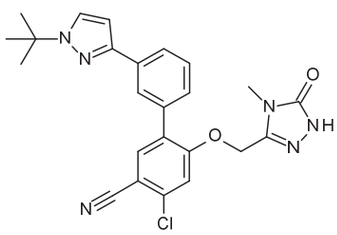
A una solución de 4-cloro-3'-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-6-metoximetoxi-bifenil-3-carbonitrilo (140 mg) en EtOH (20 ml) se le añadió *terc*-butil-hidrazina (70,37 mg, CAS: 7400-27-3) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Después, la mezcla se enfrió a 25 ºC y todos los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-15 %/hexano) para obtener el compuesto del título (110 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 396,0 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 3'-(1-*terc*-Butil-1*H*-pirazol-3-il)-4-cloro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo



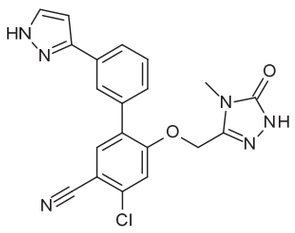
A una solución de 3'-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-3-il)-4-cloro-6-metoximetoxi-bifenil-3-carbonitrilo (110 mg) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (1 ml) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 32 h. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con una solución sat. de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-2 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 352,2 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 3'-(1-*terc*-Butil-1H-pirazol-3-il)-4-cloro-6-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-bifenil-3-carbonitrilo



El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al ejemplo B1 a partir de 3'-(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-3-il)-4-cloro-6-hidroxi-bifenil-3-carbonitrilo (80 mg) y 3-(clorometil)-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (34 mg) en forma de un sólido de color blanquecino (45 mg, 43 %). EM (IEN): m/z = 463,0 $[M+H]^+$.

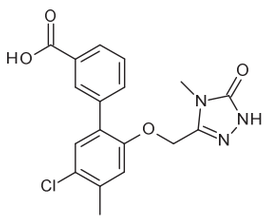
Etapa 7: 2-Cloro-4-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-5-[3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil]benzonitrilo



Una solución de 3'-(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-3-il)-4-cloro-6-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-bifenil-3-carbonitrilo (45 mg) en ácido fórmico (4 ml) se calentó a 85 ºC durante 6 h. Después, todos los volátiles se retiraron y el residuo se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2-3 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 407,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo B43:

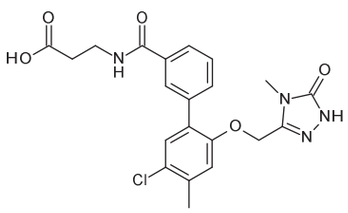
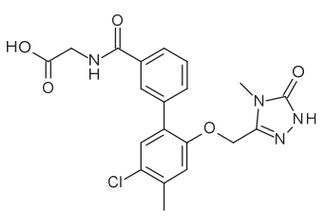
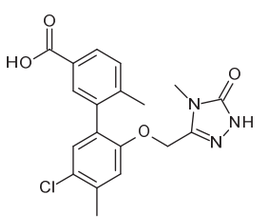
Ácido 3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoico



Se suspendió 3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoato de metilo (36,0 mg, ejemplo B42) en THF (1,5 ml) a ta. Se añadió gota a gota MeOH hasta que todo se disolvió. Después, se añadió gota a gota una solución de hidróxido de litio monohidrato (11,7 mg)en agua (280 µl). Precipitó una pequeña cantidad de sólido de color blanco. De nuevo, se añadió gota a gota MeOH hasta que todo estuvo en solución. Después, la solución incolora se agitó a ta durante una noche. Los volátiles se retiraron y el residuo restante se disolvió en agua. El pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 1 N. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó para

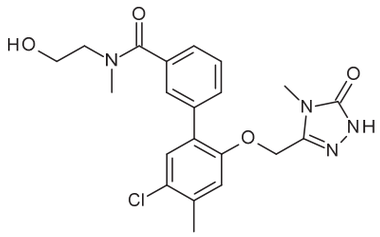
obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 89 %). EM (IEN): m/z = 374,1 $[M+H]^+$.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al Ejemplo B43:

Ej.	**Nombre sistemático**	**Material de partida**	**EM, m/z**
B47	Ácido 3-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoil]amino]-propanoico 	3-[[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoil]-amino]propanoato de metilo Ejemplo B44	445,2 $[M+H]^+$
B48	Ácido 2-[[3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoil]amino]acético 	2-[[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoil]-amino]acetato de etilo Ejemplo B46	431,1 $[M+H]^+$
B50	Ácido 3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-metilbenzoico 	3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-metilbenzoato de metilo Ejemplo B49	388,2 $[M+H]^+$

Ejemplo B45:

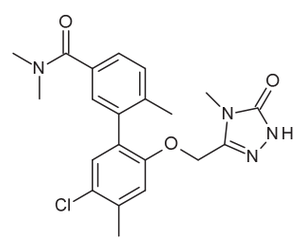
3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida



Se disolvió ácido 3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]benzoico (23,0 mg, ejemplo B43) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Después, se añadieron HATU (35,1 mg) y base de Hunig (19,9 mg, 26,9 µl) a ta, seguido de una solución de 2-(metilamino)etanol (6,47 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). La solución de color amarillo claro se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC (columna Gemini NX, acetonitrilo/agua (que contenía ácido fórmico al 0,05 %) 85:15) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 38 %). EM (IEN): m/z = 431,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo B51:

3-[5-Cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-N,N,4-trimetilbenzamida

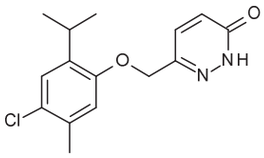


El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al ejemplo B47 a partir de ácido 3-[5-cloro-4-metil-2-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]-4-metilbenzoico (23 mg, Ejemplo B50) y clorhidrato de dimetilamina (6.77 mg) en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 57 %). EM (IEN): m/z = 415,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo C: Compuestos con grupos de cabeza de piridazinona

Ejemplo C1:

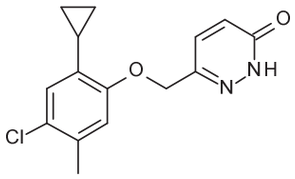
3-[(4-Cloro-5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1*H*-piridazin-6-ona



A una solución de 3-cloro-6-[(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)metil]piridazina (60 mg, Intermedio C1-A) en EtOH (3 ml) se le añadió NaOH acuoso 3 M (0,642 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O y EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 0-3 %/DCM) para dar para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,005 g, 9 %). EM (IEN): m/z = 293.11 $[M]^+$.

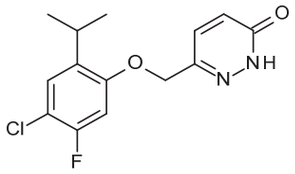
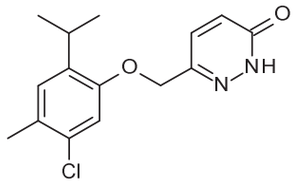
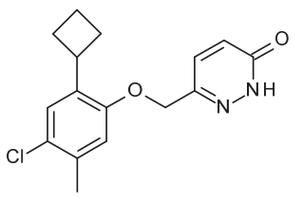
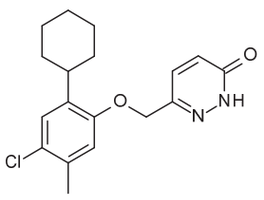
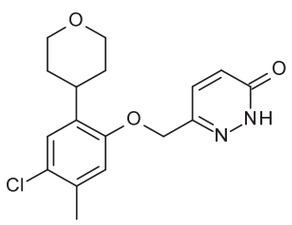
Ejemplo C2:

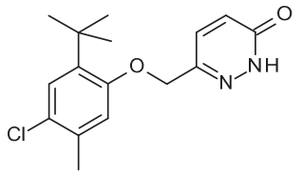
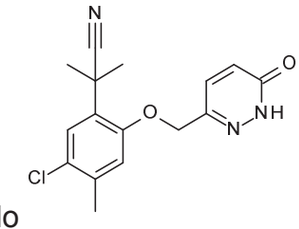
3-[(4-Cloro-2-ciclopropil-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-piridazin-6-ona



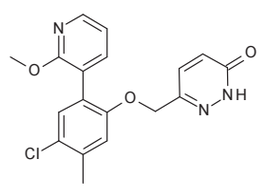
Una solución de 3-cloro-6-(4-cloro-2-ciclopropil-5-metil-fenoximetil)-piridazina (45 mg, Intermedio C2-A) se calentó a reflujo en ácido acético glacial (5 ml) a 120 ℃ durante 16 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y la parte orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por HPLC prep. (NH_4OAc/CH_3CN) para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 71 %). EM: (IEN): m/z = 291,4 $[M+H]^+$.

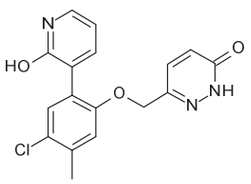
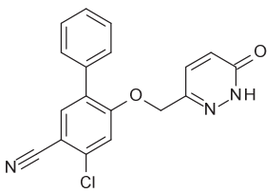
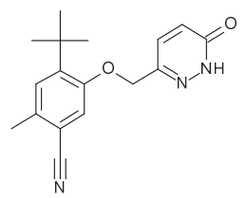
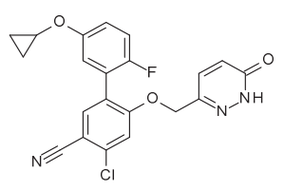
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de las estructuras principales/intermedios adecuados de forma análoga al ejemplo C2:

Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
C3	3-[(4-cloro-5-fluoro-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1*H*-piridazin-6-ona 	3-cloro-6-(4-cloro-5-fluoro-2-isopropil-fenoximetil)-piridazina Intermedio C3-A	297,2 $[M+H]^+$
C4	3-[(5-cloro-4-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1*H*-piridazin-6-ona 	3-cloro-6-(5-cloro-2-isopropil-4-metil-fenoximetil)-piridazina Intermedio C4-A	293,2 $[M+H]^+$
C5	3-[(4-cloro-2-ciclobutil-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-piridazin-6-ona 	3-cloro-6-(4-cloro-2-ciclobutil-5-metil-fenoximetil)-piridazina Intermedio C5-A	305,2 $[M+H]^+$
C6	3-[(4-cloro-2-ciclohexil-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-piridazin-6-ona 	3-cloro-6-(4-cloro-2-ciclohexil-5-metil-fenoximetil)-piridazina Intermedio C6-A	333,3 $[M+H]^+$
C7	3-[[4-cloro-5-metil-2-(oxan-4-il)fenoxi]metil]-1*H*-piridazin-6-ona 	3-cloro-6-[4-cloro-5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenoximetil]-piridazina Intermedio C7-A	335,1 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
C8	3-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-piridazin-6-ona 	3-(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-6-cloro-piridazina Intermedio C8-A	307,3 $[M+H]^+$
C9	2-[5-cloro-4-metil-2-[(6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)metoxi]fenil]-2-metilpropanonitrilo 	2-[5-cloro-2-(6-cloro-piridazin-3-ilmetoxi)-4-metil-fenil]-2-metil-propionitrilo Intermedio C9-A	318,0 $[M+H]^+$

Los siguientes ejemplos de tipo C se sintetizaron a partir de las estructuras principales/intermedios adecuados de forma análoga al Ejemplo C2:

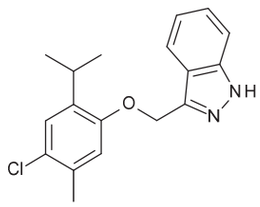
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
C10	3-[[4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-1*H*-piridazin-6-ona 	3-cloro-6-[[4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]piridazina Intermedio C10-A	358,2 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal/intermedio	EM, m/z
C11	3-[[4-cloro-2-(2-hidroxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-1*H*-piridazin-6-ona  (material obtenido como producto principal de la reacción que proporciona el ejemplo C10)	3-cloro-6-[[4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-piridazina Intermedio C10-A	344,1 $[M+H]^+$
C12	2-cloro-4-[(6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)metoxi]-5-fenilbenzonitrilo 	2-cloro-4-[(6-cloropiridazin-3-il)metoxi]-5-fenilbenzonitrilo Intermedio C12-A	338,1 $[M+H]^+$
C13	4-*terc*-butil-2-metil-5-[(6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)metoxi]benzonitrilo 	4-*terc*-butil-5-[(6-cloropiridazin-3-il)metoxi]-2-metilbenzonitrilo Intermedio C13-A	298,2 $[M+H]^+$
C14	2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-[(6-oxo-1*H*-piridazin-3-il)metoxi]benzonitrilo 	2-cloro-4-[(6-cloro-piridazin-3-il)metoxi]-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)benzonitrilo Intermedio C14-A	412,1 $[M+H]^+$

Ejemplo D: Compuestos con grupos de cabeza relacionados con indazol, aza-indazol y similares

Ejemplo D2:

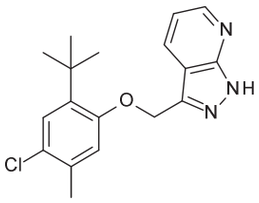
3-[(4-Cloro-5-metil-2-propan-2-ilfenoxi)metil]-1*H*-indazol



A una solución de 4-cloro-2-isopropil-5-metilfenol (0,15 g, CAS: 89-68-9) en DMF (1,5 ml) se le añadió hidruro sódico (42,5 mg, al 55-60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó a ta durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota una suspensión de 3-(bromometil)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (253 mg CAS: 174180-42-8) en DMF (2,5 ml). Después de agitar a ta durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema de MPLC (eluyendo con un gradiente de n-heptano : acetato de etilo de 100/0 a 60/40). El aceite de color pardo claro resultante (0,157 g) se disolvió en diclorometano (1,5 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y se añadió ácido trifluoroacético (1,85 g, 1.25 ml). Después de agitar a ta durante 1,25 horas, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y diclorometano y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema de MPLC (eluyendo con un gradiente de n-heptano : acetato de etilo de 100/0 a 60/40) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (48 mg; 19 %). EM (IEN): m/z = 315,13 $[M+H]^+$.

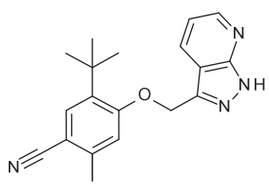
Ejemplo D3:

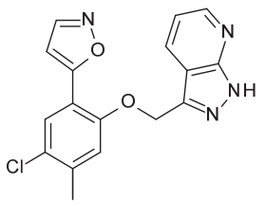
3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina



A una solución del Intermedio D3-A (85,1 mg) en dioxano (3 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (495 µl) y la solución se agitó a ta. Precipitó un sólido de color blanco y la suspensión se agitó a ta durante una noche. Después, se añadió más cantidad de HCl 4 N en dioxano (495 µl) y, después de 4 h a ta, de nuevo se añadió más cantidad de HCl 4 N en dioxano (495 µl) y la mezcla se agitó a ta durante 2 días más. La suspensión de color blanco se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (10g de gel de sílice; heptano/EtOAc 90/10 – 70/30) para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 330,2 $[M+H]^+$.

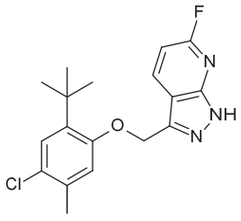
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al ejemplo D3.

Ej.	Nombre sistemático	Intermedio	EM, m/z
D4	5-*terc*-Butil-2-metil-4-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo 	Intermedio D4-A	321,2 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Intermedio	EM, m/z
D5	5-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-1,2-oxazol 	Intermedio D5-A	341,2 $[M+H]^+$

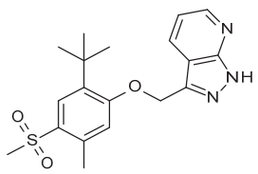
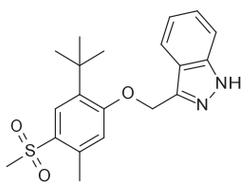
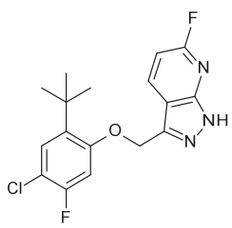
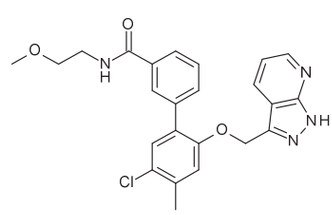
Ejemplo D6:

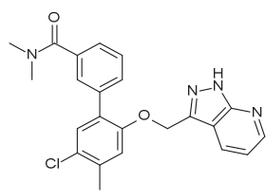
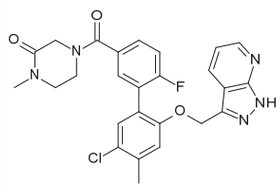
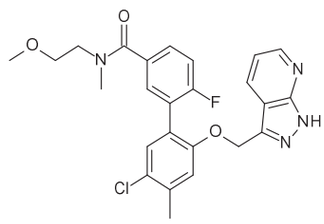
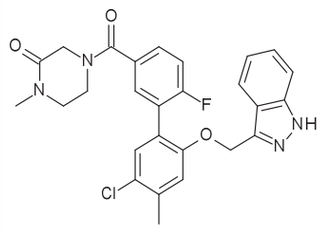
3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-6-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina

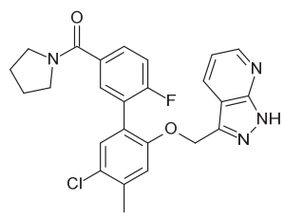
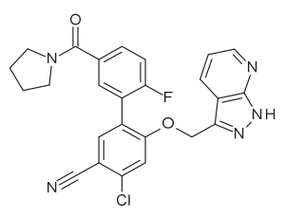
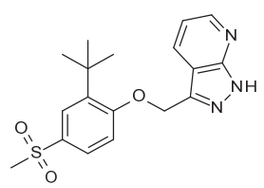


Una solución del Intermedio D6-A (55,1 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y ácido trifluoroacético (0,4 ml) se agitó a ta durante 1 h. Después, la solución se diluyó con DCM y se añadió lentamente a una solución saturada de Na_2CO_3. La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía (5g de gel de sílice; DCM/MeOH 98:2) para obtener el compuesto del título (40 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 348,1 $[M+H]^+$.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al ejemplo D6.

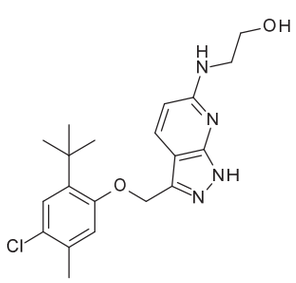
Ej.	Nombre sistemático	Intermedio	EM, m/z
D9	3-[(2-*terc*-butil-5-metil-4-metilsulfonilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina 	Intermedio D9-A	374,2 $[M+H]^+$
D10	3-[(2-*terc*-Butil-5-metil-4-metilsulfonilfenoxi)metil]-1*H*-indazol 	Intermedio D10-A	373,2 $[M+H]^+$
D12	3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-fluorofenoxi)metil]-6-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina 	Intermedio D12-A	352,1 $[M+H]^+$
D16	3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-(2-metoxietil)benzamida 	Intermedio D16-A	451,2 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Intermedio	EM, m/z
D18	3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N,N-dimetilbenzamida 	Intermedio D18-A	421,2 $[M+H]^+$
D39	4-[3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona 	Intermedio D39-A	508,2 $[M+H]^+$
D40	3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida 	Intermedio D40-A	483,16 $[M+H]^+$
D41	4-[3-[5-Cloro-2-(1*H*-indazol-3-ilmetoxi)-4-metilfenil]-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona 	Intermedio D41-A	507,2 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Intermedio	EM, m/z
D42	[3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluorofenil]-pirrolidin-1-ilmetanona 	Intermedio D42-A	465,14 $[M+H]^+$
D43	2-Cloro-5-[2-fluoro-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo 	Intermedio D43-A	476,12 $[M+H]^+$
D45	3-[(2-*terc*-Butil-4-metilsulfonilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina 	Intermedio D45-A	360,1 $[M+H]^+$

Ejemplo D7:

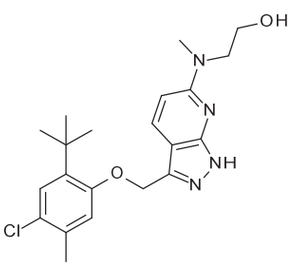
2-[[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]amino]etanol



Una solución del Intermedio D6-A (99,9 mg) y etanolamina (136 mg, 135 µl) en N-metil-2-pirrolidinona (1,8 ml) se calentó a 95 ºC durante una noche. La solución se enfrió a ta, se diluyó con salmuera semisaturada y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía (20 g de gel de sílice; DCM/MeOH 100/0 – 95/5) para obtener un sólido de color blanco que se purificó adicionalmente por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 389,2 $[M+H]^+$.

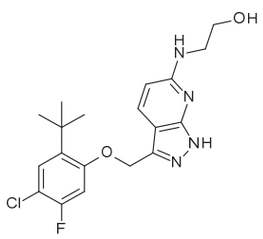
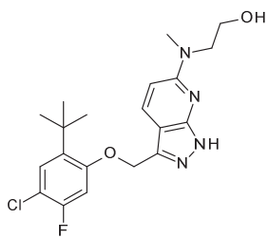
Ejemplo D8:

2-[[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-metilamino]etanol



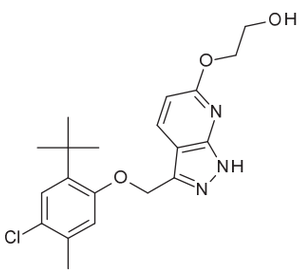
Una solución del Intermedio D6-A (99,9 mg) y 2-(metilamino)etanol (167 mg, 178 µl) en N-metil-2-pirrolidinona (1,8 ml) se calentó a 50 ºC durante 5 h. La solución se enfrió a ta, se diluyó con salmuera semisaturada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml). La solución se agitó a ta durante 30 min y después se vertió en una solución saturada de Na_2CO_3 y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (5g de gel de sílice; DCM/MeOH 98/2 – 95/5) para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 403,2 $[M+H]^+$.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al ejemplo D8.

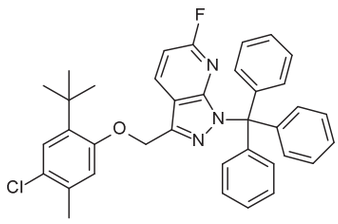
Ej.	Nombre sistemático	Intermedio / Amina	EM, m/z
D11	2-[[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-fluorofenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]amino]etanol 	Intermedio D12-A y 2-aminoetanol	393,2 $[M+H]^+$
D14	2-[[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-fluorofenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-metilamino]etanol 	Intermedio D12-A y 2-(metilamino)etanol	407,2 $[M+H]^+$

Ejemplo D13:

2-[[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]oxi]etanol

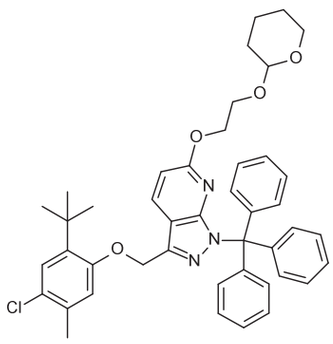


Etapa 1: 3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-6-fluoro-1-tritil-pirazolo[3,4-b]piridina



Se suspendió hidruro de sodio (23,2 mg, al 55 % en aceite mineral) en DMF (1 ml) y se añadió gota a gota una solución de 3-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-6-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (148 mg, ejemplo D6) en DMF (1 ml) a 0 ºC. La suspensión de color pardo resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y después a ta durante 20 min. Después, se añadió una solución de cloruro de tritilo (= [cloro(difenil)metil]benceno) (125 mg) en DMF (1 ml) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió cuidadosamente agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (20g de gel de sílice; heptano/EtOAc 98/2 – 90/10) para obtener el compuesto del título (186 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, ~15H), 8,10 (dd, 1H).

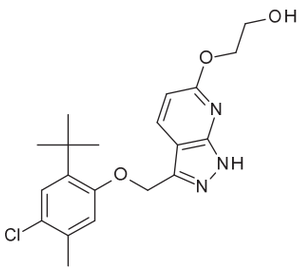
Etapa 2: 3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-6-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-b]piridina



Se suspendió hidruro de sodio (7,68 mg, al 55 % en aceite mineral) en DMA (1 ml). Después, se añadió gota a gota una solución de 2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etanol (25,7 mg, 23,9 µl, CAS: 2162-31-4) en DMA (1,5 ml) a 0 ℃ y la suspensión resultante se agitó a ta durante 30 min. Después, se añadió gota a gota una solución turbia de color blanco de 3-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-6-fluoro-1-tritil-pirazolo[3,4-b]piridina (83,2 mg) en DMA (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó cuidadosamente con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se

secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 g de gel de sílice; heptano/EtOAc 98/2 – 95/5) para obtener el compuesto del título (91 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (s, ~9H); 1,45-1,88 (m, ~6H), 2,24 (s, 3H), 3,35-3,51 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,75-3,88 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,50 (d, 1H, *J* = 8,4), 6,94 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, ~15H), 7,86 (d, 1H, *J* = 8,7).

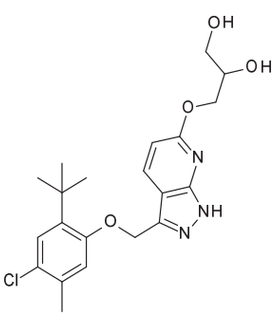
Etapa 3: 2-[[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]oxi]etanol



A una solución de 3-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-6-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-b]piridina (83,8 mg) en DCM (1,5 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,4 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió cuidadosamente a una solución saturada de Na_2CO_3. La mezcla resultante se extrajo con DCM y los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de Na_2CO_3 y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (10g de gel de sílice; heptano/EtOAc 90/10 – 50/50) para obtener el compuesto del título (36 mg, 79 %) en forma de sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 390,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo D15:

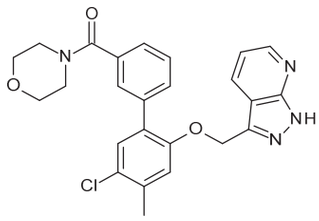
3-[[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]oxi]propano-1,2-diol



El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-6-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (ejemplo D6) de forma análoga al ejemplo D13 usando (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol en lugar de 2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etanol en la etapa 2 y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 420,2 $[M+H]^+$.

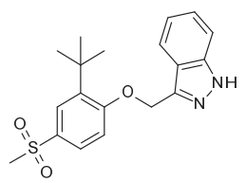
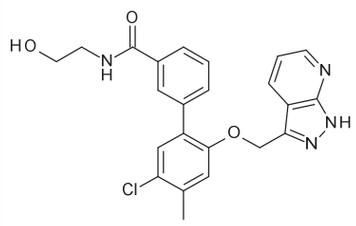
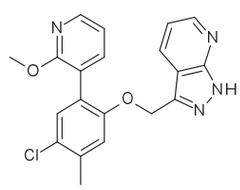
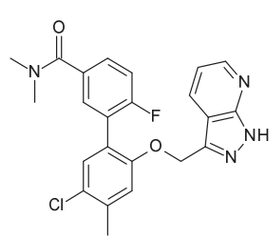
Ejemplo D17:

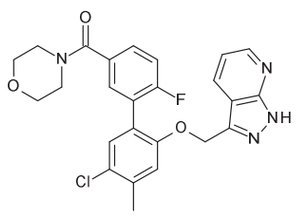
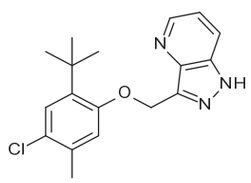
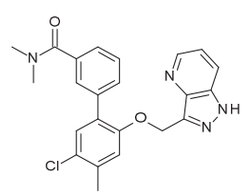
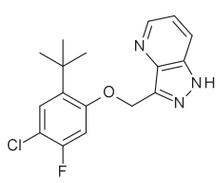
[3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]fenil]-morfolin-4-ilmetanona

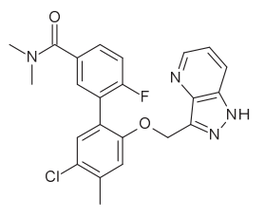
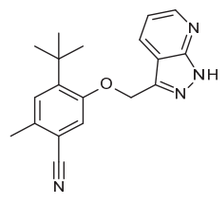


Una suspensión del Intermedio B10 (40,1 mg), 3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (37,8 mg, CAS: 174180-76-8) y carbonato potásico (41,7 mg) en acetona (1,5 ml) se calentó a 50 ºC durante 5,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml) y la solución se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (10g de gel de sílice; heptano/EtOAc 70/30 – 0/100) para obtener el compuesto del título (40 mg, 71 %) en forma de sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 463,2 $[M+H]^+$.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al Ejemplo D17.

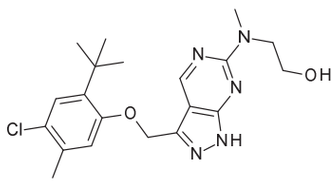
Ej.	Nombre sistemático	Estructuras principales	EM, m/z
D1	3-[(2-*terc*-Butil-4-metilsulfonilfenoxi)metil]-1*H*-indazol 	3-(bromometil)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS 174180-42-8) y Intermedio A15	359,14 $[M+H]^+$
D19	3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)benzamida 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio B36	437,2 $[M+H]^+$
D20	3-[[4-Cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio B53	381,1 $[M+H]^+$
D21	3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluoro-N,N-dimetilbenzamida 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio B38	439,2 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Estructuras principales	EM, m/z
D22	[3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluorofenil]-morfolin-4-ilmetanona 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio B40	481,2 $[M+H]^+$
D23	3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-b]piridina 	3-(bromometil)pirazolo[4,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 194278-49-4, preparado de acuerdo con *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2709) y 2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenol (CAS: 30894-16-7)	330,2 $[M+H]^+$
D24	3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N,N-dimetilbenzamida 	3-(bromometil)pirazolo[4,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 194278-49-4) y Intermedio B12	421,2 $[M+H]^+$
D25	3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-fluorofenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-b]piridina 	3-(bromometil)pirazolo[4,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 194278-49-4) y Intermedio A2	334,2 $[M+H]^+$

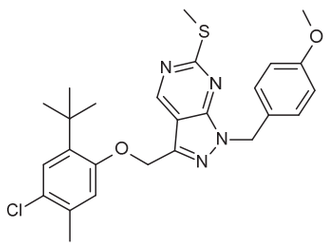
Ej.	Nombre sistemático	Estructuras principales	EM, m/z
D28	3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluoro-N,N-dimetilbenzamida 	3-(bromometil)pirazolo[4,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 194278-49-4) y Intermedio B38	439,2 $[M+H]^+$
D48	4-*terc*-butil-2-metil-5-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo 	3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio A17	321,2 $[M+H]^+$

Ejemplo D26:

2-[[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-metilamino]etanol



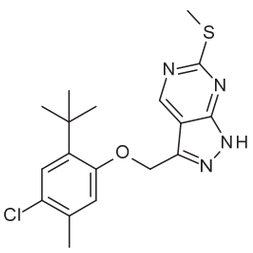
Etapa 1: 3-(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-]pirimidina



A una solución de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenol (851 mg, CAS: 30894-16-7) en

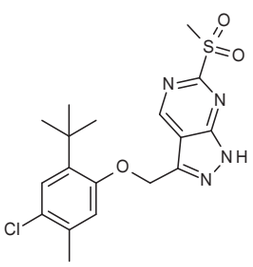
DMF anhidra (50 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (1,61 g) y TBAI (122 mg) a 25 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 min. Después, se añadió una solución de 3-bromometil-1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,26 g, Intermedio D26-B) en DMF anhidra (10 ml) a 25 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 25 ºC. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5-10 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,41 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 497,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina



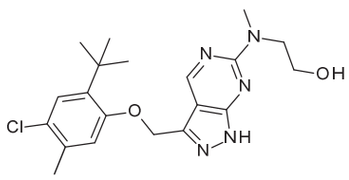
Una solución de 3-(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-]pirimidina (1,4 g) en HBr al 30 % en AcOH (30 ml) se calentó a 80 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15-50 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 377,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-6-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina



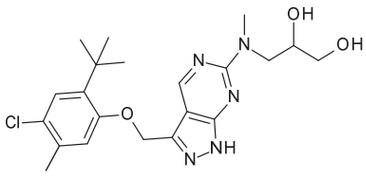
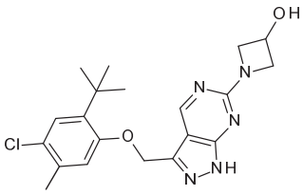
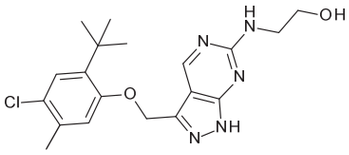
A una solución de 3-(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina (750 mg) en THF anhidro (100 ml) se le añadió m-CPBA (1,03 g) a 25 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30-50 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (580 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 409,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 2-{[3-(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-metil-amino}-etanol



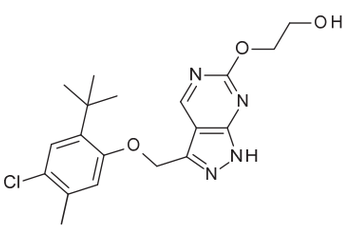
A una solución de 3-(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-6-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina (45 mg) en dioxano (10 ml) a 25 ºC se le añadió 2-metilamino-etanol (24,82 mg) seguido de Et_3N (0,03 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a 25 ºC y todos los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 60-70 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 404,4 $[M+H]^+$.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al ejemplo D26 a partir de 3-(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-6-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo D26, etapa 3) en condiciones de reacción similares a las descritas en el ejemplo D26, etapa 4, con un reactivo de amina adecuado:

Ej.	Nombre sistemático	Reactivo de amina	EM, m/z
D27	3-[[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-metilamino]propano-1,2-diol 	3-metilamino-propano-1,2-diol	434,2 $[M+H]^+$
D29	1-[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]azetidin-3-ol 	clorhidrato de 3-(hidroxi)azetidina	402,3 $[M+H]^+$
D30	2-[[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]amino]etanol 	2-amino-etanol	390,4 $[M+H]^+$

Ejemplo D31:

2-[[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]oxi]etanol

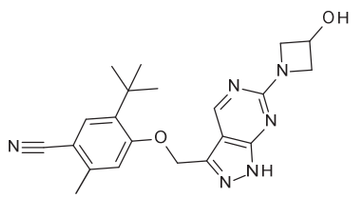


Una mezcla de 3-(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-6-metanosulfonil-1*H*-

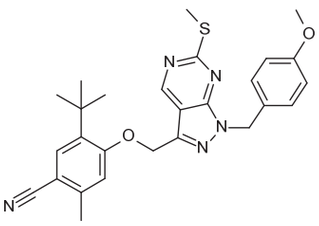
pirazolo[3,4-d]pirimidina (150 mg, ejemplo D26, etapa 3), etano-1,2-diol (1 ml) y Et_3N (0,103 ml) se calentó a 100 ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 391,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo D32:

5-*terc*-Butil-4-[[6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo

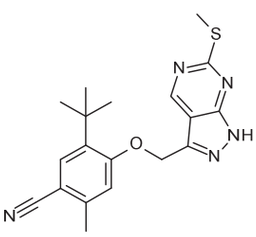


Etapa 1: 5-*terc*-Butil-4-[1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetoxi]-2-metil-benzonitrilo



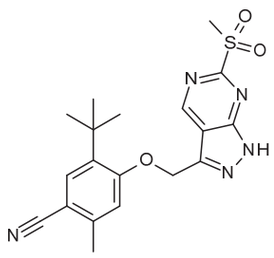
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo D26, etapa 1 a partir de 3-bromometil-1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina (400 mg, Intermedio D26-B) y 5-*terc*-butil-4-hidroxi-2-metil-benzonitrilo (259.31 mg, Intermedio A16) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (450 mg, 87 %). EM (IEN): m/z = 488,5 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 5-*terc*-Butil-2-metil-4-(6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetoxi)-benzonitrilo



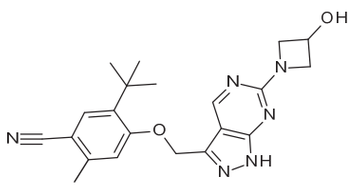
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo D26, etapa 2 a partir de 5-*terc*-butil-4-[1-(4-metoxi-bencil)-6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetoxi]-2-metil-benzonitrilo (450 mg) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (225 mg, 66 %). EM (IEN): m/z = 368,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 5-*terc*-Butil-4-(6-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetoxi)-2-metil-benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo D26, etapa 3, a partir de 5-*terc*-butil-2-metil-4-(6-metilsulfanil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetoxi)-benzonitrilo (700 mg) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (580 mg, 76 %). EM (IEN): m/z = 400,2 $[M+H]^+$.

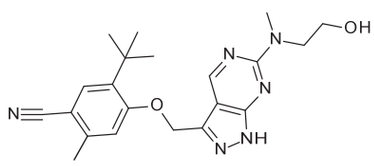
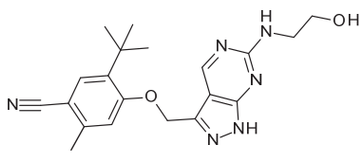
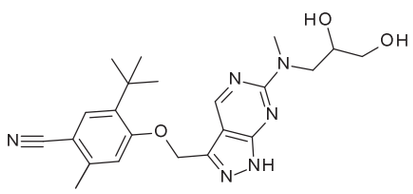
Etapa 4: 5-*terc*-Butil-4-[[6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo D26, etapa 4, a partir de 5-*terc*-butil-4-(6-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetoxi)-2-metil-benzonitrilo (100 mg) y clorhidrato de 3-(hidroxi)azetidina (82,0 mg) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (35 mg, 36 %). EM (IEN): m/z = 393,3 $[M+H]^+$.

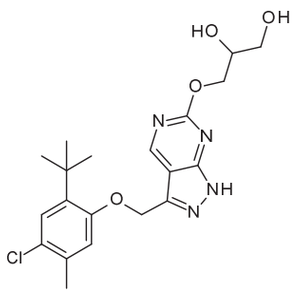
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al ejemplo D32 a partir de 5-*terc*-butil-4-(6-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetoxi)-2-metil-benzonitrilo (ejemplo D32, etapa 3) en condiciones de reacción similares a las

descritas en el ejemplo D26, etapa 4, con un reactivo de amina adecuado:

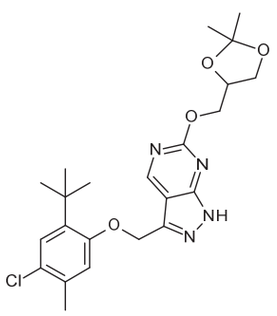
Ej.	Nombre sistemático	Reactivo de amina	EM, m/z
D33	5-*terc*-Butil-4-[[6-[2-hidroxietil(metil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo 	2-metilamino-etanol	425,2 $[M+H]^+$
D35	5-*terc*-Butil-4-[[6-(2-hidroxietilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo 	2-amino-etanol	381,2 $[M+H]^+$
D36	5-*terc*-Butil-4-[[6-[2,3-dihidroxipropil(metil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo 	3-metilamino-propano-1,2-diol	395,4 $[M+H]^+$

Ejemplo D34:

3-[[3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]oxi]propano-1,2-diol

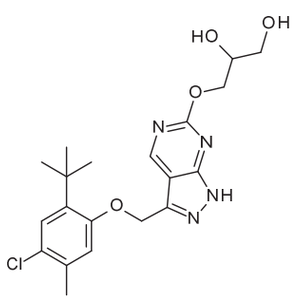


Etapa 1: 3-(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-6-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina



Una mezcla de 3-(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-6-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina (150 mg, ejemplo D26, etapa 3), (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (1 ml) y Et_3N (0,103 ml) se calentó a 100 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y todos los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. EM (IEN): m/z = 461,1 $[M+H]^+$.

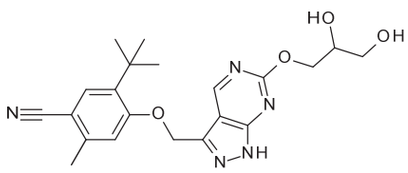
Etapa 2: 3-[3-(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-iloxi]-propano-1,2-diol



Una solución de 3-(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoximetil)-6-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina (135 mg) en HCl acuoso 2 N (15 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): m/z = 421,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo D37:

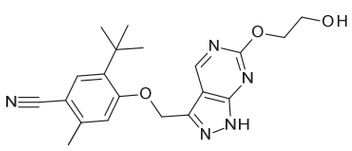
5-*terc*-Butil-4-[[6-(2,3-dihidroxipropoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo D34, etapas 1 y 2, a partir de 5-*terc*-butil-4-(6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetoxi)-2-metil-benzonitrilo (150 mg, ejemplo D32, etapa 3) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (26 mg, 18 %). EM (IEN): m/z = 412,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo D38:

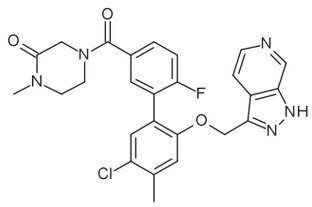
5-*terc*-Butil-4-[[6-(2-hidroxietoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]metoxi]-2-metilbenzonitrilo



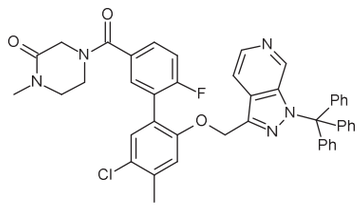
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo D31 a partir de 5-*terc*-butil-4-(6-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetoxi)-2-metil-benzonitrilo (105 mg, ejemplo D32, etapa 3) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (16 mg, 16 %). EM (IEN): m/z = 382,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo D44:

4-[3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona

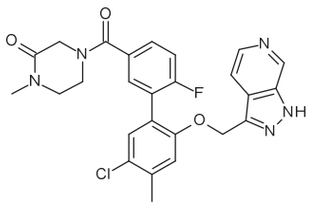


Etapa 1: 4-[3-[5-Cloro-4-metil-2-[(1-tritilpirazolo[3,4-c]piridin-3-il)metoxi]fenil]-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona



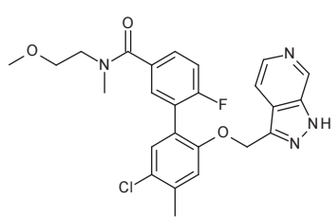
En un matraz de fondo redondo de 20 ml, 4-(5'-cloro-6-fluoro-2'-hidroxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-carbonil)-1-metilpiperazin-2-ona (Intermedio B65, 50 mg), 3-(clorometil)-1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (Intermedio D44-B, 54,4 mg) y carbonato potásico (40,3 mg) se combinaron con acetona (6 ml) para dar una suspensión de color blanco. Después, la mezcla se calentó a 50 ºC y se agitó durante 4 h, pero no pudo observarse ninguna reacción. Por lo tanto, la acetona se retiró al vacío y se añadieron acetonitrilo (6 ml) y carbonato de cesio (95 mg). Después, la mezcla se calentó de nuevo a 80 ºC durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío y al residuo de color pardo claro se le añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar una espuma de color pardo claro. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20g, gradiente de acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano, seguido de MeOH del 0 % al 10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (53 mg). EM (m/z): 750,26 $[M+H]^+$.

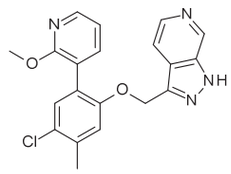
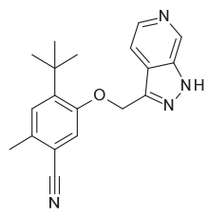
Etapa 2: 4-[3-[5-Cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluorobenzoil]-1-metilpiperazin-2-ona



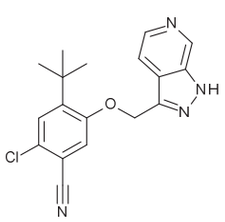
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disolvió 4-(5'-cloro-6-fluoro-4'-metil-2'-((1-tritil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbonil)-1-metilpiperazin-2-ona (50 mg) en CH_2Cl_2 (2,9 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (444 µl) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El análisis por TLC confirmó el consumo del material de partida y la formación de un único producto. Después, la reacción se interrumpió mediante la cuidadosa adición de una solución sat. de Na_2CO_3. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (27,0 mg). EM (m/z): 508,15 $[M+H]^+$.

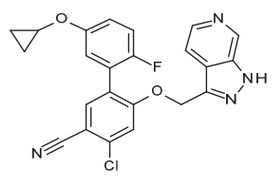
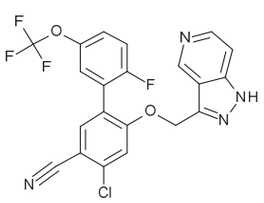
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de las estructuras principales/intermedios adecuados de forma análoga al ejemplo D44, Etapas 1-2:

Ej.	**Nombre sistemático**	**Estructura principal / intermedios**	**EM, m/z**
D46	3-[5-cloro-4-metil-2-(1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetoxi)fenil]-4-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida 	Intermedio D44-B y Intermedio B64	483,3 $[M+H]^+$

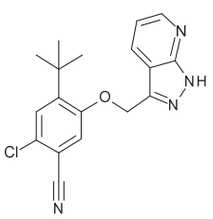
Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal / intermedios	EM, m/z
D47	3-[[4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina 	Intermedio D44-B y Intermedio B53	381,2 $[M+H]^+$
D49	4-*terc*-butil-2-metil-5-(1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo 	Intermedio D44-B y Intermedio A17	321,2 $[M+H]^+$

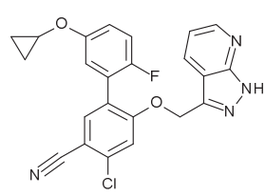
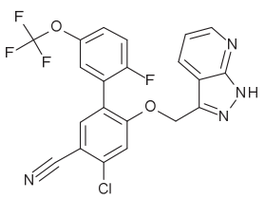
Los siguientes ejemplos adicionales de tipo D se sintetizaron a partir de las estructuras principales/intermedios adecuados de forma análoga al Ejemplo D44, Etapas 1-2:

Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal / intermedios	EM, m/z
D50	4-*terc*-butil-2-cloro-5-(1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo 	Intermedio D44-B y Intermedio A34	341,2 $[M+H]^+$

Ej.	Nombre sistemático	Estructura principal / intermedios	EM, m/z
D51	2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-(1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo 	Intermedio D44-B y Intermedio B95	435,2 $[M+H]^+$
D54	2-cloro-5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-4-(1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo 	Intermedio D54-B y Intermedio B97	463,1 $[M+H]^+$

Los siguientes ejemplos adicionales de tipo D se sintetizaron a partir de las estructuras principales/intermedios adecuados de forma análoga al Ejemplo D17:

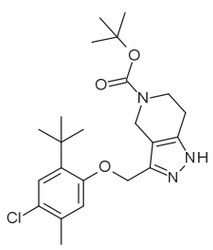
D52	4-*terc*-butil-2-cloro-5-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo 	3-(bromometil)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio A34	341,2 $[M+H]^+$

D53	2-cloro-5-(5-ciclopropiloxi-2-fluorofenil)-4-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo 	3-(bromometil)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio B95	435,1 $[M+H]^+$
D55	2-cloro-5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-4-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetoxi)benzonitrilo 	3-(bromometil)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 174180-76-8) y Intermedio B97	463,1 $[M+H]^+$

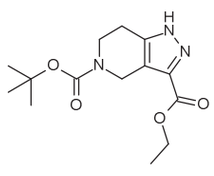
Ejemplo E: Ejemplos relacionados con grupos de cabeza de tetrahdro-pirazolopiridina

Ejemplo E1:

3-((2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

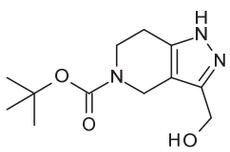


Etapa 1: 6,7-Dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5(4*H*)-dicarboxilato de 5-*terc*-butil 3-etilo



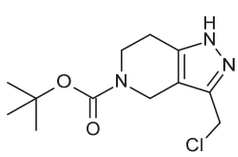
Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,04 g) a una suspensión de 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (930 mg, CAS: 926926-62-7) en éter dietílico (45 ml) a 0 ºC. Después de la adición de los reactivos, la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (50 g de gel de sílice; heptano/EtOAc 70/30 – 45/55) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (1,079 g, 77 %). EM (IEN): m/z = 294,2 $[M-H]^-$.

Etapa 2: 3-(Hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butil 3-etilo (60,0 mg) en THF (0,5 ml) se añadió gota a gota a 0 ºC a una suspensión de color blanco de cloruro de calcio (90,1 mg) y borohidruro sódico (61,4 mg) en una mezcla de EtOH (1 ml) y THF (0,5 ml). La suspensión de color blanco resultante se agitó a 0 ºC durante una noche. Después, se añadió cuidadosamente HCl 0,1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (5 g de gel de sílice; DCM/MeOH 98/2 – 95/5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (47 mg, 92 %). EM (IEN): m/z = 254,2 $[M+H]^+$.

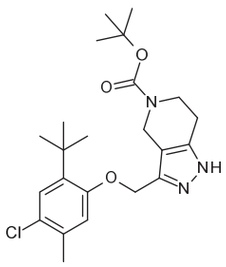
Etapa 3: 3-(Clorometil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo



Se suspendió 3-(hidroximetil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo (94,0 mg) en una mezcla de DCM (1 ml), acetonitrilo (1 ml) y THF (1 ml). Se añadieron trifenil-fosfina (102 mg) y tetracloruro de carbono (285 mg, 179 µl) a la

suspensión de color blanco y la mezcla se agitó a ta. Después de un tiempo, la mezcla de reacción se convirtió en una solución incolora, que se agitó a ta durante 2 d. Se añadió más cantidad de tetracloruro de carbono (285 mg, 179 µl) y la solución se agitó durante 1 día más a ta. Después, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice; DCM/MeOH 98/2 – 90/10) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (37 mg, 35 %). EM (IEN): m/z = 272,2 $[M+H]^+$.

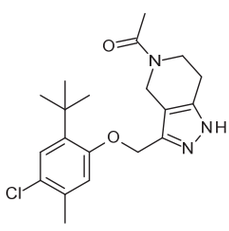
Etapa 4: 3-((2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



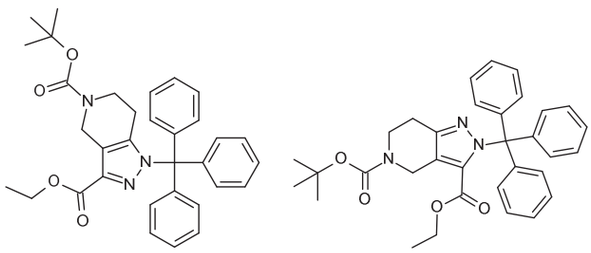
Una mezcla de 3-(clorometil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo (45,1 mg), 2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenol (82,5 mg, CAS: 30894-16-7) y carbonato potásico (57,4 mg) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc and las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El aceite restante se purificó por cromatografía en columna (10 g de gel de sílice; heptano/EtOAc 70/30 – 10/90) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 26 %). EM (IEN): m/z = 434,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo E2:

1-(3-((2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4*H*)-il)etanona

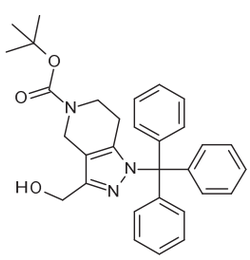


Etapa 1: 1-tritil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 3-etilo y 2-tritil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 3-etilo



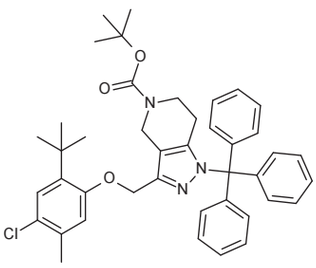
Una solución de 6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5(4*H*)-dicarboxilato de 5-*terc*-butil 3-etilo (1,17 g, ejemplo E1, etapa 1) en DMF (7 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (216 mg, al 55 % en aceite mineral) en DMF (7 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 min y después a ta durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió de nuevo a 0 ºC y se añadió una solución de [cloro(difenil)metil]benceno (1,16 g) en DMF (7 ml). La suspensión resultante se agitó a ta durante 2 d. Se añadió cuidadosamente agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua (3 veces) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (120 g de gel de sílice; heptano/EtOAc 95/5 – 25/75) para obtener 1-tritil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-*terc*-butil 3-etilo (sólido de color blanquecino, 790 mg, 37 %, EM (IEN): m/z = 560,4 $[M+Na]^+$) así como 2-tritil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-*terc*-butil 3-etilo (sólido de color blanco, 450 mg, 21 %). EM (IEN): m/z = 560,4 $[M+Na]^+$).

Etapa 2: 3-(Hidroximetil)-1-tritil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo



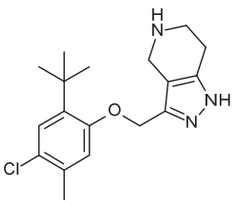
A una solución de 1-tritil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato de 5-*terc*-butil 3-etilo (200 mg) en THF (3 ml) se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (818 µl, 1 M en tolueno) a 0 ºC. Después de la adición, la solución incolora se agitó a ta durante una noche. Se añadieron 0,5 ml de MeOH con agitación vigorosa y la solución resultante se vertió en una mezcla de 20 ml de solución al 10 % en peso de sal de Rochelle y 20 ml de EtOAc. Esta mezcla se agitó a ta durante 1 h y después las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc and las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice; heptano/EtOAc 80/20 – 50/50) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (156 mg, 85 %). EM (IEN): m/z = 518,4 $[M+Na]^+$).

Etapa 3: 3-[(2-terc-Butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-1-tritil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo



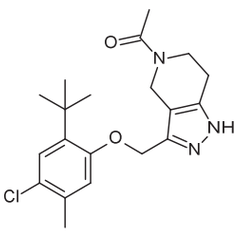
A una solución de 3-(hidroximetil)-1-tritil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg) en 2-metiltetrahidrofurano (1 ml) se le añadió trietilamina (22,5 mg, 30,9 µl) a 0 ºC. A esta mezcla se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (24,3 mg, 16,5 µl) y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 h. Precipitó un sólido de color blanco que se retiró por filtración y se lavó con 2-metiltetrahidrofurano. El filtrado se concentró y el aceite incoloro restante se disolvió en DMA (0,5 ml) y la solución resultante se añadió gota a gota a una suspensión de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenol (40,1 mg, CAS: 30894-16-7), yoduro potásico (56,9 mg) y fluoruro de cesio (153 mg) en DMA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 veces) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice; heptano/EtOAc 98/2 – 50/50) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (49 mg, 36 %). EM (IEN): m/z = 674,5 $[M-H]^-$.

Etapa 4: 3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridina



Se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml) a una solución de 3-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-1-tritil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo (47,0 mg) en DCM (1 ml) a ta. Después de 30 min, se añadió cuidadosamente una solución saturada de Na_2CO_3 y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con una pequeña cantidad de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (5 g de gel de sílice; DCM/MeOH 95/5 – 85/15) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 78 %). EM (IEN): m/z = 334,2 $[M+H]^+$.

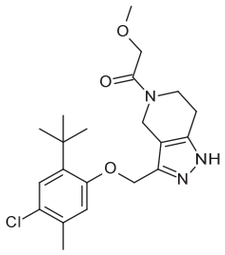
Etapa 5: 1-(3-((2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4*H*)-il)etanona



Una mezcla de 3-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridina (15,0 mg), trietilamina (9,09 mg, 12,5 µl) y cloruro de acetilo (3,52 mg, 3.19 µl) en THF (0,5 ml) se agitó a ta durante una noche. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc y después con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (5 g de gel de sílice; DCM/MeOH 19/1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 77 %). EM (IEN): m/z = 376,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo E3:

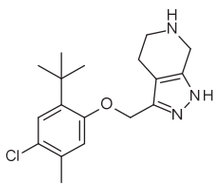
1-(3-((2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4*H*)-il)-2-metoxietanona



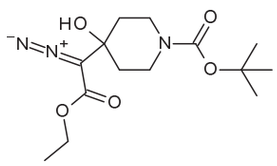
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo E2, etapa 5, a partir de cloruro de 3-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridina (15,0 mg) y 2-metoxiacetilo (5,11 mg, 4.27 µl) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 71 %). EM (IEN): m/z = 406,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo E4:

3-((2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina



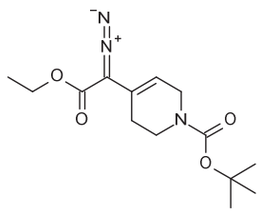
Etapa 1: 4-(1-Diazo-2-etoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se preparó una solución de diisopropilamida de litio mediante la adición gota a gota de nBuLi (19,1 ml, 1,6 M en hexano) a una solución de diisopropilamina (3,12 g, 4,4 ml) en THF seco (77 ml) a -78 ℃. Después, esta sol ución de diisopropilamida de litio se añadió gota a gota durante 1 hora a una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,854 g) y diazoacetato de etilo (2,31 g, 2,1 ml) en THF seco (115 ml) a -78 ℃. La mezcla se agitó durante 2 horas a -78 ℃. Después, se añadió AcOH (5,81 g, 5,54 ml) a -78 ℃ y después la mezcla se m antuvo a ta durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida hasta alcanzar aprox. 1/10 de su volumen y se añadió éter dietílico (400 ml). La mezcla se lavó con una solución saturada de

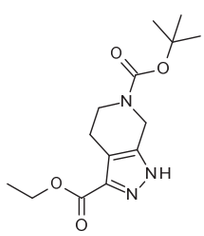
$NaHCO_3$ y después se secó sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El aceite viscoso de color naranja-pardo restante (6,46 g) se usó sin análisis adicional en la siguiente etapa de reacción.

Etapa 2: 4-(1-Diazo-2-etoxi-2-oxo-etil)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió piridina (30,5 g, 31,2 ml) a una solución de 4-(1-diazo-2-etoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-ciclohexanecarboxilato de *terc*-butilo (6,05 g) en MTBE (120 ml). La mezcla se enfrió a -10 ℃ y se añadió gota a gota oxicloru ro de fósforo (5,92 g, 3,6 ml) durante 8 minutos con agitación vigorosa. La mezcla se calentó lentamente a ta y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió de nuevo a -10 ºC y se añadió gota a gota más cantidad de oxicloruro de fósforo (592 mg, 360 µl). La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 3 h antes de que se añadiera lentamente NaOH 0,1 M (193 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo (6,2 g) se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. EM (IEN): m/z = 294,2 $[M-H]^-$.

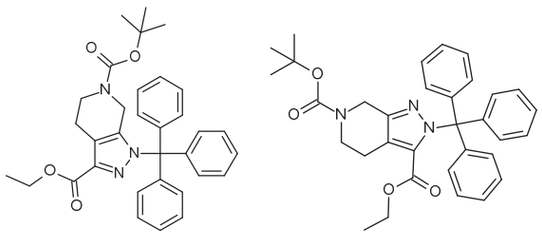
Etapa 3: 1,4,5,7-Tetrahidropirazolo[3,4-c]piridin-3,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butil 3-etilo



En un matraz de dos bocas equipado con un embudo de goteo y una columna de destilación, se calentó a reflujo tolueno (80 ml). Se añadió una solución de 4-(1-diazo-2-etoxi-2-oxo-etil)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,7 g) en una mezcla de EtOAc (20 ml) y piridina (8 ml) a través del embudo de goteo a la misma velocidad que la velocidad de destilación. Se añadió más cantidad de tolueno

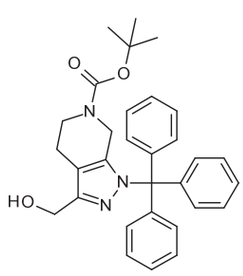
(7 ml). La mezcla de color pardo oscuro se agitó durante una hora y después se dejó enfriar a ta. Se añadió EtOAc (250 ml) y la mezcla se lavó con agua (3 veces) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (50 g de gel de sílice; heptano/EtOAc de 9/1 a 1/1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (3,12 g, 55 %). EM (IEN): m/z = 294,2 $[M-H]^-$.

Etapa 4: 1-Tritil-5,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butil 3-etilo, y 2-tritil-5,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butil 3-etilo



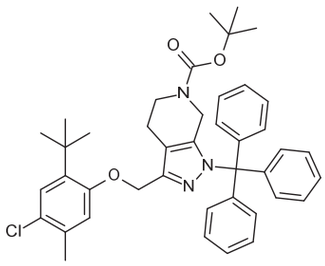
De forma análoga al ejemplo E2, etapa 1, se convirtió 1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridin-3,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butil 3-etilo (980 mg) en 1-tritil-5,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butil 3-etilo (sólido de color blanco, 762 mg, 43 %, EM (IEN): m/z = 1097,8 $[2M+Na]^+$) y 2-tritil-5,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butil 3-etilo (sólido de color blanco, 510 mg, 29 %). EM (IEN): m/z = 560,4 $[M+Na]^+$).

Etapa 5: 3-(Hidroximetil)-1-tritil-5,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo



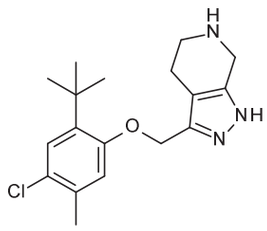
A partir de 1-tritil-5,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butil 3-etilo (715 mg) el compuesto del título se obtuvo de forma análoga al ejemplo E2, etapa 2, en forma de un sólido de color blanco (581 mg, 88 %). EM (IEN): m/z = 496,3 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-1-tritil-5,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo



A partir de 3-(hidroximetil)-1-tritil-5,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg) el compuesto del título se obtuvo de forma análoga al ejemplo E2, etapa 3, en forma de una espuma de color amarillo claro (58 mg, 43 %). EM (IEN): m/z = 698,5 $[M+Na]^+$.

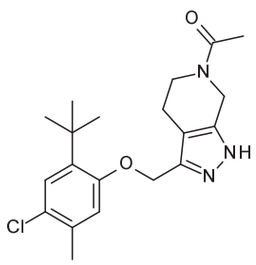
Etapa 7: 3-((2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina



A partir de 3-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-1-tritil-5,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo (75,7 mg) el compuesto del título se obtuvo de forma análoga al ejemplo E2, etapa 4, en forma de un sólido de color amarillo claro (29 mg, 78 %). EM (IEN): m/z = 334,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo E5:

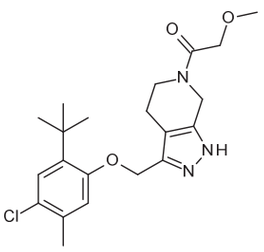
1-(3-((2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7*H*)-il)etanona



El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo E2, etapa 5, a partir de 3-((2-*terc*-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (25,0 mg del ejemplo 4) y cloruro de acetilo (5,88 mg, 5.33 µl) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 67 %). EM (IEN): m/z = 376,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo E6:

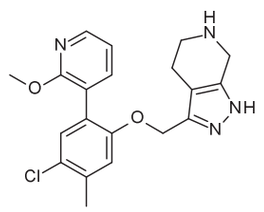
1-(3-((2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7*H*)-il)-2-metoxietanona



El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo E2, etapa 5, a partir de 3-((2-*terc*-butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (22,0 mg, ejemplo 4) y cloruro de 2-metoxiacetilo (7,51 mg, 6.27 µl) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 64 %). EM (IEN): m/z = 406,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo E7:

3-((4-Cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina

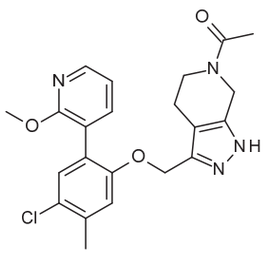


Se añadió trietilamina (26,9 mg, 37,1 µl) a una solución de 3-(hidroximetil)-1-tritil-5,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, obtenida en el ejemplo E4, etapa 5) en 2-metiltetrahidrofurano (1,5 ml) a 0 ºC. A la mezcla se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (29,1 mg, 19,7 µl) y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 h. Después, la suspensión se filtró, la torta de filtro se lavó con 2-metiltetrahidrofurano y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMA (1,5 ml) y esta solución se añadió gota a gota a una suspensión de

4-cloro-2-(2-metoxi-3-piridil)-5-metil-fenol (60,4 mg, Intermedio B53), yoduro potásico (68,2 mg) y fluoruro de cesio (184 mg) en DMA (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 veces) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice; heptano/EtOAc 90/10 – 50/50) para obtener una espuma de color amarillo (81 mg) que se disolvió en una mezcla de DCM (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml). Esta mezcla se agitó a ta durante 1 h. Después, se añadió cuidadosamente una solución saturada de Na_2CO_3 y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una cantidad muy pequeña de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (5 g de gel de sílice; DCM/MeOH 95/5 + DCM/MeOH/NH_4OH 8/1.9/0.1) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (21 mg, 23 %). EM (IEN): m/z = 385,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo E8:

1-(3-((4-Cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi)metil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7*H*)-il)etanona

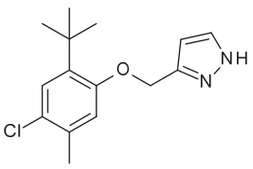


El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo E2, etapa 5, a partir de 3-((4-cloro-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metilfenoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (25,0 mg, ejemplo E7) y cloruro de acetilo (5,88 mg, 5.33 µl) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 42 %). EM (IEN): m/z = 427,2 $[M+H]^+$.

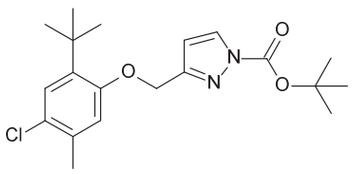
Ejemplo F: Ejemplos relacionados con grupos de cabeza de pirazol

Ejemplo F1:

3-((2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-1*H*-pirazol

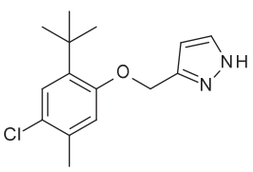


Etapa 1: 3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 3-(bromometil)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (65,8 mg, Intermedio F1), 2-terc-butil-4-cloro-5-metil-fenol (50 mg, CAS: 30894-16-7) y carbonato potásico (87,1 mg) en acetona (5 ml) se calentó a 50 ºC. Después de 6 h y después de 7,5 h, se añadieron cantidades adicionales de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-metilfenol (10 mg y 22 mg, respectivamente) y el calentamiento se continuó durante 4 h. Se añadió una solución sat. de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20 g de SiO_2, n-heptano/EtOAc de 100/0 a 65/35) para obtener el compuesto del título (71 mg, 74 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN): m/z = 279,2 $[M\text{-}CO_2tBu+H]^+$.

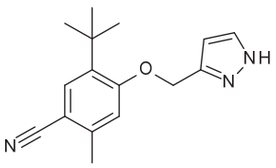
Etapa 2: 3-((2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-1*H*-pirazol



Una solución de 3-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se agitó a ta durante 4 h. Después, se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 98 %) en forma de un aceite viscoso incoloro. EM (IEN): m/z = 279,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo F2:

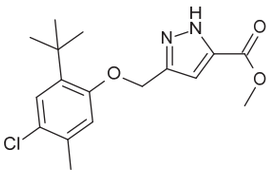
4-((1*H*-Pirazol-3-il)metoxi)-5-*terc*-butil-2-metilbenzonitrilo



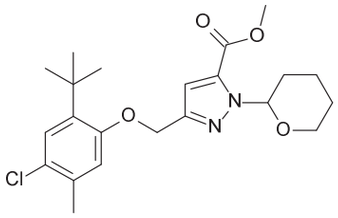
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo F1, etapas 1 y 2, a partir de 3-(bromometil)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio F1) y 5-*terc*-butil-4-hidroxi-2-metil-benzonitrilo (Intermedio A16) y se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN): m/z = 270,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo F3:

3-((2-(*terc*-Butil)-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo



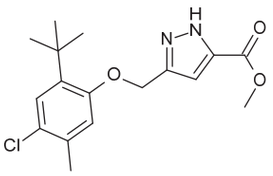
Etapa 1: 5-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-2-tetrahidropiran-2-il-pirazol-3-carboxilato de metilo



Se añadió trietilamina (29 mg, 40 µl) a una solución de 5-(hidroximetil)-2-tetrahidropiran-2-il-pirazol-3-carboxilato de metilo (63 mg, Intermedio F3) en 2-metiltetrahidrofurano (1,5 ml) a 0 ℃. Después, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (30,9 mg, 21 µl) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ℃ durante 2 h. El precipitado de color blanco se retiró por filtración y se lavó con 2-metiltetrahidrofurano. El filtrado se concentró y el residuo se suspendió en DMA (2,4 ml) y se añadió a una suspensión de 2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenol (52 mg, CAS: 30894-16-7), yoduro potásico (76 mg) y fluoruro de cesio (197 mg) en DMA (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. Después, se añadió agua y

la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (20 g de gel de sílice; heptano/EtOAc de 100/0 a 1/2) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 20 %) en forma de un sólido ceroso. EM (IEN): m/z = 337,2 $[M-THP+H]^+$.

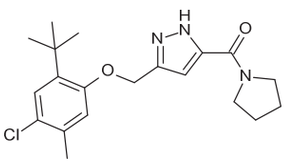
Etapa 2: 3-((2-(*terc*-Butil)-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo



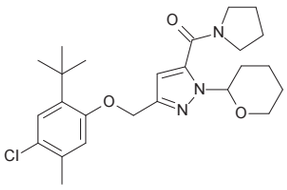
Se suspendió 5-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-2-tetrahidropiran-2-il-pirazol-3-carboxilato de metilo (22 mg) en MeOH (1 ml) y se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 70 µl). La solución incolora se agitó a ta durante 2 h antes de que se añadiera una solución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml). La mezcla se evaporó a la mitad de su volumen y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (10 g de gel de sílice; heptano/EtOAc de 100/0 a 70/30) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 337,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo F4:

(3-((2-(*terc*-Butil)-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona

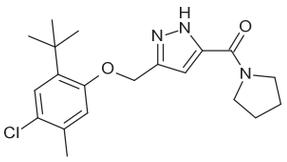


Etapa 1: [5-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-2-tetrahidropiran-2-il-pirazol-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona



A una solución de pirrolidina (12,9 mg, 15 µl) en DCM (0,3 ml) se le añadió gota a gota una solución 2 M de trimetilaluminio en hexano (90 µl) a ta y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió lentamente una solución de 5-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-2-tetrahidropiran-2-il-pirazol-3-carboxilato de metilo (50 mg, ejemplo F3, etapa 1) en DCM (0,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se diluyó cuidadosamente con HCl 1 M, se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (20 g de gel de sílice; heptano/EtOAc de 100/0 a 1/1) para obtener el compuesto del título (36 mg, 66 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN): m/z = 376,3 $[M\text{-}THP+H]^+$.

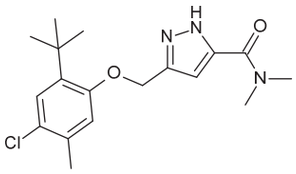
Etapa 2: (3-((2-(*terc*-Butil)-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona



El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo F3, etapa 2, a partir de [5-[(2-*terc*-butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-2-tetrahidropiran-2-il-pirazol-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona (36 mg) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 71 %). EM (IEN): m/z = 376,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo F5:

3-((2-(*terc*-Butil)-4-cloro-5-metilfenoxi)metil)-N,N-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

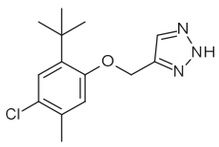


El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo F4, etapas 1 y 2, a

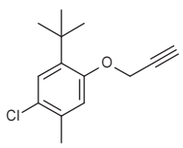
partir de 5-[(2-terc-butil-4-cloro-5-metil-fenoxi)metil]-2-tetrahidropiran-2-il-pirazol-3-carboxilato de metilo (ejemplo F3, etapa 1) y clorhidrato de dimetilamina y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): m/z = 350,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo F6

4-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-2*H*-triazol

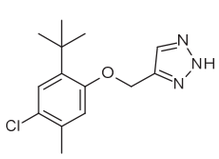


Etapa 1: 1-*terc*-Butil-5-cloro-4-metil-2-prop-2-inoxibenceno



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, Se combinaron 2-(*terc*-butil)-4-cloro-5-metilfenol (CAS: 30894-16-7, 200 mg), 3-bromoprop-1-ino (80 % en tolueno) (225 mg, 163 µl) y carbonato potásico (209 mg) con CH_3CN (4 ml) para dar una suspensión de color blanco. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y después se concentró al vacío. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (25 ml) y la fase orgánica se lavó con H_2O (1 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 74 %). EM (m/z): 236,1 $[M]^+$.

Etapa 2: 4-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-2*H*-triazol

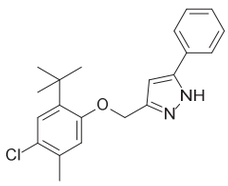


En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se combinó 1-(*terc*-butil)-5-cloro-4-metil-2-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (180 mg) con DMF (4 ml) y agua (4 ml) para dar una suspensión de color blanco. Se añadieron sulfato de cobre (II) pentahidrato (38 mg) y sal sódica de ácido L-ascórbico (304 mg). El sistema se evacuó dos veces y se enjuagó con nitrógeno. Se añadió trimetilsilil azida (746 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 90 ºC durante 2 h con agitación. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y

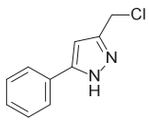
acetato de etilo (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un aceite en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 20 g, MeOH del 0 % al 10 % en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (80 mg, 37 %). EM (m/z): 280,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo F7

3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-5-fenil-1*H*-pirazol

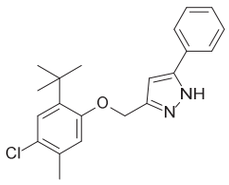


Etapa 1: 3-(Clorometil)-5-fenil-1*H*-pirazol



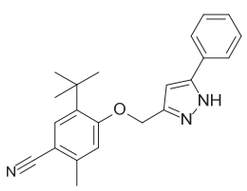
Este intermedio conocido (CAS: 755700-32-4) se preparó a partir de (5-fenil-1*H*-pirazol-3-il)metanol que está disponible en el mercado (CAS: 179057-19-3), del modo siguiente: En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se combinó (5-fenil-1*H*-pirazol-3-il)metanol (50 mg) con CH_2Cl_2 (3 ml) y la mezcla se enfrió a 0 ºC en una atmósfera de argón. Después, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (68,3 mg, 41,6 µl) durante un periodo de 2 minutos y después de 30 minutos el baño de hielo se retiró. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas más. La mezcla se vertió en hielo y una solución de $NaHCO_3$. Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo claro (55 mg, 95 %) que se usó sin purificación adicional. EM (m/z): 193,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-[(2-*terc*-Butil-4-cloro-5-metilfenoxi)metil]-5-fenil-1*H*-pirazol



Se combinaron 2-(*terc*-butil)-4-cloro-5-metilfenol (CAS: 30894-16-7, 62,4 mg), carbonato potásico (233 mg) y 3-(clorometil)-5-fenil-1*H*-pirazol (55 mg) con acetonitrilo (4 ml) a TA en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 16 horas, momento en el que la TLC confirmó la formación de un poco de producto. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y la fase acuosa se basificó con una solución 2 M de NaOH y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 25 g, acetato de etilo del 0 % a 40 % en heptano) para proporcionar – además de un poco de otros materiales sin identificar – el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (16 mg, 16 %). EM (m/z): 355,2 $[M+H]^+$.

Los siguientes ejemplos de tipo F se sintetizaron a partir de las estructuras principales de fenol/intermedios adecuados de forma análoga al Ejemplo F7, etapa 2:

Ej.	**Nombre sistemático**	**Estructura principal/intermedio**	**EM, m/z**
F8	5-*terc*-Butil-2-metil-4-[(5-fenil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi]benzonitrilo 	5-*terc*-Butil-4-hidroxi-2-metilbenzonitrilo Intermedio A16	346,2 $[M+H]^+$

Ejemplo A

Puede usarse un compuesto de fórmula (I) de un modo conocido en sí como principio activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

Por comprimido

Principio activo	200 mg	
Celulosa microcristalina	155 mg	
Almidón de maíz	25 mg	
Talco		25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	
	425 mg	

Ejemplo B

Puede usarse un compuesto de fórmula (I) de un modo conocido en sí como principio activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

	Por cápsula	
Principio activo	100,0 mg	
Almidón de maíz	20,0 mg	
Lactosa	95,0 mg	
Talco		4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg	
	220,0 mg	