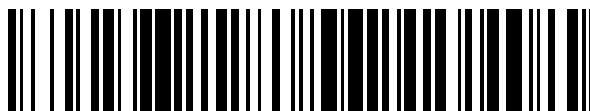


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 823**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01) **A61K 31/454** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01) **A61P 31/12** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 403/10** (2006.01)  
**C07D 407/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 205/04** (2006.01)  
**C07D 211/16** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2013 PCT/US2013/048950**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14008197**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2013 E 13737098 (7)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2870150**

54 Título: **Moduladores heterocíclicos de la síntesis de lípidos**

30 Prioridad:

**03.07.2012 US 201261667894 P**  
**07.09.2012 US 201261698511 P**  
**11.09.2012 US 201261699819 P**  
**14.03.2013 US 201361785933 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.01.2020**

73 Titular/es:

**3-V BIOSCIENCES, INC. (100.0%)**  
**3715 Haven Ave., Suite 220**  
**Menlo Park, CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**OSLOB, JOHAN D.;**  
**MCDOWELL, ROBERT S.;**  
**JOHNSON, RUSSELL;**  
**YANG, HANBIAO;**  
**EVANCHIK, MARC;**  
**ZAHARIA, CRISTIANA A.;**  
**CAI, HAIYING;**  
**HU, LILY W. y**  
**WAGMAN, ALLAN S.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 738 823 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Moduladores heterocíclicos de la síntesis de lípidos

**Referencia a solicitudes de patente relacionadas**

5 La presente solicitud reivindica beneficio de prioridad a tenor de 35 U.S.C. §119(e) de la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos n.º 61/667.894, presentada el 3 de julio de 2012, la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos n.º 61/698.511, presentada el 7 de septiembre de 2012, la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos n.º 61/699.819, presentada el 11 de septiembre de 2012 y la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos n.º 61/785.933, presentada el 14 de marzo de 2013.

**Campo**

10 La presente divulgación se refiere en general a moduladores heterocíclicos de la síntesis de lípidos y procedimientos de uso de los mismos. Los presentes moduladores heterocíclicos de la síntesis de lípidos pueden usarse para el tratamiento de trastornos caracterizados por la desregulación en la función de la sintasa de ácidos grasos en un sujeto modulando la ruta de la sintasa de ácidos grasos y/o la función de la sintasa de ácidos grasos.

**Antecedentes**

15 Las enfermedades víricas son un problema de salud significativo que amenaza a grandes segmentos de poblaciones humanas. Algunas de las características relacionadas con las infecciones víricas que preocupan a los profesionales sanitarios incluyen su naturaleza altamente contagiosa (por ejemplo, VIH, SARS, etc.) y la alta mutabilidad. Algunos virus también son oncogénicos (tales como el VPH, VEB y VHB). Aunque los virus se encuentran estructuralmente entre los organismos más sencillos, se considera que son de los más difíciles de controlar y presentan un desafío formidable para la investigación y desarrollo de medicamentos antivirales.

20 Hasta ahora, ha habido algunos medicamentos antivirales ampliamente utilizados en pacientes, tales como Amantadina y Oseltamivir para la gripe, Aciclovir para infecciones relacionadas con HSV, Ganciclovir para la infección por CMV y múltiples agentes, incluyendo fármacos coformulados (Efavirenz, emtricitabina y tonfovir disoproxil fumarato) para tratamientos contra el SIDA. Estos fármacos poseen una serie de efectos secundarios neurológicos, metabólicos e inmunológicos no deseados. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas terapias antivirales se ha convertido en un foco importante de investigación y desarrollo médico y farmacéutico.

25 La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud grave. Se estima que 170 millones de personas en todo el mundo están infectadas crónicamente por el VHC. La infección por VHC puede dar lugar a hepatitis crónica, cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. Por lo tanto, la infección crónica por VHC es una de las principales causas mundiales de mortalidad prematura relacionada con el hígado.

30 El tratamiento estándar actual para el tratamiento de la infección por el VHC consiste en una terapia de combinación con interferón alfa y ribavirina, a menudo con la adición de un inhibidor de la proteasa de acción directa (Telaprevir o Boceprevir). El tratamiento es engorroso y, a veces, tiene efectos secundarios debilitantes y graves. Por este motivo, no se trata a muchos pacientes en los estadios tempranos de la enfermedad. Adicionalmente, algunas poblaciones de pacientes no responden de manera duradera al tratamiento. Se necesitan urgentemente procedimientos nuevos y eficaces para tratar la infección por VHC.

35 Los enfoques terapéuticos dominantes que se emplean actualmente para tratar el cáncer incluyen la extirpación quirúrgica de tumores primarios, irradiación del tumor y aplicación parenteral de agentes citotóxicos antimetabólicos. Desafortunadamente, solo un grupo transversal de pacientes con cáncer tienen tumores "adictos" a una vía específica y por lo tanto pueden tratarse con nuevos agentes dirigidos. El predominio continuo de estas terapias establecidas desde hace tiempo se refleja en la falta de mejora en las tasas de supervivencia para la mayoría de los cánceres. Además de un éxito clínico limitado, las terapias clásicas van acompañadas de efectos secundarios devastadores. Las terapias tanto basadas en radiación como basadas en agentes citotóxicos dan como resultado la destrucción de células hematopoyéticas y epiteliales intestinales que se dividen rápidamente, lo que provoca una función inmunitaria comprometida, anemia y deterioro de la absorción de nutrientes. La intervención quirúrgica a menudo produce una liberación de células tumorales en la circulación o en los sistemas linfáticos, a partir de los cuales se pueden establecer tumores metastásicos. Se necesitan procedimientos mejorados para el tratamiento del cáncer.

40 El documento US 2009/118332 A1 describe moduladores de la sintasa de ácidos grasos que son útiles en el tratamiento del cáncer, que consisten en benzamidas sustituidas que llevan un grupo NRCONR<sub>2</sub> en el anillo de fenilo en una posición meta respecto del grupo carbonilo de la benzamida. Los documentos US 2009/105305 A1 y WO 2008/07577 A1 tienen divulgaciones similares, Sin embargo, en este caso los sustituyentes son NSO<sub>2</sub>R y NHCOOR, respectivamente.

El documento WO 2008/059214 A1 desvela derivados de bisamida como inhibidores de la sintasa de ácidos grasos.

Los documentos WO 2012/122391 y US 2012/0264737 desvelan compuestos que son moduladores de la síntesis de

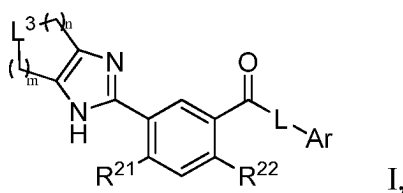
ácidos grasos. Los compuestos se pueden usar para tratar trastornos caracterizados por la desregulación de la función de la sintasa de ácidos grasos mediante la modulación de la función y/o la ruta de la sintasa de ácidos grasos. Se desvelan procedimientos para tratar dichos trastornos, incluyendo infecciones víricas, tales como infección por hepatitis C, cáncer y trastornos metabólicos.

5 **Sumario**

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

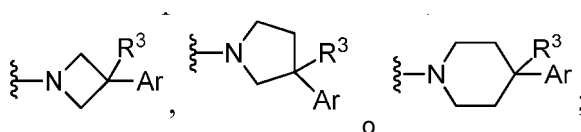
La presente divulgación aborda las deficiencias de los tratamientos antivíricos y contra el cáncer, proporcionando nuevos moduladores heterocíclicos de la síntesis de lípidos que tienen actividades antivíricas y contra el cáncer mejoradas.

10 En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I:

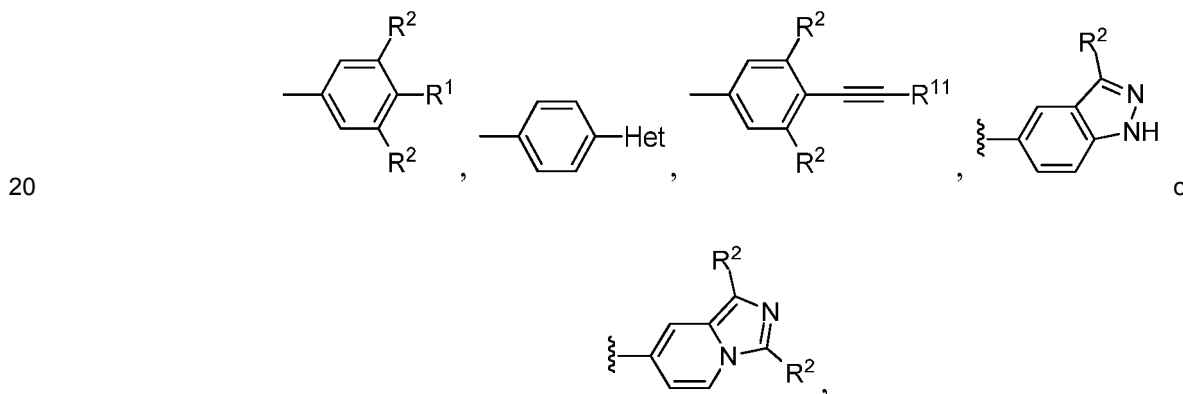


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

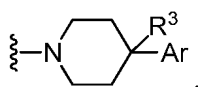
- 15 L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>50</sup>-, -O-, -NR<sup>50</sup>-, -NC(O)R<sup>50</sup>- o -NC(O)OR<sup>50</sup>-, en el que R<sup>50</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;  
 n es 1, 2 o 3;  
 m es 1 o 2 con la condición de que n+m ≥ 3;  
 L-Ar es



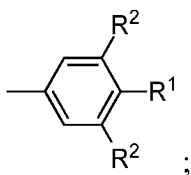
Ar es



con la condición de que cuando L-Ar es

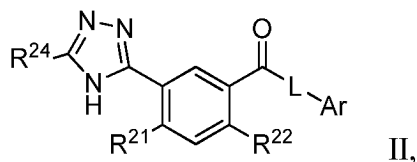


Ar no es



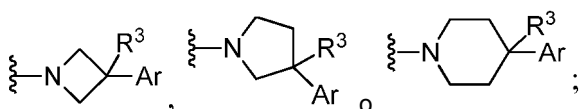
- 5 Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;  
 R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;  
 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o un heterociclo de 4 a 6 miembros; y  
 R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

- 10 En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II:

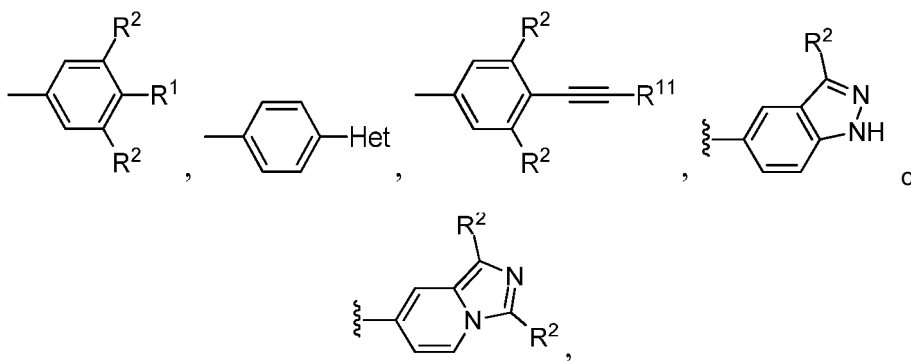


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

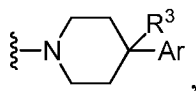
L-Ar es



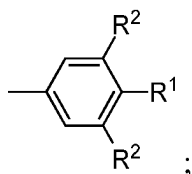
- 15 Ar es



con la condición de que cuando L-Ar es



- 20 Ar no es



Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es H o F;

5 R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

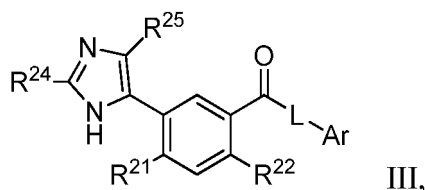
R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;

R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y

R<sup>24</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que:

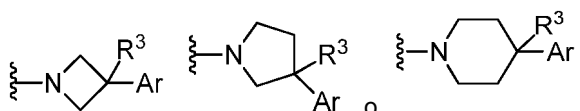
10 cada t es independientemente 0 o 1; y  
cada R<sup>241</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III:

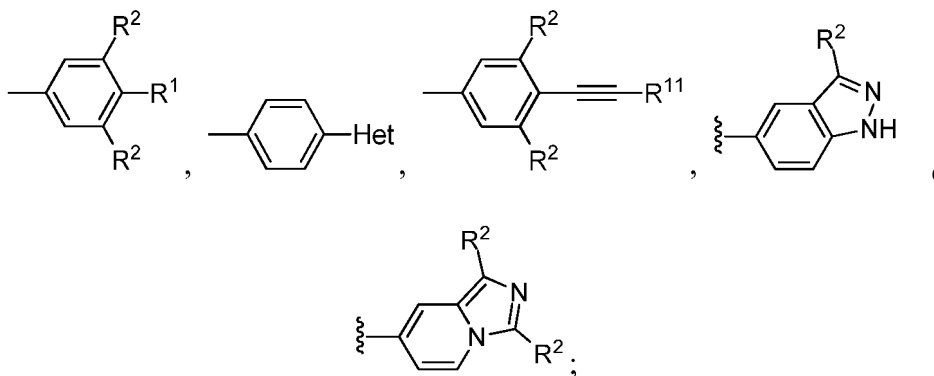


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

15 L-Ar es



Ar es



20 Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;  
R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es H o F;

25 R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;

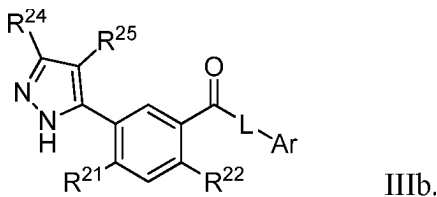
R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

R<sup>24</sup> es H, -CN, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que:

30 t es 0 o 1;  
u es 0 o 1;  
con la condición de que cuando u es 1, t es 1; y  
cada R<sup>241</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y

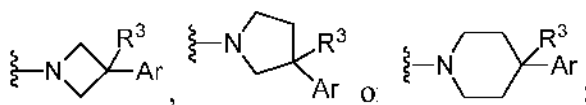
R<sup>25</sup> es halógeno, -CN, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o ciclopropilo.

En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb:

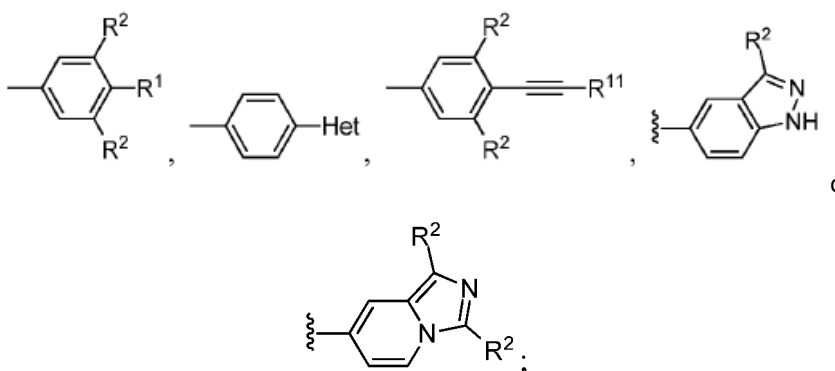


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

5 L-Ar es



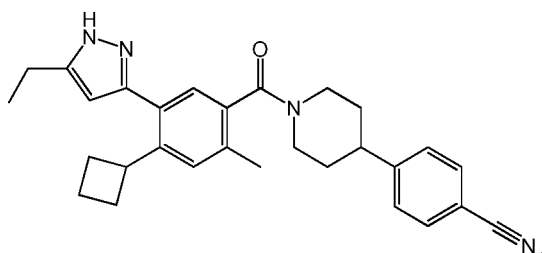
Ar es



- 10 Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;  
 R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;  
 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 15 R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;  
 R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y  
 cada R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> es independientemente H, halógeno, -CN, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que:

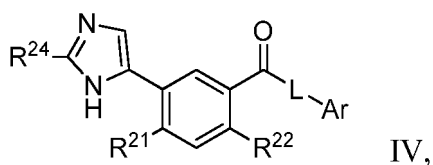
cada t es independientemente 0 o 1;  
 cada u es independientemente 0 o 1; y  
 cada R<sup>241</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,

en el que el compuesto no es:



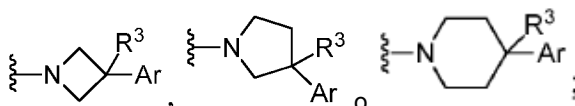
25

En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV:

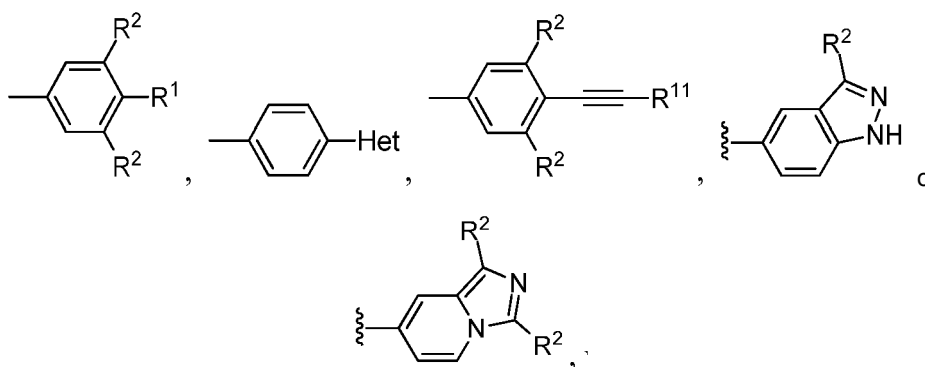


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

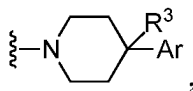
L-Ar es



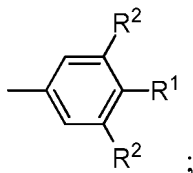
5 Ar es



con la condición de que cuando L-Ar es



10 Ar no es



Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

15 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;

R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y

20 R<sup>24</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que:

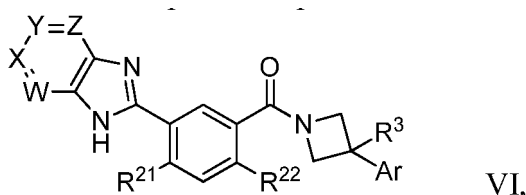
t es 0 o 1;

u es 0 o 1;

con la condición de que cuando u es 1, t es 1; y

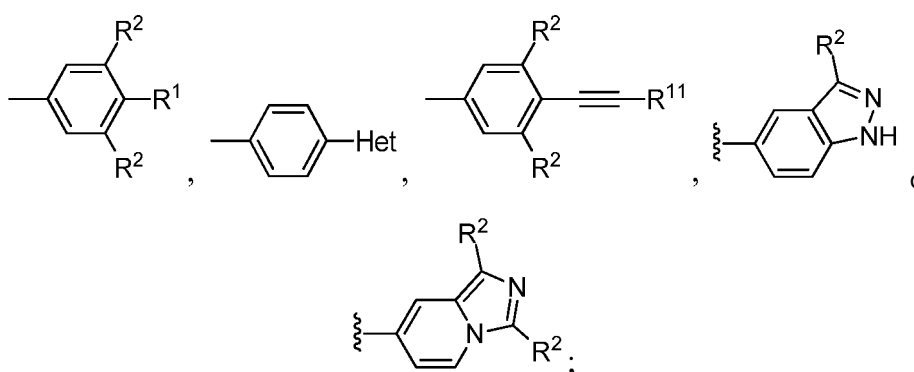
25 R<sup>241</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura VI:



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

5 cada W, X, Y y Z es independientemente -N- o -CR<sup>26</sup>-, con la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z son -N-; cada R<sup>26</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(R<sup>27</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); cada R<sup>27</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ambos R<sup>27</sup> son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y se unen para formar un anillo de 3 a 6 miembros junto con el N al que están unidos y en los que el anillo incluye opcionalmente un átomo de oxígeno como uno de los miembros del anillo;  
Ar es



10 Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;  
R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros), -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;  
15 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
R<sup>3</sup> es H o F;  
R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;  
R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o un heterociclo de 4 a 6 miembros; y  
R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

20 En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno cualquiera de los compuestos de las Estructuras I, II, III, IIIb, IV y VI y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de una cualquiera de las estructuras I, II, III, IIIb, IV y VI para su uso en procedimientos para tratar una afección caracterizada por la desregulación de una vía de sintasa de ácidos grasos en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto. En diversos aspectos, la afección caracterizada por la desregulación de una vía de sintasa de ácidos grasos es una infección vírica o cáncer. En diversos aspectos, la infección vírica se trata usando un compuesto de una cualquiera de las estructuras I, II, III, IIIb, IV y VI en combinación con uno o más tratamientos antivirales adicionales. En diversos aspectos, el cáncer se trata usando un compuesto de una cualquiera de las estructuras I, II, III, IIIb, IV y VI en combinación con uno o más tratamientos contra el cáncer adicionales.  
30 En diversos aspectos, la infección vírica es hepatitis C. En diversos aspectos, el cáncer es cáncer de mama. En diversos aspectos, el cáncer es cáncer de páncreas. En diversos aspectos, el cáncer es cáncer de colon.

### Descripción detallada

35 La presente divulgación aborda las deficiencias en el tratamiento de afecciones caracterizadas por la desregulación de la función de FASN en un sujeto, tales como infecciones víricas, cáncer y trastornos metabólicos, proporcionando nuevos moduladores heterocíclicos de la síntesis de lípidos.

40 En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones para el tratamiento de infecciones víricas. En general, las composiciones para el tratamiento de infecciones víricas se dirigen a la modulación de la ruta sintética de ácidos grasos. La ruta sintética de ácidos grasos está implicada en la replicación de virus en las células hospedadoras. La presente invención incorpora composiciones para su uso en procedimientos para el tratamiento de infecciones víricas que interactúan con la ruta de síntesis de ácidos grasos, tales como la hepatitis C.



En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones para el tratamiento del cáncer. La sintasa de ácidos grasos es responsable de la conversión de la malonil-CoA en ácidos grasos de cadena larga, que es una reacción temprana en la biosíntesis de ácidos grasos. La sintasa de ácidos grasos se sobreexpresa en muchas células cancerosas. Sin quedar ligados a teoría alguna, se baraja la hipótesis de que la inhibición de la expresión de la sintasa de ácidos grasos o de la selectividad de la sintasa de ácidos grasos suprime la proliferación e induce la muerte celular de las células cancerosas, con poca toxicidad contra las células normales.

Además, la presente divulgación proporciona compuestos para modular las dianas de células hospedadoras a las que se dirigen los virus. Dicha modulación de las dianas de células hospedadoras pueden incluir o la activación o la inhibición de las dianas de células hospedadoras. Por consiguiente, los compuestos que modulan componentes de la vía de síntesis de ácidos grasos, tales como la actividad de una proteína no vírica, por ejemplo, una proteína de la célula hospedadora, pueden usarse como agentes farmacéuticos antivíricos.

### **Definiciones**

Los restos químicos a los que se hace referencia como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) también abarcan restos multivalentes estructuralmente permisibles, como se entiende por los expertos en la materia. Por ejemplo, aunque un resto "alquilo" se refiere generalmente a un radical monovalente (por ejemplo,  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ), en las circunstancias adecuadas también un resto "alquilo" también puede referirse a un radical divalente (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , que es equivalente a un grupo "alquilenos"). De forma similar, en circunstancias donde se requiere un resto divalente, los expertos en la materia entenderán que el término "arilo" se refiere al grupo arileno divalente correspondiente.

Se entiende que todos los átomos tienen sus número normal de valencias para la formación de enlace (por ejemplo, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O y 2, 4 o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del átomo). En ocasiones puede definirse un resto, por ejemplo, como  $(\text{A})_a\text{B}$ , en el que a es 0 o 1. En dichos casos, cuando a es 0 el resto es B y cuando a es 1 el resto es AB.

Cuando un sustituyente puede variar en el número de átomos o grupos de la misma clase (por ejemplo, los grupos alquilo pueden ser  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ , etc.), el número de átomos o grupos repetidos puede representarse por un intervalo (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) que incluye todos y cada uno de los números en el intervalo y todos y cada uno de los subintervalos. Por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  incluye alquilo  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_{1-2}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  y  $\text{C}_{2-3}$ .

"Alcanoílo" se refiere a un grupo carbonilo con un grupo alquilo inferior como sustituyente.

"Alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo.

"Alcoxi" se refiere a un átomo de O sustituido con un grupo alquilo como se define en el presente documento, por ejemplo, metoxi  $[-\text{OCH}_3]$ , un alcoxi  $\text{C}_1$ . La expresión "alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ " abarca alcoxi  $\text{C}_1$ , alcoxi  $\text{C}_2$ , alcoxi  $\text{C}_3$ , alcoxi  $\text{C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_5$ , alcoxi  $\text{C}_6$  y cualquier subintervalo de los mismos.

"Alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo con un grupo alcoxi como sustituyente.

"Alquilcarboniloxi" se refiere al grupo  $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})$ -alquilo.

"Alquilo", "alquilenos", y "alquilenos" se refieren a grupos alifáticos opcionalmente sustituidos, de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 30 átomos de carbono, o preferentemente de 1 a 15 átomos de carbono, o más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, vinilo, alilo, isobutenilo, etinilo y propinilo. El término "heteroalquilo", como se usan en el presente documento, contempla un alquilo con uno o más heteroátomos. El término "haloalquilo", como se usan en el presente documento, contempla un alquilo que tiene de uno a tres sustituyentes halógeno.

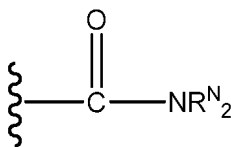
"Alquilenos" se refiere a un radical divalente opcionalmente sustituido que es un fragmento de hidrocarburo ramificado o no ramificado que contiene el número especificado de átomos de carbono y que tiene dos puntos de unión. Un ejemplo es propileno  $[-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , un alquilenos  $\text{C}_3$ ].

"Amino" se refiere al grupo  $-\text{NH}_2$ .

"Arilo" se refiere a grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado e incluye grupos carbocíclicos arilo y biarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos fenilo y naftilo son grupos arilo carbocíclicos preferidos.

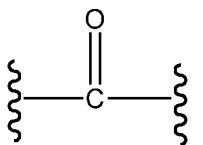
"Aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a grupos arilo sustituidos con alquilo. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen butilfenilo, propilfenilo, etilfenilo, metilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, *terc*-butilfenilo.

"Carbamoílo", como se usa en el presente documento, contempla un grupo de la estructura



donde R<sup>N</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanóilo, carbamoilo, sulfonilo, sulfonato y sulfonamida.

- 5 "Carbonilo" se refiere a un grupo de la estructura



"Cicloalquilo" se refiere a un anillo opcionalmente sustituido, que puede ser saturado o insaturado y monocíclico, bicíclico o tricíclico, formado enteramente de átomos de carbono. Un ejemplo de un grupo cicloalquilo es el grupo ciclopentenilo (C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>-), que es un grupo cicloalquilo insaturado de cinco carbonos (C<sub>5</sub>).

- 10 "Heterociclo" se refiere a un sistema de anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre N, O o S, y que contiene opcionalmente un doble enlace. "Heterociclo" también se refiere a un sistema de anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre N, O o S, y que contiene opcionalmente un doble enlace.

- 15 "Halógeno" se refiere a un radical de átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. El término "halógeno" también contempla los términos "halo" o "haluro".

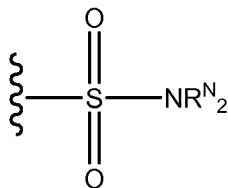
"Heteroátomo" se refiere a un átomo distinto de carbono, donde boro, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo son heteroátomos preferidos, siendo heteroátomos particularmente preferidos nitrógeno, oxígeno y azufre en los compuestos de la presente divulgación.

- 20 "Heteroarilo" se refiere a grupos arilo opcionalmente sustituidos que tienen de 1 a 9 átomos de carbono y el resto de los átomos son heteroátomos, e incluye aquellos sistemas heterocíclicos descritos en "Handbook of Chemistry and Physics", 49ª edición, 1968, R. C. Weast, editor; The Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio. Véase particularmente la Sección C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems. Los heteroarilos adecuados incluyen tienilo, pirrilo, furilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piranilo, tetrazolilo, pirrolilo, pirrolinilo, piridazinilo, triazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, y similares.

- Un resto "opcionalmente sustituido" puede estar sustituido con de uno a cuatro, o preferentemente de uno a tres, o más preferentemente uno o dos sustituyentes distintos de hidrógeno. A menos que se especifique otra cosa, cuando el sustituyente está en un carbono, se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanóilo, carbamoilo, sulfonilo, sulfonato, sulfonamida y amino, ninguno de los cuales está adicionalmente sustituido. A menos que se especifique otra cosa, cuando el sustituyente está en un carbono, también puede seleccionarse entre el grupo que consiste en oxo. A menos que se especifique otra cosa, cuando el sustituyente está en un carbono, también puede seleccionarse entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo, que no está adicionalmente sustituido. A menos que se especifique otra cosa, cuando el sustituyente está en un carbono, también puede seleccionarse entre el grupo que consiste en alquilamino, que no está adicionalmente sustituido. A menos que se especifique otra cosa, cuando el sustituyente está en un carbono, también puede seleccionarse entre el grupo que consiste en alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y alquino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, ninguno de los cuales está adicionalmente sustituido. A menos que se especifique otra cosa, cuando el sustituyente está en un nitrógeno, se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanóilo, carbamoilo, sulfonilo, sulfonato y sulfonamida, ninguno de los cuales está adicionalmente sustituido. A menos que se especifique otra cosa, cuando el sustituyente está en un nitrógeno, también puede seleccionarse entre el grupo que consiste en alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y alquino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, ninguno de los cuales está adicionalmente sustituido.

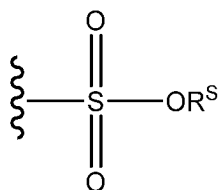
- 45 "Oxo" se refiere al sustituyente =O.

El término "sulfonamida", como se usa en el presente documento, contempla un grupo que tiene la estructura



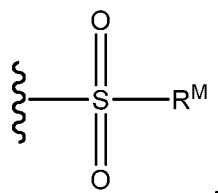
en la que  $R^N$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo  $C_1-C_{12}$ , heteroalquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanóilo, carbamoilo, sulfonilo, sulfonato y sulfonamida.

- 5 El término "sulfonato", como se usa en el presente documento, contempla un grupo que tiene la estructura



en la que  $R^S$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenoilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , alcanóilo  $C_1-C_{10}$  o alcoxycarbonilo  $C_1-C_{10}$ .

- 10 "Sulfonilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo  $SO_2$ . El resto  $SO_2$  está opcionalmente sustituido. En particular, "sulfonilo", como se usa en el presente documento, contempla un grupo que tiene la estructura



en la que  $R^M$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , heteroalquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo y alcoxi.

- 15 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como estereoisómeros, en los que están presentes centros asimétricos o quirales. Los estereoisómeros se designan como (R) o (S) dependiendo de la configuración de sustituyentes en torno al átomo de carbono quiral. Los términos (R) y (S) usados en el presente documento son configuraciones según se definen en las Recomendaciones de la IUPAC de 1974 en la Sección E, Estereoquímica Fundamental, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30. La presente divulgación contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos y se incluyen específicamente dentro del ámbito de la presente divulgación. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de compuestos de la presente divulgación pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas, seguido de resolución bien conocida para aquellos con una habilidad habitual en la técnica. Estos procedimientos de resolución se ilustran mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereómeros resultante mediante recrystalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

- 30 Asimismo, los restos desvelados en el presente documento que existen en múltiples formas tautoméricas incluyen todas estas formas abarcadas por una estructura tautomérica dada.

Los átomos individuales en los compuestos desvelados pueden ser cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo hidrógeno puede estar en forma de deuterio.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o citado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en

animales y, más particularmente, en seres humanos. Esto puede ser un material no sea biológicamente ni de ningún otro modo indeseable, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin provocar ningún efecto biológico indeseable ni interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

- 5 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácidos y sales de adición de bases.

"Sales de adición de ácidos" de acuerdo con la presente divulgación, se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o se forman con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptonico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares.

Las "sales de adición de bases" de acuerdo con la presente divulgación se forman cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, y similares.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas de la misma, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y a menudo se forman durante el proceso de cristalización. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos tienen habitualmente diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores, tales como el disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de almacenamiento pueden provocar que predomine una sola forma cristalina.

El término "tratar" incluye la administración de los compuestos o agentes de la presente invención a un sujeto para prevenir o retrasar, para aliviar o para detener o inhibir el desarrollo de los síntomas o afecciones asociados con los trastornos asociados con la sintasa de ácidos grasos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa la cantidad que, cuando se administra a un sujeto, produce efectos para los que se administra. Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente eficaz", cuando se administra a un sujeto para inhibir la actividad de sintasa de ácidos grasos, es suficiente para inhibir la actividad de sintasa de ácidos grasos. Una "cantidad terapéuticamente eficaz", cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento para esa enfermedad.

Salvo cuando se indica, los términos "sujeto" o "paciente" se usan indistintamente y se refieren a mamíferos, tales como pacientes humanos y primates no humanos, así como a animales de experimentación, tales como conejos, ratas y ratones y otros animales. Por consiguiente, el término "sujeto" o "paciente", como se usa en el presente documento, significa cualquier paciente o sujeto mamífero al que se pueden administrar los compuestos de la invención. En un aspecto ejemplar de la presente invención, para identificar a pacientes sujeto para el tratamiento de acuerdo con los procedimientos desvelados en el presente documento, se emplean procedimientos de exploración aceptados para determinar los factores de riesgo asociados con una enfermedad o afección diana o sospechosa o para determinar el estado de una enfermedad o afección existente en un sujeto. Estos procedimientos de exploración incluyen, por ejemplo, pruebas convencionales para determinar factores de riesgo que se asocian con la enfermedad o afección diana o sospechosa. Estos y otros procedimientos rutinarios permiten al profesional sanitario seleccionar pacientes que necesitan tratamiento usando los procedimientos y formulaciones de la presente invención.

Los nombres químicos para los compuestos de la presente divulgación se generaron usando ChemDraw Ultra, versión 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge Mass).

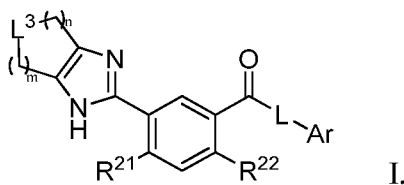
### **Moduladores de la vía de FASN**

55 Un aspecto de la presente divulgación incluye un agente que modula la vía de síntesis de ácidos grasos para su uso en un procedimiento para inhibir la infección vírica o para tratar el cáncer poniendo en contacto una célula con el agente. Este procedimiento para inhibir una infección vírica o para tratar el cáncer puede llevarse a cabo *in vitro*, poniendo en contacto células infectadas por virus/cancerosas con un agente que modula la vía de síntesis de ácidos

grasos o *in vivo*, administrando un agente que modula la vía de síntesis de ácidos grasos a un sujeto infectado con un virus/que tiene cáncer. En un aspecto, un agente puede ser un inhibidor de la vía de síntesis de ácidos grasos.

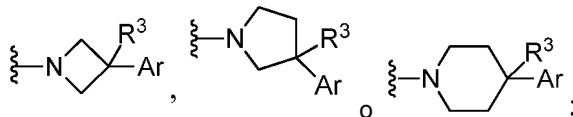
Los ejemplos de inhibidores de la vía de síntesis de los ácidos grasos que pueden usarse en los procedimientos y composiciones de la presente divulgación se describen a continuación.

5 En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I:

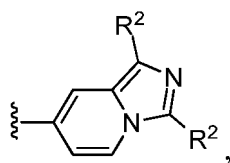
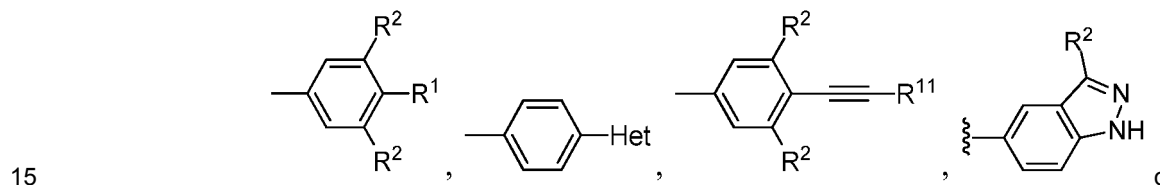


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

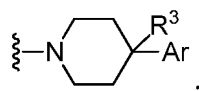
10 L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>50</sup>-, -O-, -NR<sup>50</sup>-, -NC(O)R<sup>50</sup>- o -NC(O)OR<sup>50</sup>-, en el que R<sup>50</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;  
 n es 1, 2 o 3;  
 m es 1 o 2 con la condición de que n+m ≥ 3;  
 L-Ar es



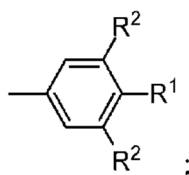
Ar es



con la condición de que cuando L-Ar es



Ar no es



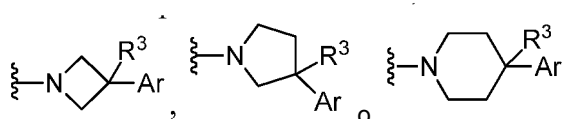
Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-

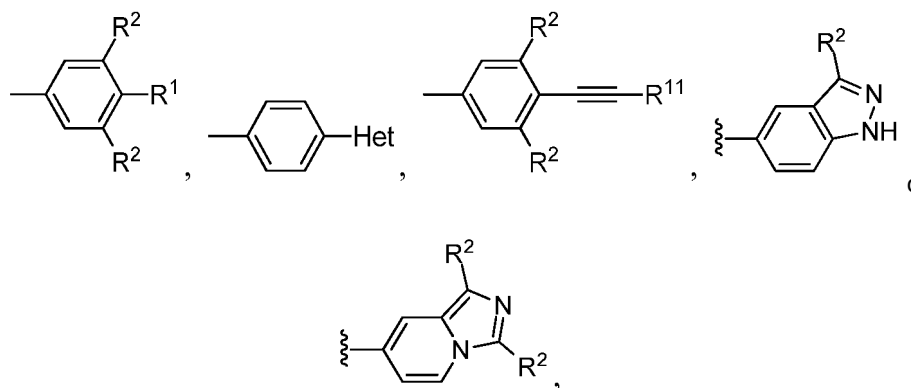
C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> es H o F; R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>; R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o un heterociclo de 4 a 6 miembros; y R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

Como se ha observado anteriormente, cada uno de los restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, heterociclo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido. En consecuencia, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que:

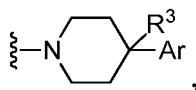
L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-, CHR<sup>50</sup>-, -O-, -NR<sup>50</sup>-, -NC(O)R<sup>50</sup>- o -NC(O)OR<sup>50</sup>-, en los que R<sup>50</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido o heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido; n es 1, 2 o 3; m es 1 o 2 con la condición de que n+m ≥ 3; L-Ar es



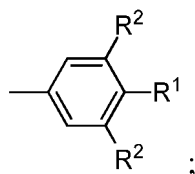
Ar es



con la condición de que cuando L-Ar es



Ar no es



Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

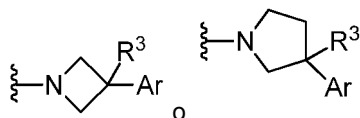
R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es H o F;

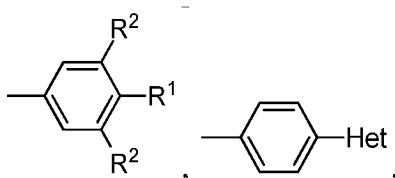
R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido o un heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido.

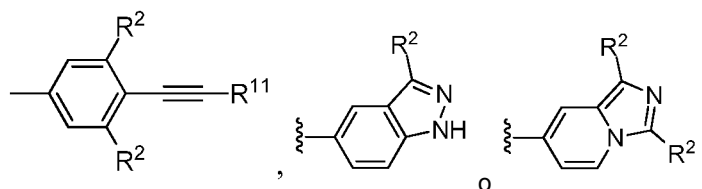
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que L-Ar es



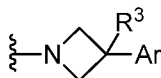
y Ar es



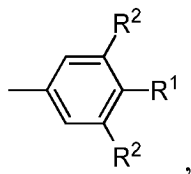
5



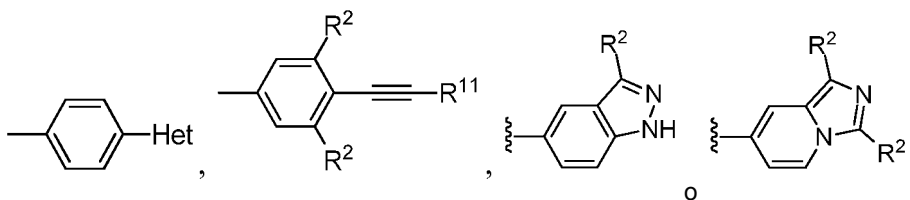
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que L-Ar es



y Ar es



10



En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>1</sup> es H, -CN, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) en el que cuando R<sup>1</sup> no es H o -CN, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

15

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>1</sup> es halógeno, -CN o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>1</sup> es -CN o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>1</sup> es -CN.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>1</sup> es -Cl.

20

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>2</sup> es H.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>21</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

- 5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>21</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>22</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>22</sup> es H.

- 10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>22</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>22</sup> es -CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que L<sup>3</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)-.

- 15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que n es 2 y m es 2.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que n es 1 o 2.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que n es 1 y m es 2.

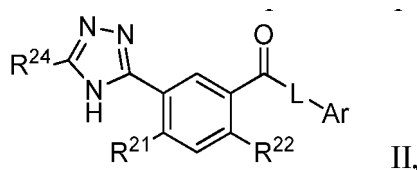
- 20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>22</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>22</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

- 25 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>21</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>22</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

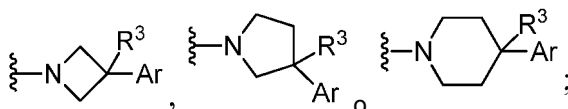
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura I en la que R<sup>21</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>22</sup> es H o -CH<sub>3</sub>.

En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II:



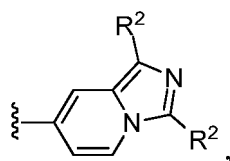
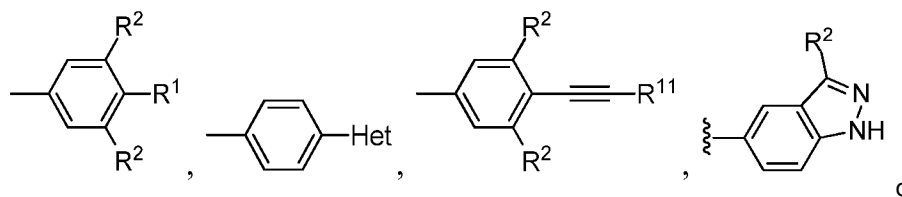
- 30 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

L-Ar es

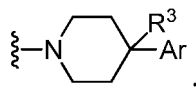


Ar es

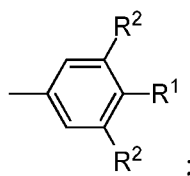




con la condición de que cuando L-Ar es



5 Ar no es



Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

10 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;

R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y

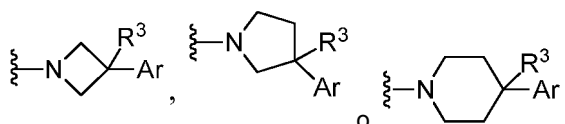
15 R<sup>24</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>t</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>t</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que:

cada t es independientemente 0 o 1; y

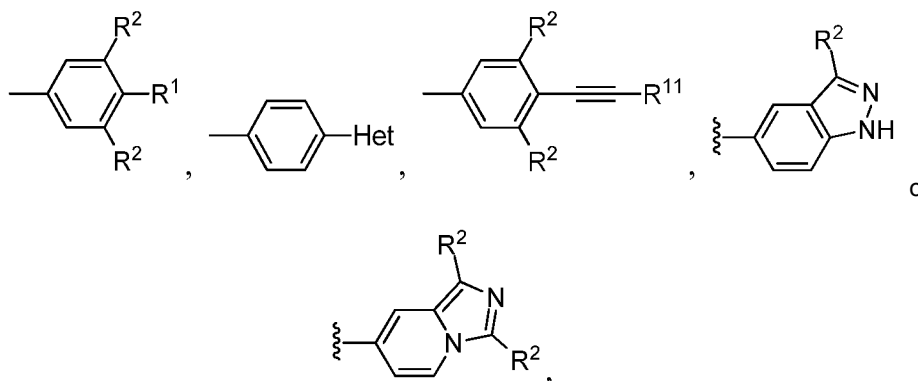
cada R<sup>241</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

20 Como se ha observado anteriormente, cada uno de los restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, heterociclo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido. En consecuencia, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que:

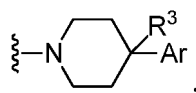
L-Ar es



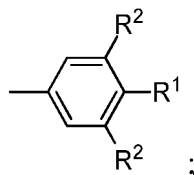
Ar es



con la condición de que cuando L-Ar es

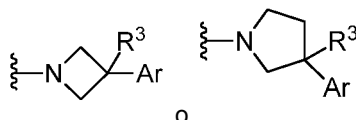


5 Ar no es

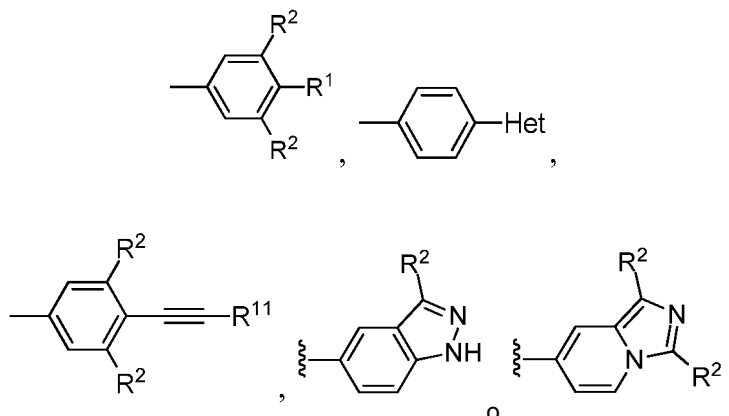


- Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;  
 R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido), -  
 O-(heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido), en el  
 10 que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;  
 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido o  
 15 heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;  
 R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido; y  
 R<sup>24</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-OH, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 opcionalmente sustituido)<sub>t</sub>-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)<sub>t</sub>-O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente  
 20 sustituido), -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)<sub>t</sub>-O-(heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido)  
 o -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)<sub>t</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido), en el que:  
 t es 0 o 1; y  
 R<sup>241</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido.

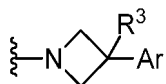
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que L-Ar es



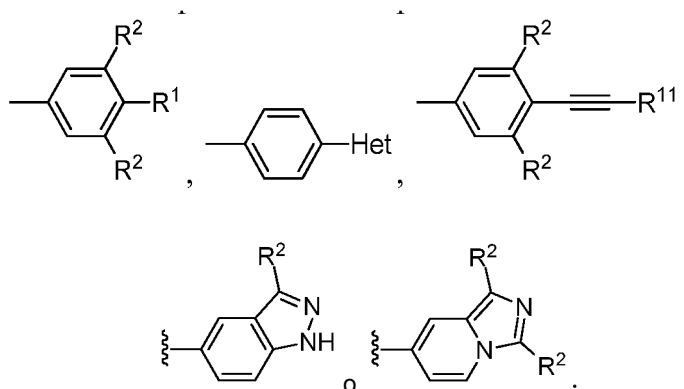
25 y Ar es



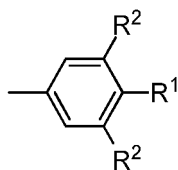
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que L-Ar es



5 y Ar es



En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que Ar es



10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que R<sup>1</sup> es halógeno, -CN o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que R<sup>1</sup> es -CN.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que R<sup>2</sup> es H.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que R<sup>21</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que R<sup>21</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{21}$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$ .

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{22}$  es H o alquilo  $C_1-C_2$ .

5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{22}$  es H.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{22}$  es alquilo  $C_1-C_2$ .

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{22}$  es  $-CH_3$ .

10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{24}$  es alquilo  $C_1-C_4$  o  $-(alquilo\ C_1-C_4)_t-O-(alquilo\ C_1-C_4)$ .

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{24}$  es  $-(alquilo\ C_1-C_2)_t-O-(alquilo\ C_1-C_2)$ .

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{24}$  es alquilo  $C_1-C_4$  o  $-(alquilo\ C_1-C_4)_t-O-(alquilo\ C_1-C_4)$ , en el que t es 0 o 1.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{21}$  es alquilo  $C_1-C_2$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$  y  $R^{22}$  es H o alquilo  $C_1-C_2$ .

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{21}$  es alquilo  $C_1-C_2$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$  y  $R^{22}$  es alquilo  $C_1-C_2$ .

20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{21}$  es alquilo  $C_1-C_2$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$  y  $R^{22}$  es  $-CH_3$ .

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{21}$  es alquilo  $C_1-C_2$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$  y  $R^{22}$  es H.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{21}$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$  y  $R^{22}$  es H o alquilo  $C_1-C_2$ .

25 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{21}$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$  y  $R^{22}$  es H o  $-CH_3$ .

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{21}$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$  y  $R^{22}$  es alquilo  $C_1-C_2$ .

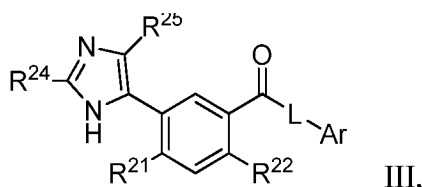
30 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{21}$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$  y  $R^{22}$  es  $-CH_3$ .

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{21}$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$  y  $R^{22}$  es H.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^{24}$  es  $-(alquilo\ C_1-C_2)_t-O-(alquilo\ C_1-C_2)$  y en el que t es 0 o 1.

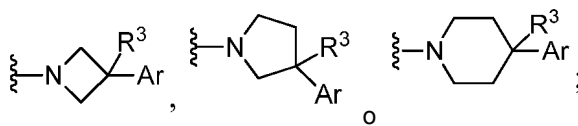
35 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura II en la que  $R^1$  es  $-CN$  y  $R^2$  es H.

En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III:

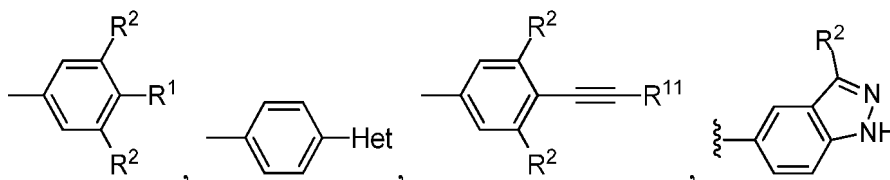


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

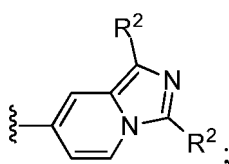
40 L-Ar es



Ar es



o



5

Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

10

cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;

R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

15

R<sup>24</sup> es H, -CN, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O<sub>t</sub>- (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O<sub>t</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que:

t es 0 o 1;

u es 0 o 1;

con la condición de que cuando u es 1, t es 1; y

20

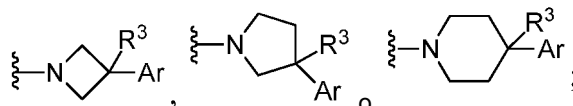
cada R<sup>241</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y

R<sup>25</sup> es halógeno, -CN, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o ciclopropilo.

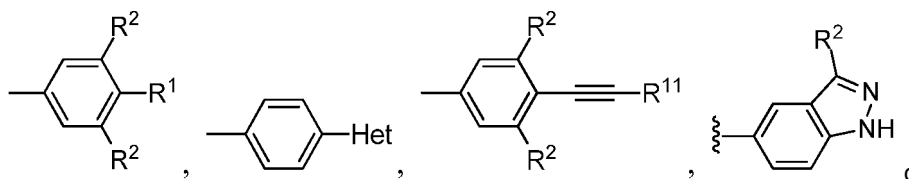
Como se ha observado anteriormente, cada uno de los restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (es decir, metilo y etilo), ciclopropilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido. En consecuencia, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que:

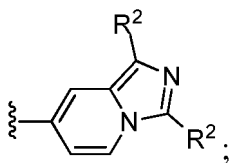
25

L-Ar es



Ar es





Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;  
 R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido), -  
 O-(heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido), en el  
 5 que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;  
 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido o  
 10 heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>24</sup> es H, -CN, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -(alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-OH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente  
 15 sustituido)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido), -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-  
 (heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido) o -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido), en el que:

t es 0 o 1;

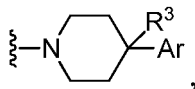
u es 0 o 1;

con la condición de que cuando u es 1, t es 1; y

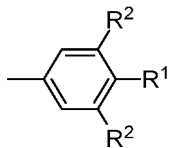
R<sup>241</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido; y

R<sup>25</sup> es halógeno, -CN, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-CN, metilo opcionalmente sustituido, etilo  
 opcionalmente sustituido o ciclopropilo opcionalmente sustituido.

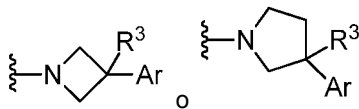
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que cuando L-Ar  
 es



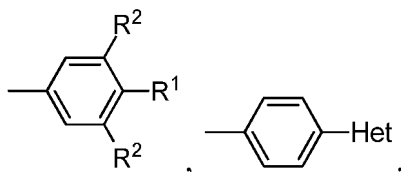
Ar no es

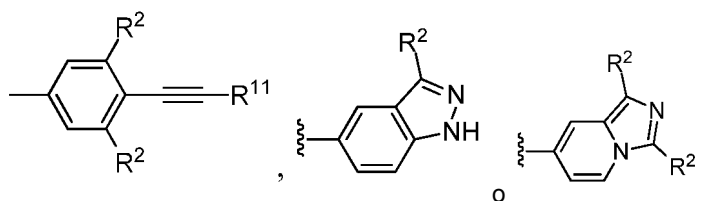


En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que L-Ar es

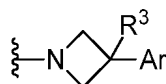


y Ar es

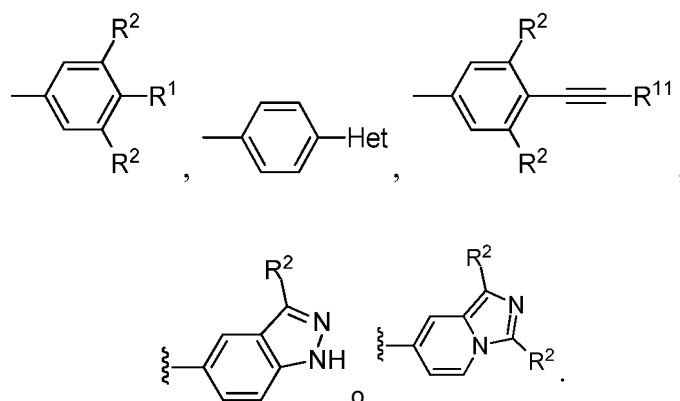




En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que L-Ar es

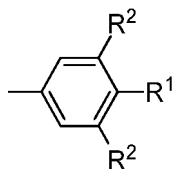


y Ar es



5

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que Ar es



10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>1</sup> es halógeno, -CN o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>1</sup> es -CN.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>2</sup> es H.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>21</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>21</sup> es -CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>22</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

25 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>22</sup> es H o -CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>22</sup> es -CH<sub>3</sub>.

- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es H, -CN, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- 5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- 10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
- 15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es -CH<sub>3</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.
- 20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es -CN o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-CN.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es -CN.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-CN.
- 25 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es metilo, isopropilo, ciclopropilo, -CN o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-CN.
- 30 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, oxo, -CN, halógeno, alcanóilo, alcóxicarbonilo, -OH y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre metilo, -F, metoxi, -C(=O)CH<sub>3</sub> y -C(=O)-OCH<sub>3</sub>.
- 35 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> está sustituido con dos sustituyentes que son iguales o diferentes.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> está sustituido con tres sustituyentes que son iguales o diferentes.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>25</sup> es halógeno, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o ciclopropilo.
- 40 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>25</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o ciclopropilo.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>25</sup> es -CN, -Cl o -CH<sub>3</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>25</sup> es -Cl.
- 45 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>25</sup> es -CH<sub>3</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>25</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alquilcarbonilo.



En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>25</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, metilo y -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>25</sup> está sustituido con dos sustituyentes que son iguales o diferentes.

5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>25</sup> está sustituido con tres sustituyentes que son iguales o diferentes.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN o -(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>24</sup> es -CN, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-CN, -(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o metilo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>25</sup> es halógeno, metilo, etilo o ciclopropilo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>25</sup> es halógeno, -CN, metilo, etilo o ciclopropilo.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>22</sup> es H o -CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>22</sup> es H o -CH<sub>3</sub>, R<sup>24</sup> es -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> y R<sup>25</sup> es -CH<sub>3</sub>.

20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>21</sup> es -CH<sub>3</sub> y R<sup>22</sup> es H.

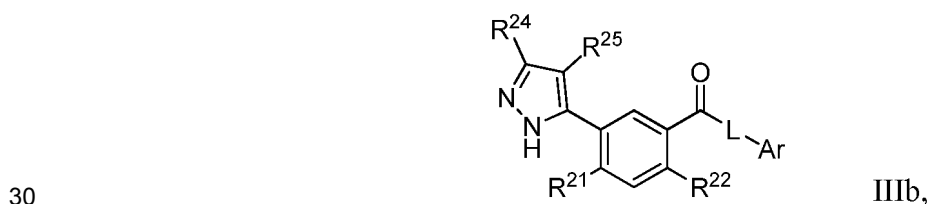
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>1</sup> es -CN y R<sup>2</sup> es H

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>22</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

25 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>22</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, R<sup>24</sup> es -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> y R<sup>25</sup> es -CH<sub>3</sub>.

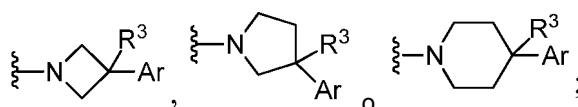
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura III en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y R<sup>22</sup> es H.

En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb:

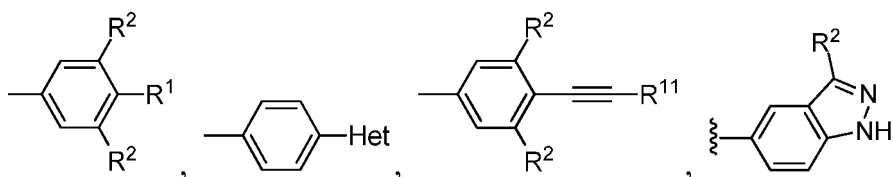


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

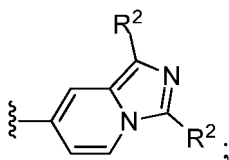
L-Ar es



Ar es

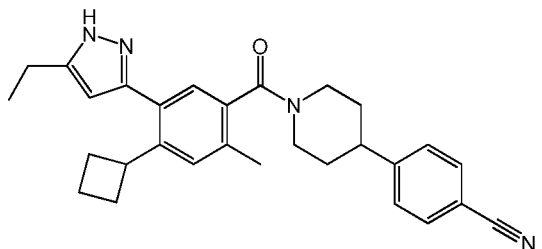


o



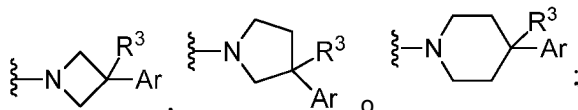
- 5 Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;  
 R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;  
 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;
- 10 R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;  
 R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y  
 cada R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> es independientemente H, halógeno, -CN, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que:
- 15 cada t es independientemente 0 o 1;  
 cada u es independientemente 0 o 1; y  
 cada R<sup>241</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,

en el que el compuesto no es:

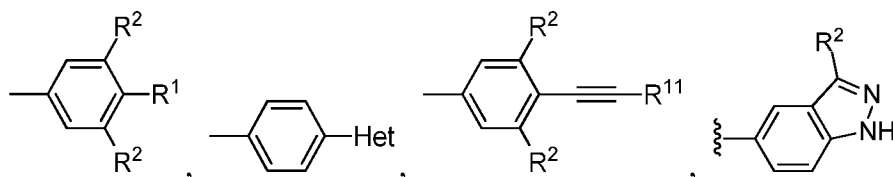


- 20 Como se ha observado anteriormente, cada uno de los restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, heterociclo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido. En consecuencia, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que:

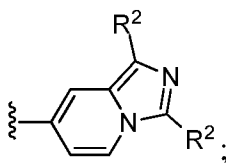
L-Ar es



- 25 Ar es



o



Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;  
 R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido), -  
 O-(heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido), en el  
 5 que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;  
 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido o  
 10 heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido; y

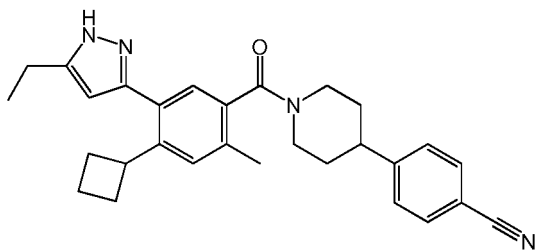
15 cada R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> es independientemente H, halógeno, -CN, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-CN, alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-OH, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente  
 sustituido)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-O<sub>t</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido), -  
 (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-O<sub>t</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido) o -(alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-O<sub>t</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido), en el que:

t es 0 o 1;

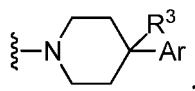
u es 0 o 1; y

R<sup>241</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido,

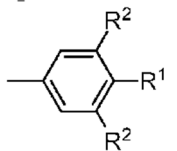
20 en el que el compuesto no es:



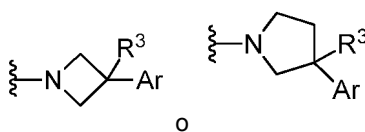
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que cuando L-Ar  
 es



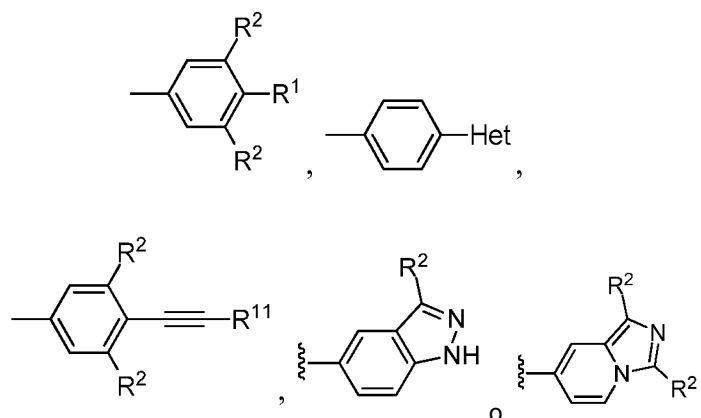
25 Ar no es



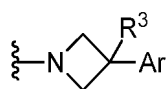
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que L-Ar es



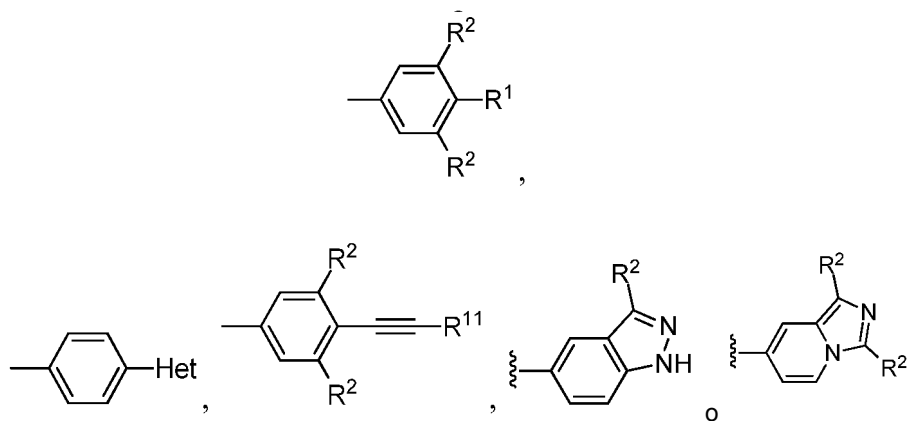
y Ar es



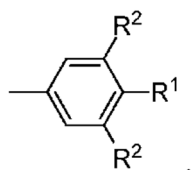
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que L-Ar es



5 y Ar es



En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que Ar es



10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>1</sup> es halógeno, -CN o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>1</sup> es -CN.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>2</sup> es H.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>21</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>21</sup> es -CH<sub>3</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>22</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
- 5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>22</sup> es H o -CH<sub>3</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>22</sup> es -CH<sub>3</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que cada R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> es independientemente H, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>T</sub>-O<sub>U</sub>- (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>T</sub>-O<sub>U</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- 10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que cada R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>T</sub>-O<sub>U</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>24</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>T</sub>-O<sub>U</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>T</sub>-O<sub>U</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- 15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>24</sup> es -CN, -Cl, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>24</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- 20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>24</sup> es -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>24</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>24</sup> es -CH<sub>3</sub>.
- 25 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>24</sup> es hidrógeno.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>24</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
- 30 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>24</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, ciclopropilo y -OCH<sub>3</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>24</sup> está sustituido con dos sustituyentes que son iguales o diferentes.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>24</sup> está sustituido con tres sustituyentes que son iguales o diferentes.
- 35 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>25</sup> es halógeno, metilo, etilo o ciclopropilo.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>25</sup> es -CN, -Cl, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>T</sub>-O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>T</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- 40 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>25</sup> es -CN, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>25</sup> es -CN, -Cl o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>25</sup> es -CH<sub>3</sub>.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>25</sup> es -Cl.
- 45 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>25</sup> está sustituido con uno o más halógenos.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>25</sup> está sustituido con uno o más -F.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>25</sup> está sustituido con dos sustituyentes.

5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>25</sup> está sustituido con tres sustituyentes.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>21</sup> es -CH<sub>3</sub> y R<sup>22</sup> es H o metilo.

10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>22</sup> es H o -CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>21</sup> es -CH<sub>3</sub> y R<sup>22</sup> es H.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>24</sup> es H o -CH<sub>3</sub> y R<sup>25</sup> es -Cl.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>1</sup> es -CN y R<sup>2</sup> es H.

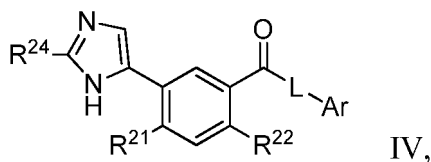
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>22</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>22</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y R<sup>22</sup> es H o -CH<sub>3</sub>.

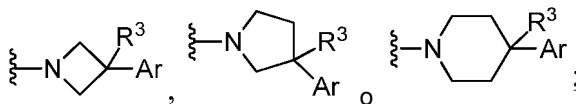
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IIIb en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y R<sup>22</sup> es H.

25 En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV:

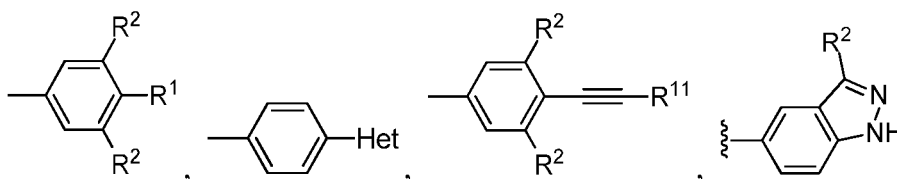


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

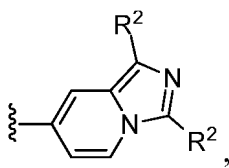
L-Ar es



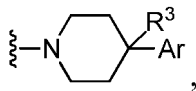
30 Ar es



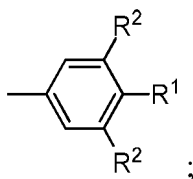
o



con la condición de que cuando L-Ar es



Ar no es



5

Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10

R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;

R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y

15

R<sup>24</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que:

t es 0 o 1;

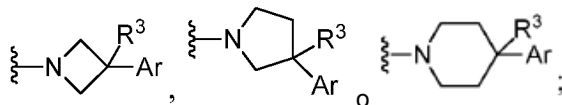
u es 0 o 1;

con la condición de que cuando u es 1, t es 1; y

R<sup>241</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

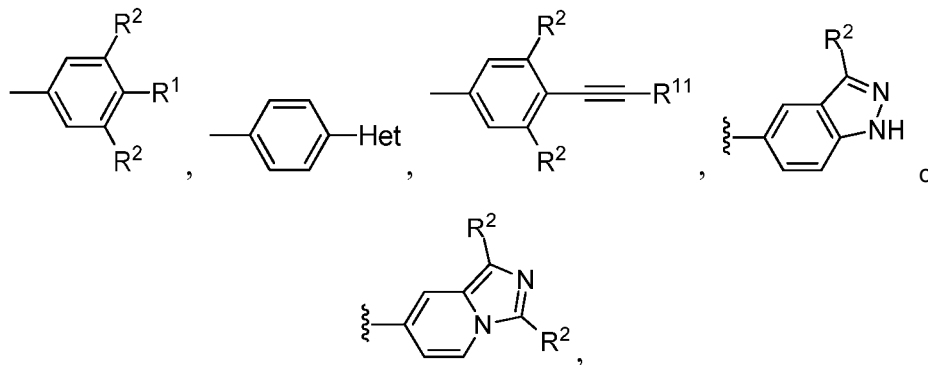
20 Como se ha observado anteriormente, cada uno de los restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, heterociclo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido. En consecuencia, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que:

L-Ar es

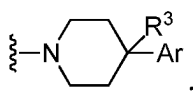


25

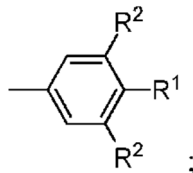
Ar es



con la condición de que cuando L-Ar es



Ar no es



Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

5 R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido;

10 R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido o heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido;

15 R<sup>24</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-OH, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido), -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido) o -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido), en el que:

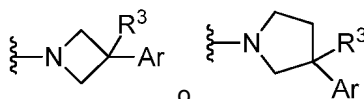
t es 0 o 1;

20 u es 0 o 1;

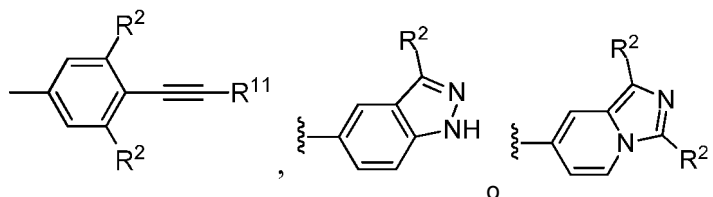
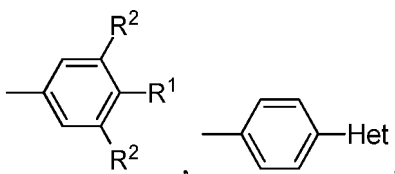
con la condición de que cuando u es 1, t es 1; y

R<sup>241</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que L-Ar es



25 y Ar es



En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>1</sup> es halógeno, -CN o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

30 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>1</sup> es -CN.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>2</sup> es H.



En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>21</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>21</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>22</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>22</sup> es H.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>22</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>22</sup> es -CH<sub>3</sub>.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>24</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>24</sup> es -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).

20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>22</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

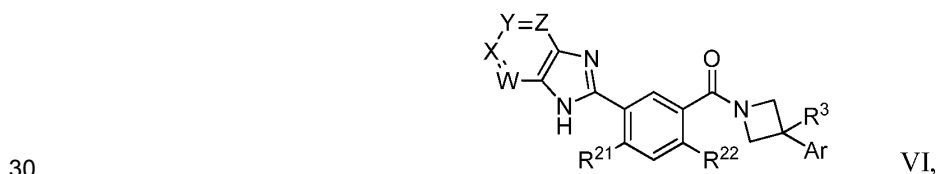
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>21</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>22</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>21</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>22</sup> es H o -CH<sub>3</sub>.

25 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>21</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>22</sup> es H o -CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura IV en la que R<sup>1</sup> es -CN y R<sup>2</sup> es H.

En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura VI:



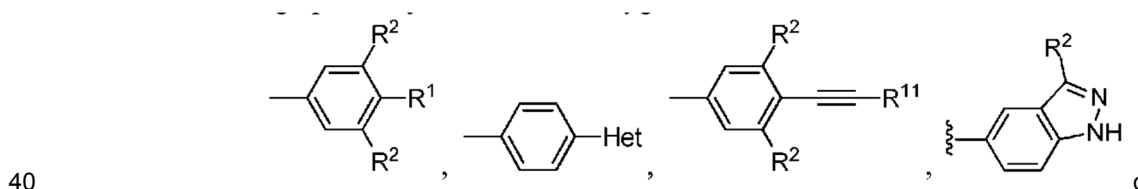
o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

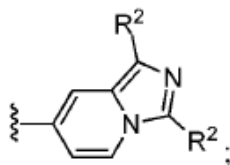
35 cada W, X, Y y Z es independientemente -N- o -CR<sup>26</sup>-, con la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z son -N-;

cada R<sup>26</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(R<sup>27</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

cada R<sup>27</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ambos R<sup>27</sup> son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y se unen para formar un anillo de 3 a 6 miembros junto con el N al que están unidos y en los que el anillo incluye opcionalmente un átomo de oxígeno como uno de los miembros del anillo;

Ar es





Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros), -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o un heterociclo de 4 a 6 miembros; y

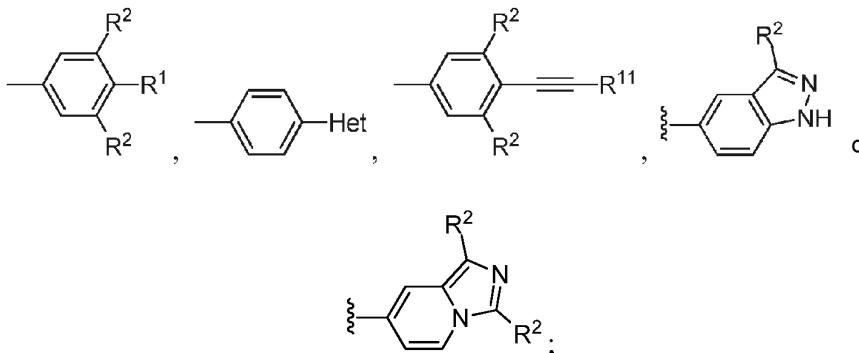
R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

Como se ha observado anteriormente, cada uno de los restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, heterociclo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido. En consecuencia, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura VI en la que:

cada W, X, Y y Z es independientemente -N- o -CR<sup>26</sup>-, con la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z son -N-; R<sup>26</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido), -N(R<sup>27</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido) o -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido);

cada R<sup>27</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o ambos R<sup>27</sup> son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido y se unen para formar un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido junto con el N al que están unidos y en el que el anillo incluye opcionalmente un átomo de oxígeno como uno de los miembros del anillo;

Ar es



Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido;

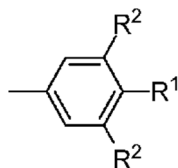
R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido o un heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura VI en la que Ar es



En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura VI en la que Y es -CR<sup>26</sup>- en el que R<sup>26</sup> es -N(R<sup>27</sup>)<sub>2</sub>.

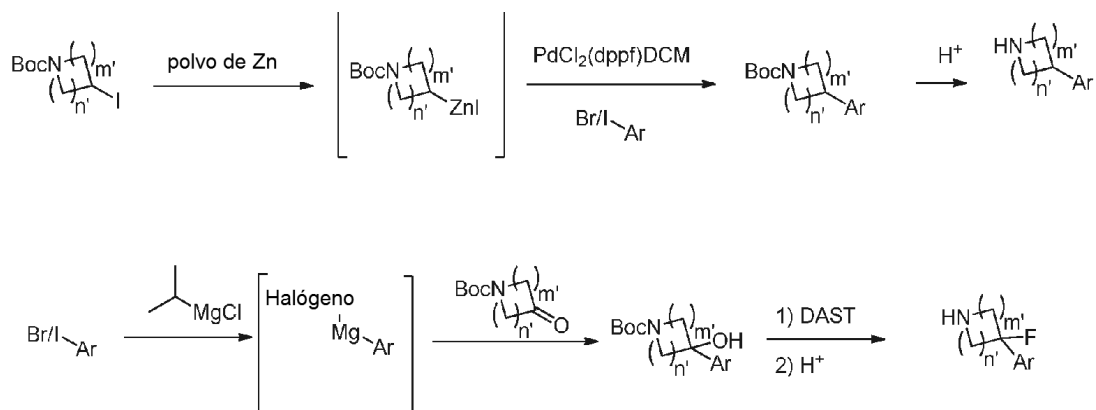
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la Estructura VI en la que X es -N-.

**Síntesis de Compuestos**

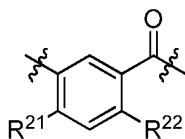
También se describen en el presente documento procedimientos de síntesis de los compuestos de la presente divulgación. Los compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas sintéticos proporcionados más adelante.

- 5 EL esquema 1 proporciona procedimientos útiles para sintetizar el resto L de las Estructuras I-IV. En el Esquema 1, cada uno de m' y n' es independientemente 1 o 2. Ar es como se define en las Estructuras I-IV.

Esquema 1



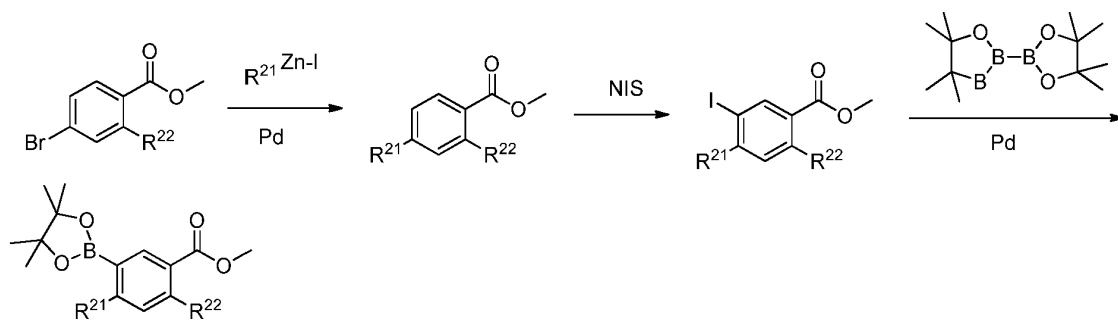
El esquema 2 proporciona procedimientos útiles para preparar el resto



10

en cada una de las Estructuras I-IV.

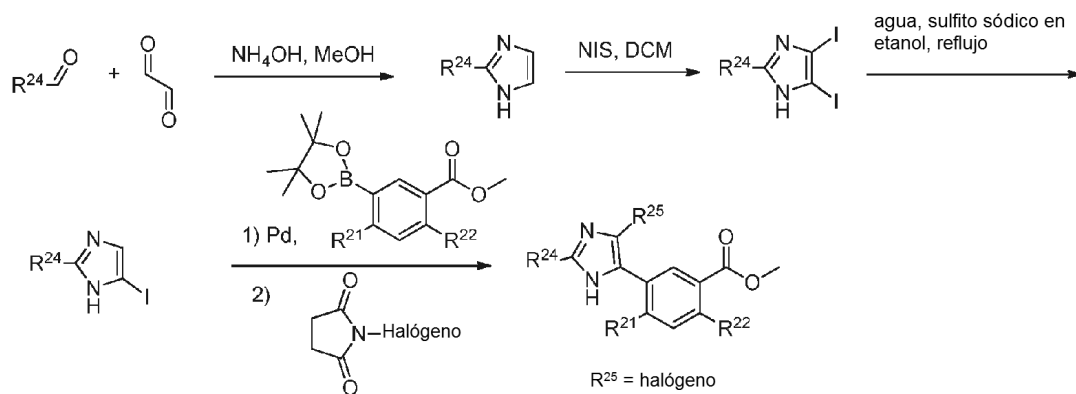
Esquema 2



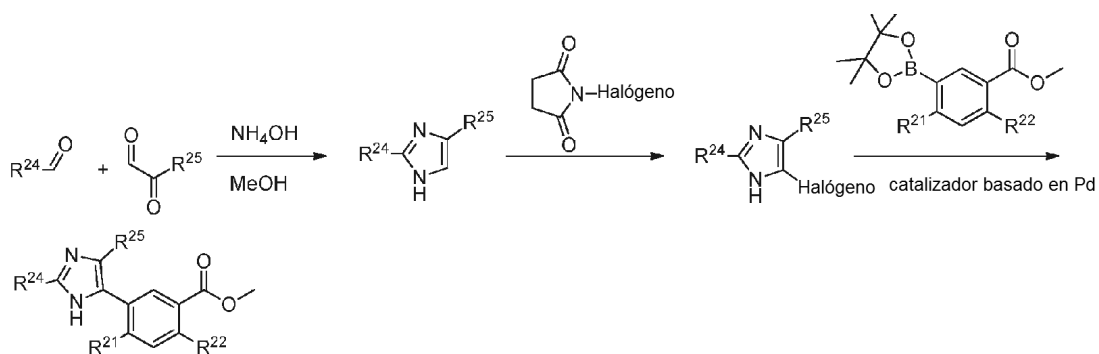
Los Esquemas 3-5 proporcionan procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos de Estructura III.

15

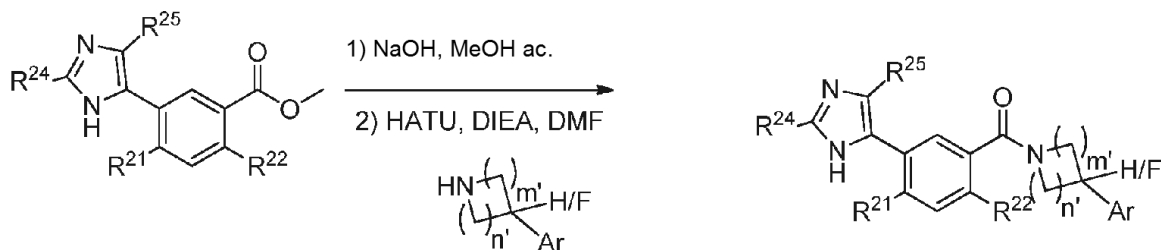
Esquema 3



Esquema 4



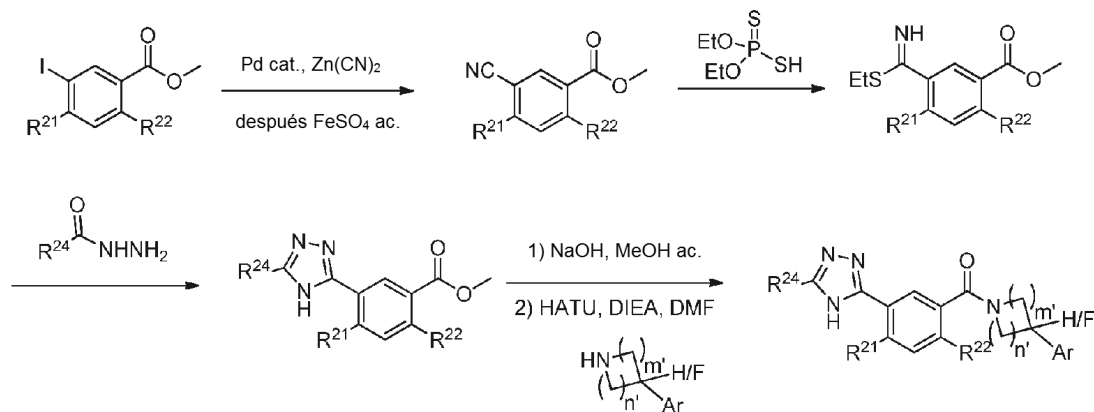
Esquema 5



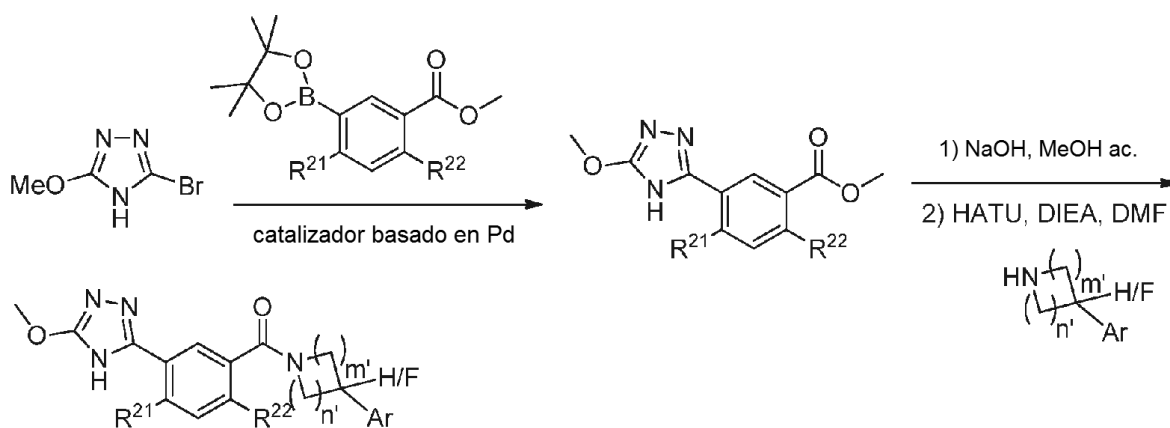
5

Los Esquemas 6-7 proporcionan procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos de Estructura II.

Esquema 6

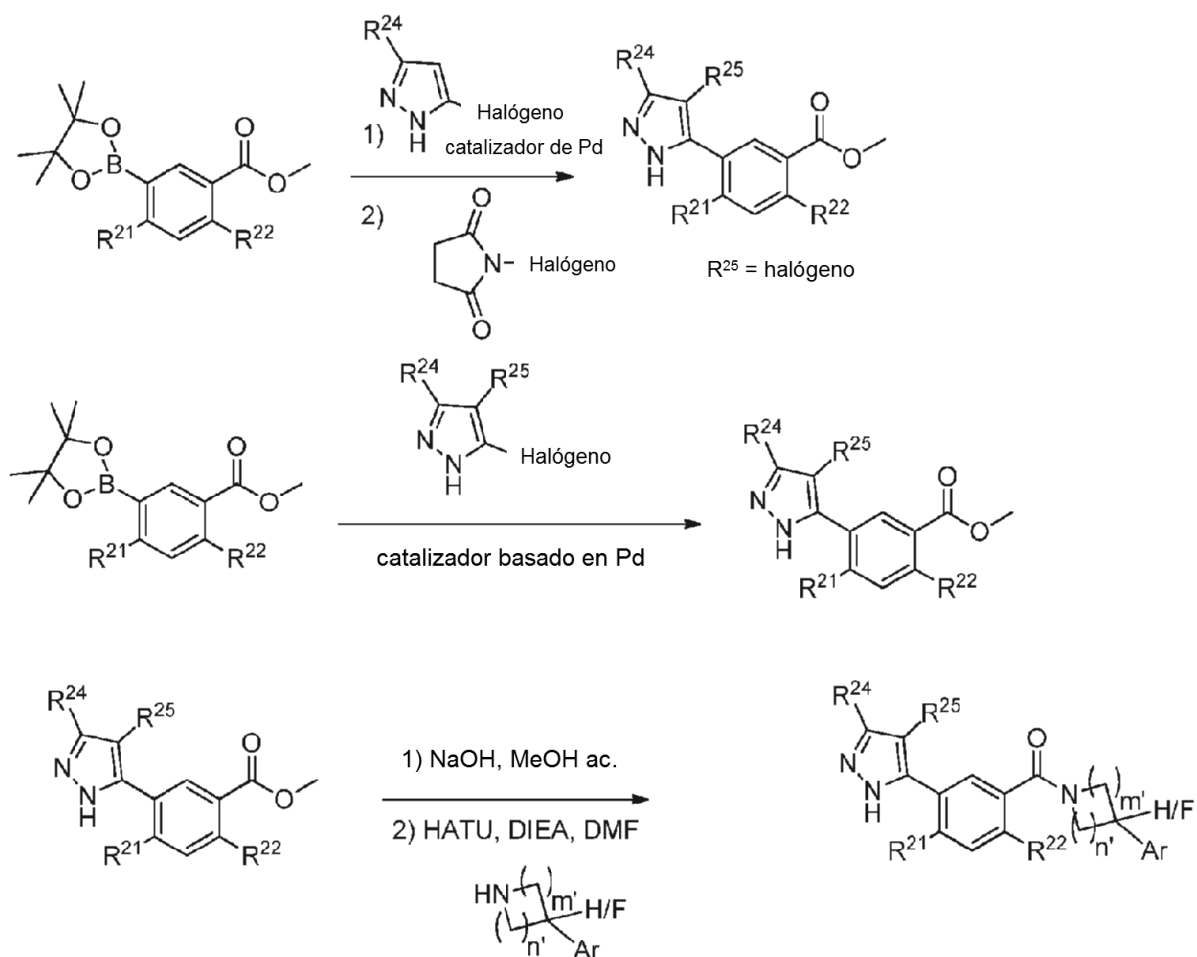


Esquema 7



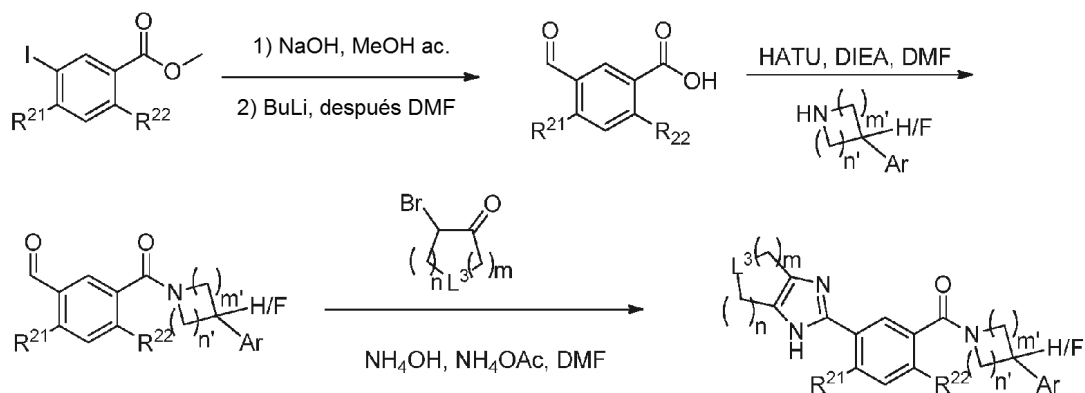
El Esquema 8 proporciona procedimientos útiles en la síntesis de compuestos de la Estructura IIIb.

Esquema 8



El Esquema 9 proporciona procedimientos útiles en la síntesis de compuestos de la Estructura I.

Esquema 9



5 En los Ejemplos se proporcionan procedimientos adicionales para producir compuestos particulares de acuerdo con la presente divulgación. Un experto en la materia reconocerá que pueden prepararse otros compuestos de estructuras mediante modificaciones a los esquemas específicamente desvelados empleando procedimientos conocidos por los expertos en la materia. En la **TABLA 26** pueden encontrarse ejemplos adicionales.

10 Muchas de tales técnicas son bien conocidas en la materia. Sin embargo, muchas de las técnicas conocidas se elaboran en Compendium of Organic Synthetic Methods (Vol. 1, 1971; Vol. 2, 1974; Vol. 3, 1977; Vol. 4, 1980; Vol. 5, 1984; y Vol. 6, así como March en Advanced Organic Chemistry (1985); Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. En los 9 Volúmenes (1993); Advanced Organic Chemistry Parte B: Reactions and Synthesis, Segunda edición (1983); Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, Segunda edición (1977); Protecting Groups in Organic Synthesis, Segunda edición; y Comprehensive Organic Transformations (1999).

15 **Procedimientos de tratamiento antivíricos**

En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de las estructuras I, II, III, IIIb, IV y VI cómo se proporciona en la **TABLA 26** para su uso en procedimientos para tratar infecciones víricas en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto.

20 En diversos aspectos, la divulgación proporciona los compuestos de la presente divulgación para su uso en procedimientos para tratar una infección vírica, comprendiendo el procedimiento administrar los compuestos a un sujeto que lo necesite.

25 En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona compuestos desvelados en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar la infección por hepatitis C mediante la administración al sujeto de uno o más compuestos divulgados en el presente documento.

En ciertos aspectos, los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con otros tratamientos antivíricos en el tratamiento de una infección vírica.

En diversos aspectos, los compuestos de la presente divulgación pueden usarse para el tratamiento de infecciones de un sujeto animal, tal como un ser humano.

30 **Actividad anticáncer**

35 En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de las estructuras I, II, III, IIIb, IV y VI cómo se proporciona en la **TABLA 26** para su uso en procedimientos para tratar el cáncer en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto. En aspectos adicionales, los compuestos que tienen las estructuras I, II, III, IIIb, IV y VI o como se proporcionan en la **TABLA 26** pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

40 En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de las estructuras I, II, III, IIIb, IV y VI como se proporciona en la **TABLA 26** para su uso en un procedimiento para inhibir el crecimiento tumoral en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto. En aspectos adicionales, el tumor puede proceder de mama, pulmón, tiroides, ganglio linfático, riñón, uretra, vejiga, ovario, testículos, próstata, huesos, músculo esquelético, médula ósea, estómago, esófago, intestino delgado, colon, recto, páncreas, hígado, músculo liso, cerebro, médula espinal, nervios, oído, ojo, nasofaringe, orofaringe, glándula salival o tejido cardíaco. En ciertos aspectos, los presentes compuestos pueden administrarse de

manera concurrente con uno o más tratamientos anticáncer adicionales.

En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de las estructuras I, II, III, IIIb, IV y VI como se proporciona en la **TABLA 26** para su uso en un procedimiento para tratar el cáncer pancreático en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto.

En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar el cáncer de colon en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de estructura I, II, III, IIIb, IV y VI o como se proporciona en la **TABLA 26**.

Las células cancerosas en rápida proliferación activan la vía de síntesis de ácidos grasos para copar con los altos niveles de lípidos necesarios para el ensamblaje de la membrana y el metabolismo oxidativo. (Flavin, R. y col. (2010) *Future Oncology*. 6(4):551-562). Los inhibidores de la síntesis de ácidos grasos han demostrado actividad *in vivo* en modelos preclínicos de cáncer. (Orita, H. y col. (2007) *Clinical Cancer Research*. 13(23):7139-7145 and Puig, T. y col. (2011) *Breast Cancer Research*, 13(6): R131). Además, la síntesis de ácidos grasos soporta la formación de nuevos vasos sanguíneos y los inhibidores de esta vía tienen actividad en modelos de angiogénesis *in vitro*. (Browne, C.D., y col. (2006) *The FASEB Journal*, 20(12):2027-2035).

### Utilidad en trastornos metabólicos

En diversos aspectos, los compuestos de la presente divulgación tienen utilidad en el tratamiento de enfermedades metabólicas. Se ha demostrado que FASN está implicada en la regulación del metabolismo de la glucosa, los lípidos y el colesterol. Los ratones con una inactivación específica en hígado de FASN tienen una fisiología normal, a menos que se les alimente con una dieta exenta de grasas, en cuyo caso desarrollan hipoglucemia e hígado graso, revirtiéndose ambos con la grasa en la dieta. (Chakravarthy, M. V., y col. (2005) *Cell Metabolism* 1:309-322). Los ratones Db/+ alimentados con una dieta rica en fructosa muestran niveles de triglicéridos en el hígado reducidos y una sensibilidad mejorada a la insulina cuando se les trata durante 28 días con platensimicina, un inhibidor covalente de FASN. (Wu, M. y col. (2011) *PNAS* 108(13):5378-5383). También se reducen los niveles de glucosa ambientales en ratones *db/db* después del tratamiento con platensimicina. Estos resultados proporcionan pruebas de que la inhibición de FASN puede proporcionar beneficios terapéuticamente relevantes en modelos animales de diabetes y trastornos metabólicos relacionados. Por lo tanto, los inhibidores de FASN desvelados son útiles en el tratamiento de trastornos caracterizados por la desregulación en estos sistemas. Sin limitación, los ejemplos incluyen esteatosis y diabetes.

### Composiciones farmacéuticas, formulaciones, vías de administración y dosis eficaces

En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente divulgación.

En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno cualquiera de los compuestos de las estructuras I, II, III, IIIb, IV y VI y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno cualquiera de los compuestos de la **TABLA 26** y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a formulaciones, vías de administración y dosis eficaces para composiciones farmacéuticas que comprenden un agente o una combinación de agentes de la presente invención. Dichas composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar infecciones víricas como se han descrito anteriormente.

Pueden administrarse compuestos de la invención como formulaciones farmacéuticas que incluyen aquellas adecuadas para administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, por parche transdérmico, pulmonar, vaginal, en supositorio o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración mediante formación de aerosol, inhalación o insuflación. Puede encontrarse información general acerca de sistema de administración de fármacos en Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999).

En diversos aspectos, la composición farmacéutica incluye vehículos y excipiente (incluyendo, pero sin limitación, tampones, carbohidratos, manitol, proteínas, polipéptidos o aminoácidos tales como glicina, antioxidantes, bacteriostáticos, agentes quelantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o conservantes), agua, aceites, incluyendo aquellos procedentes del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, soluciones salinas, dextrosa acuosa y soluciones de glicerol, agentes aromatizantes, agentes colorantes, antiadherentes y otros aditivos, adyuvantes o aglutinantes aceptables, otras sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes tamponadores de pH, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes emulsionantes, agentes humectantes y similares. Los ejemplos de excipientes incluyen almidón, glucosa, lactosa,

5 sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoésterato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. En otro aspecto, la preparación farmacéutica está sustancialmente libre de conservantes. En otro aspecto, la preparación farmacéutica puede contener al menos un conservante. La metodología general acerca de las formas de dosificación farmacéuticas se encuentra en Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999)). Se reconocerá que, aunque puede emplearse cualquier vehículo adecuado conocido por los expertos habituales en la materia para administrar las composiciones de la presente invención, el tipo de vehículo variará dependiendo del modo de administración.

10 Los compuestos también pueden encapsularse dentro de liposomas usando tecnología de sobra conocida. También pueden emplearse microesferas biodegradables como vehículos para las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Las microesferas biodegradables adecuadas se desvelan, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.897.268; 5.075.109; 5.928.647; 5.811.128; 5.820.883; 5.853.763; 5.814.344 y 5.942.252.

15 El compuesto puede administrarse en liposomas o microesferas (o micropartículas). Los procedimientos para preparar liposomas y microesferas para su administración a un paciente son de sobra conocidos por los expertos en la materia. La Patente de los Estados Unidos n.º 4.789.734 describe procedimientos para encapsular materiales biológicos en liposomas. Esencialmente, el material se disuelve en una solución acuosa, se añaden los fosfolípidos y lípidos adecuados, junto con tensioactivos en caso necesario y el material se dializa o somete a ultrasonidos, según sea necesario. Se proporciona una revisión de procedimientos conocidos por G. Gregoriadis, Capítulo 14, "Liposomes, Drug Carriers in Biology and Medicine", págs. 2.sup.87-341 (Academic Press, 1979).

20 Las microesferas formadas de polímeros o proteínas se conocen bien por los expertos en la materia y pueden diseñarse para su paso a través del tracto gastrointestinal directamente al torrente sanguíneo. Como alternativa, puede incorporarse el compuesto y las microesferas o la composición de microesferas, se implanta para su liberación lenta a lo largo de un periodo de tiempo en el intervalo de días a meses. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.906.474, 4.925.673 y 3.625.214 y Jein, TIPS 19:155-157 (1998).

25 Puede ajustarse la concentración de fármaco, tamponarse el pH de la solución y ajustarse la isotonicidad para que sea compatible con la inyección intravenosa, como es bien sabido en la técnica.

30 Los compuestos de la invención pueden formularse como una solución o suspensión estéril, en vehículos adecuados, bien conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas resultantes pueden envasarse para su uso tal cual o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con una solución estéril antes de su administración. Se describen formulaciones adecuadas y vehículos adicionales en Remington, *The Science and Practice of Pharmacy* (20.ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD).

35 Las sales típicas son aquellas de los iones inorgánicos, tales como, por ejemplo, iones de sodio, potasio, calcio, magnesio y similares. Dichas sales incluyen sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Además, en caso de que los agentes contengan un grupo carboxi u otro grupo ácido, pueden convertirse en una sal de adición farmacéuticamente aceptable con bases inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoníaco, ciclohexilamina, diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares.

40 Los agentes (o las sales farmacéuticamente aceptables) pueden administrarse tal cual o en forma de una composición farmacéutica, en la que los agentes activos se encuentran en una combinación o mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

### **Ejemplos**

45 Los ejemplos que no entran dentro del ámbito de las reivindicaciones tienen únicamente fines ilustrativos.

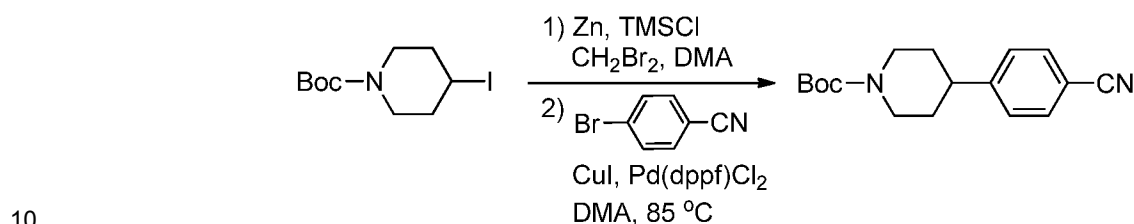
#### **Ejemplo 1**

#### **Síntesis de Compuestos de la Presente Divulgación**

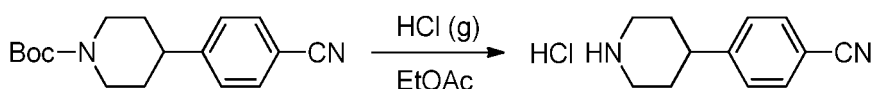
50 **General:** Todas las reacciones y manipulaciones descritas se realizaron en campanas de extracción bien ventiladas. Las operaciones y reacciones realizadas a presión elevada o reducida se llevaron a cabo detrás de escudos antiexplosiones. Abreviaturas: ACN, acetonitrilo; AcOH, ácido acético; AIBN, azobisisobutironitrilo; BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O, dietileterato trifluoruro de boro; (Boc)<sub>2</sub>O, dicarbonato de diterc-butilo; BuLi, butillitio; CDI, 1,1'-Carbonildiimidazol; DBU, 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DCE, 1,2-dicloroetano; DCM, diclorometano o cloruro de metileno; DIEA, N,N-Diisopropiletilamina; DMA, N,N-dimetilacetamida; DMAP, 4-dimetilaminopiridina; DME, 1,2-dimetoxietano; DMEDA, N,N'-dimetiletilendiamina; DMF, N,N-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; DPPP, 1,3-bis(difenilfosfino)propano; EDC, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; EDCI, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; EtOAc, acetato de etilo; EtOH, Etanol; HATU, Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-



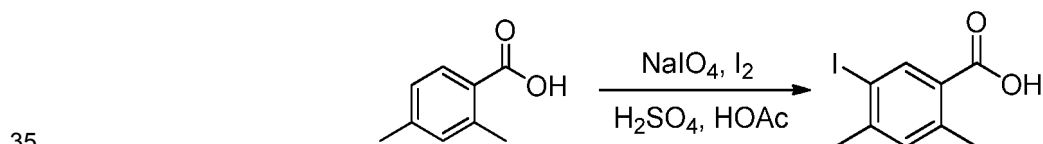
5 tetrametiluronio; HBTU, Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio o hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio; HMPA, hexametilfosforamida; HOAc, ácido acético; HOBT, 1-Hidroxibenzotriazol; LDA, diisopropilamina de litio; m-CPBA, ácido 3-cloroperbenzoico; MeOH, metanol; MsCl, cloruro de metanosulfonilo; MsOH, ácido metanosulfónico; NaHMDS, sodio hexametildisilazano, NBS, N-bromosuccinimida; NCS, N-clorosuccinimida; NIS, N-yodosuccinimida; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II); PE, éter de petróleo; PPA, ácido polifosfórico; PTAT, tribromuro de feniltrimetilamonio; PTSA, ácido p-toluenosulfónico; Py, piridina; Pir, piridina; TBAF, fluoruro de tetrabutilamonio; TEA, trietilamina; TFA, ácido trifluoroacético; TFAA, anhídrido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TMSCl, clorotrimetilsilano; TMSCN, cianuro de trimetilsililo; TsOH, ácido p-toluenosulfónico.



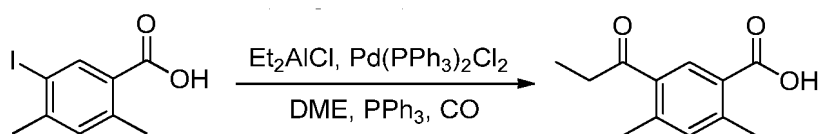
15 **Compuesto intermedio 1.1. 4-(4-Cianofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 500 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una suspensión de Zn (21,6 g, 330 mmol) en DMA (53 ml). Se añadió gota a gota una mezcla 7:5 v/v de TMSCl/1,2-dibromoetano (5,8 ml) a la mezcla a una velocidad adecuada para mantener la temperatura por debajo de 65 °C. La mezcla se agitó durante 10 min más, después se añadió gota a gota una solución de 4-yodopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (68,7 g, 220 mmol) en DMA (122 ml) a 40-45 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cesó la agitación para permitir que se asentara el polvo de cinc. En otro matraz de fondo redondo de 500 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una mezcla de 4-bromobenzonitrilo (20 g, 110 mmol), CuI (2,1 g, 11 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4,51 g, 5,5 mmol) y DMA (100 ml). La solución de reactivo de cinc recién preparada se decantó en un embudo de adición y se añadió gota a gota a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 4 h, después se enfrió a 20 °C y se diluyó con metil *tert*-butil éter (500 ml) y se inactivó cuidadosamente con cloruro de amonio 1 M (500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se filtró para retirar los sólidos. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml), seguido de salmuera (3 x 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (20 g, en bruto) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



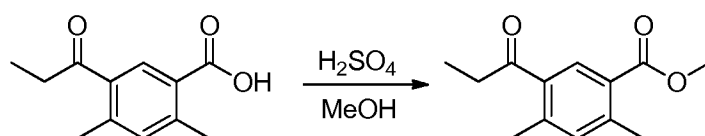
25 **Compuesto intermedio 1.2. Clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 500 ml, se puso una solución de 4-(4-cianofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 1.1, 20 g, en bruto) en acetato de etilo (200 ml). Se introdujo cloruro de hidrógeno (gas) a la solución y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración, después se lavaron con acetato de etilo (100 ml) y éter (100 ml) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14 g, 57 % en dos etapas).



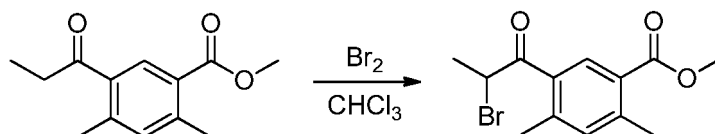
35 **Compuesto intermedio 1.3. Ácido 5-yodo-2,4-dimetilbenzoico.** Una solución de ácido 2,4-dimetilbenzoico (20,0 g, 133 mmol), peryodato sódico (14,27 g, 66,72 mmol), yodo (37,25 g, 146,8 mmol) y ácido sulfúrico (1,96 g, 20,0 mmol) en ácido acético (150 ml) se agitó a 110 °C durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó cuidadosamente en agua (1,2 l). A esta mezcla se añadió cuidadosamente Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (800 ml). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, después se disolvieron en acetato de etilo (1,2 l) y se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (300 ml), seguido de salmuera (400 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se recrystalizó en etanol:H<sub>2</sub>O (2:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 g, 82 %).



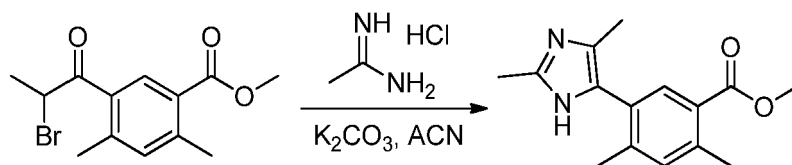
5 **Compuesto intermedio 1.4. Ácido 2,4-dimetil-5-propionilbenzoico.** En un autoclave de 100 ml (30 atm), se puso una solución de ácido 5-yodo-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **1.3**, 2,00 g, 7,24 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (20 ml). Se añadieron trifenilfosfina (190 mg, 0,73 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mg, 0,71 mmol) y cloruro de dietilaluminio (2 M, 10,8 ml, 21,6 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a presión con monóxido de carbono (gas, 30 atm) a 80 °C durante 15 h. (**PRECAUCIÓN:** Gas altamente tóxico a alta presión. Se realizaron todas las precauciones de seguridad necesarias). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purgó cuidadosamente, después se inactivó con 20 ml de agua. Se añadió cuidadosamente HCl acuoso (2 M) para ajustar el pH a 5-6 y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:40-1:20) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,2 g, 80 %).



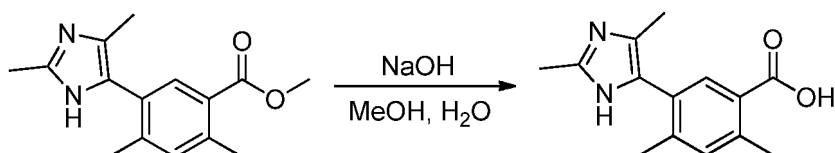
15 **Compuesto intermedio 1.5. 2,4-Dimetil-5-propionilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió cuidadosamente ácido 2,4-dimetil-5-propionilbenzoico (compuesto **1.4**, 1,2 g, 5,8 mmol), ácido sulfúrico (1,0 ml, 19 mmol) y metanol (30 ml). La solución resultante se agitó a 70 °C durante 5 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó cuidadosamente con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,90 g, 70 %).



25 **Compuesto intermedio 1.6. 5-(2-Bromopropanoil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 2,4-dimetil-5-propionilbenzoato de metilo (compuesto **1.5**, 600 mg, 2,72 mmol) en cloroformo (20 ml). Se añadió bromo (154 µl, 3,00 mmol) y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,0 g, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



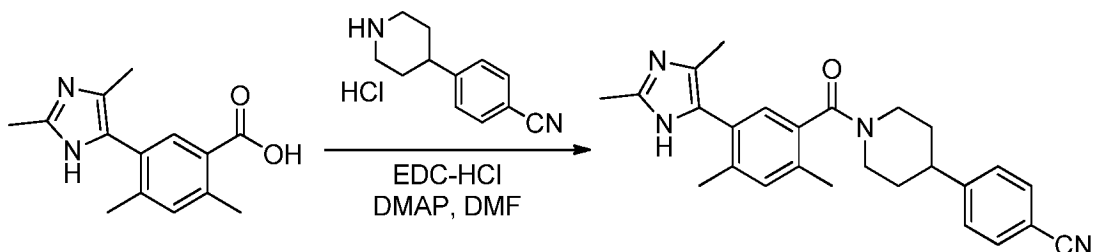
30 **Compuesto intermedio 1.7. 5-(2,4-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo, se puso una solución de 5-(2-bromopropanoil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **1.6**, 400 mg, 1,34 mmol) en acetonitrilo (30 ml). Se añadieron clorhidrato de acetimidamida (260 mg, 2,75 mmol) y carbonato potásico (550 mg, 3,99 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) a acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,20 g, 58 %).



**Compuesto intermedio 1.8. Ácido 5-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** En un matraz de fondo

redondo de 50 ml, se pusieron 5-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **1.7**, 300 mg, 1,16 mmol) e hidróxido sódico (465 mg, 11,6 mmol) en metanol (20 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml). La solución resultante se agitó a 55 °C durante 4 h, después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl acuoso (2 M) para ajustar el pH a 5. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (5 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (280 mg, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

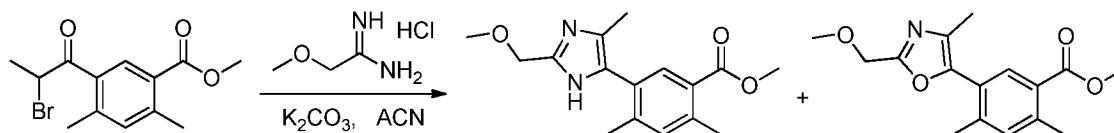


**Compuesto 1. 4-(1-(5-(2,4-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)piperidin-4-il)benzotrilo.** Una mezcla de ácido 5-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **1.8**, 280 mg, 1,15 mmol), EDC·HCl (330 mg, 1,72 mmol), 4-dimetilaminopiridina (420 mg, 3,44 mmol) y HOBT (180 mg, 1,33 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 min, se añadió clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzotrilo (compuesto **1.2**, 230 mg, 1,03 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, después se inactivó con agua enfriada con hielo (20 ml). El material acuoso se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5 μm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 0,05 % de TFA y CH<sub>3</sub>CN (22 % de CH<sub>3</sub>CN hasta 37 % en 7 min, hasta 100 % en 2 min, abajo a 22 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (214 mg, 50 %). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 413 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,27 y 7,16 (2 singletes, rotámeros, Ar-H, 1H), ~4,9-4,82 (m, 1H parcialmente oscurecido por pico de agua), 3,72-3,55 (m, 1H), ~3,35-3,20 (m, 1H parcialmente solapado con pico de disolvente de metanol), 3,08-2,92 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,44 y 2,34 (2 singletes, rotámeros, Ar-CH<sub>3</sub>, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,93-1,53 (m, 3H).

10

15

20

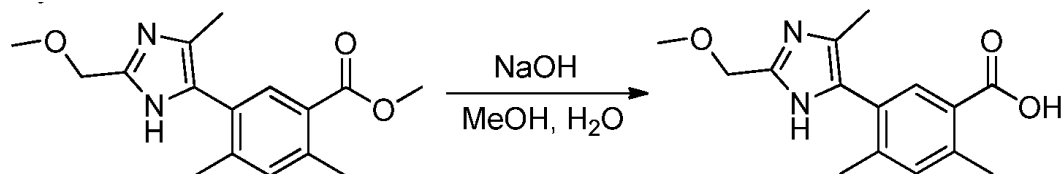


25

30

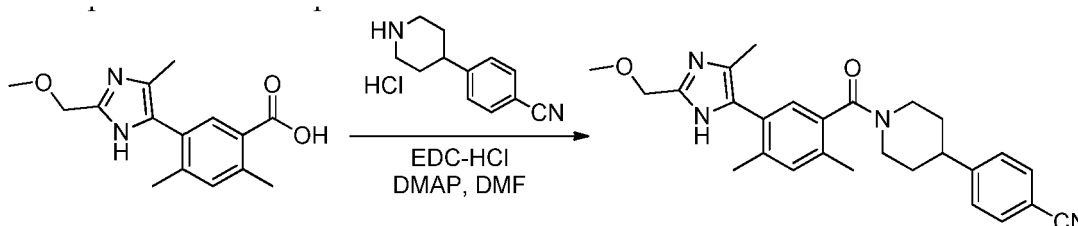
35

**Compuestos intermedios 2.1 y 2.2. 5-(2-(Metoximetil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo y 5-(2-(metoximetil)-4-metiloxazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una mezcla de 5-(2-bromopropanoil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **1.6**, 600 mg, 2,01 mmol), clorhidrato de 2-metoxietanimidamida (510 mg, 4,09 mmol), carbonato potásico (840 mg, 6,08 mmol) y acetonitrilo (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyente para producir 5-(2-(metoximetil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **2.1**) (0,11 g, 19 %) y 5-(2-(metoximetil)-4-metiloxazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **2.2**) (0,30 g, 52 %), ambos en forma de aceites de color amarillo.



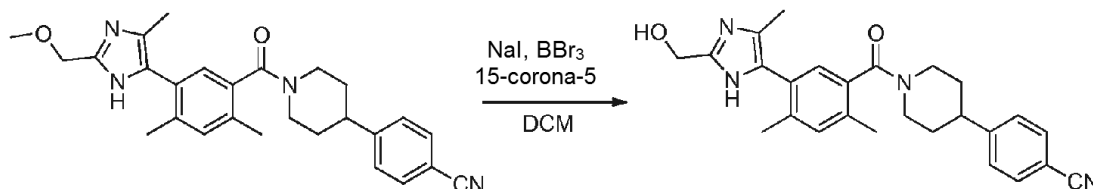
40

**Compuesto intermedio 2.3. Ácido 5-(2-(metoximetil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 5-(2-(metoximetil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **2.1**, 150 mg, 0,52 mmol) en metanol (15 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml). Se añadió hidróxido sódico (280 mg, 7,00 mmol) y la solución resultante se agitó a 40 °C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se ajustó a pH 5 con HCl acuoso (2 M) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (5 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (140 mg, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



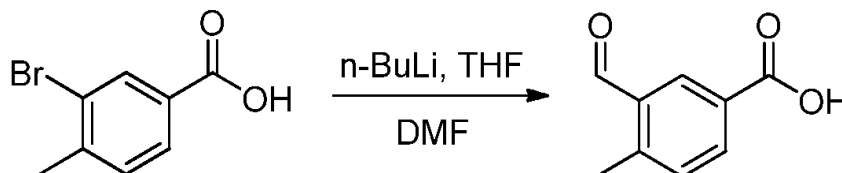
**Compuesto 2. 4-(1-(5-(2-(Metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo.**

Una mezcla de ácido 5-(2-(metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto 2.3, 140 mg, 0,51 mmol), EDC·HCl (150 mg, 0,78 mmol), 4-dimetilaminopiridina (190 mg, 1,56 mmol) y HOBT (80 mg, 0,59 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, después, tras 15 min, se añadió clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto 1.2, 100 mg, 0,45 mmol). La solución resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, después se inactivó con 20 ml de H<sub>2</sub>O. El material acuoso se extrajo con acetato de etilo (40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 0,05 % de TFA y CH<sub>3</sub>CN (23 % de CH<sub>3</sub>CN hasta 38 % en 7 min, hasta 100 % en 2 min, abajo a 23 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70,4 mg, 35 %).

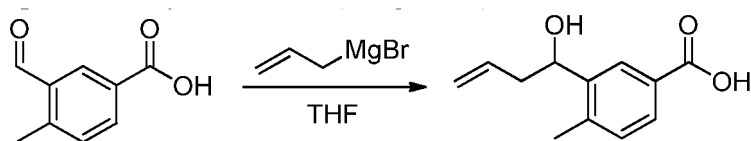


**Compuesto 3. 4-(1-(5-(2-(Hidroximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo.**

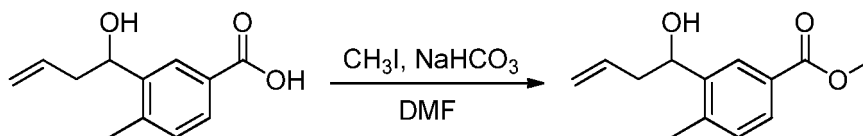
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una mezcla de 4-(1-(5-(2-(metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto 2, 30 mg, 0,068 mmol), NaI (20 mg, 0,13 mmol), 15-corona-5 (30 mg, 0,14 mmol) y diclorometano (10 ml). La mezcla se enfrió a -30 °C y se añadió tribromuro de boro (70 mg, 0,28 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 20 ml), después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 0,05 % de TFA y CH<sub>3</sub>CN (21 % de CH<sub>3</sub>CN hasta 35 % en 8 min, hasta 100 % en 2 min, abajo a 21 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,0 mg, 17 %). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 429 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,74-7,65 (m, 2), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,29 y 7,16 (2 singletes, rotámeros, Ar-H, 1H), ~4,9 (1H oscurecido por pico de agua), 3,64 (t app, J = 15,0 Hz, 1H), ~3,35-3,21 (m, 1H parcialmente solapado con pico de disolvente de metanol), 3,09-2,93 (m, 1H), 2,45 y 2,34 (2 singletes, rotámeros, Ar-CH<sub>3</sub>, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,92-1,71 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 1H).



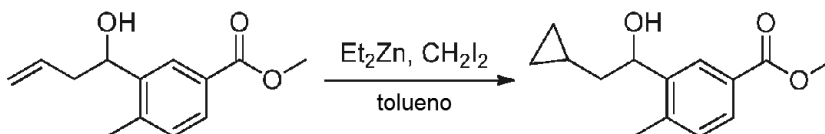
**Compuesto intermedio 4.1. Ácido 3-formil-4-metilbenzoico.** A una solución agitada de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (2,14 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (10 ml, 2,5 M en THF, 25 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h por debajo de -70 °C, después se añadió lentamente DMF (5 ml). La solución resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después se inactivó cuidadosamente mediante la adición lenta de agua (50 ml). El pH se ajustó a ~3-4 usando HCl acuoso (6 M) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,6 g, 98 %).



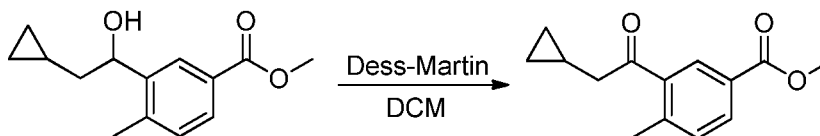
5 **Compuesto intermedio 4.2. Ácido 3-(1-hidroxibut-3-en-1-il)-4-metilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido 3-formil-4-metilbenzoico (compuesto **4.1**, 2,00 g, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se enfrió a entre -10 y 0 °C, después se añadió gota a gota bromuro de alilmagnesio (1 M en Et<sub>2</sub>O, 24,4 ml, 24,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -10-0 °C, después se inactivó cuidadosamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (80 ml) y salmuera (2 x 80 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo claro (2,4 g, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



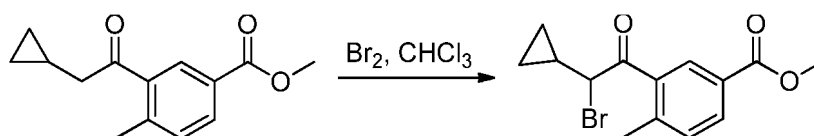
10 **Compuesto intermedio 4.3. 3-(1-Hidroxibut-3-en-1-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió una solución de ácido 3-(1-hidroxibut-3-en-1-il)-4-metilbenzoico (compuesto **4.2**, 1,4 g, 6,79 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). Se añadieron bicarbonato sódico (1,14 g, 13,6 mmol) y yoduro de metilo (0,847 ml, 13,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a 25 °C. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (800 mg, 53 %).



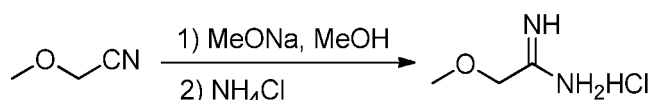
20 **Compuesto intermedio 4.4. 3-(2-Ciclopropil-1-hidroxietil)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(1-hidroxibut-3-en-1-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **4.3**, 50 mg, 0,23 mmol). Se añadió dietilcinc (1 M en tolueno) (3,45 ml, 3,45 mmol) en tolueno (10 ml) y la mezcla se enfrió a 0-5 °C, después se añadió gota a gota diyodometano (924 mg, 3,45 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso 1 M (50 ml) y se diluyó con MTBE (50 ml). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (40 mg, 74 %).



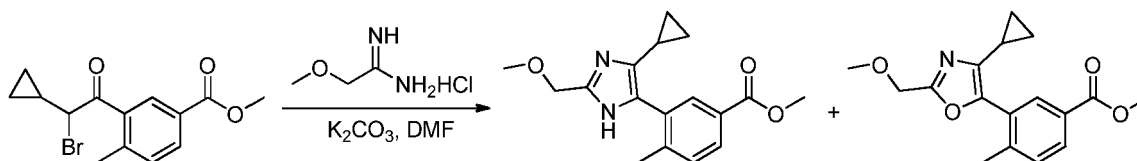
30 **Compuesto intermedio 4.5. 3-(2-Ciclopropilacetil)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(2-ciclopropil-1-hidroxietil)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **4.4**, 200 mg, 0,85 mmol) en diclorometano (30 ml). Esto se siguió de la adición en porciones de peryodinato de Dess-Martin (721 mg, 1,70 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (150 mg, 75 %).



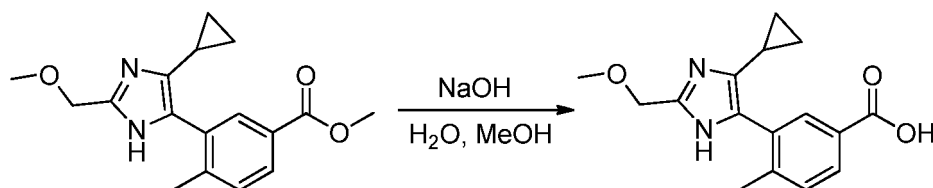
5 **Compuesto intermedio 4.6. 3-(2-Bromo-2-ciclopropilacetil)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(2-ciclopropilacetil)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **4.5**, 150 mg, 0,65 mmol) en cloroformo (15 ml). Se añadió gota a gota bromo (40  $\mu$ l, 0,78 mmol) en cloroformo (2 ml) a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (200 mg, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



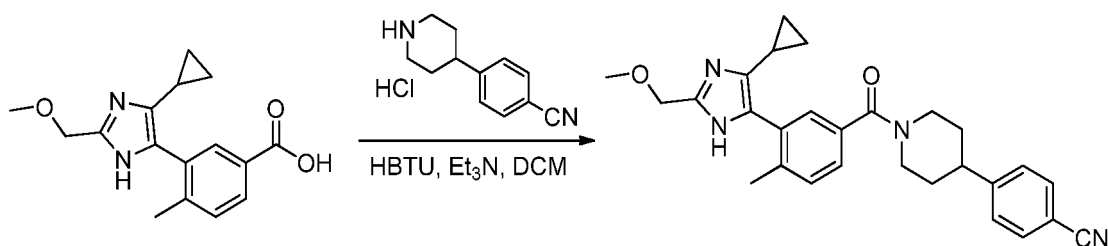
10 **Compuesto intermedio 4.7. Clorhidrato de 2-metoxiacetimidamida.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 2-metoxiacetonitrilo (6,00 g, 84,4 mmol) en metanol (60 ml). Se añadió metóxido sódico (860 mg, 15,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. Después, se añadió cloruro de amonio (4,52 g, 84,5 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). El material acuoso se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5 g, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



20 **Compuesto intermedio 4.8 y compuesto intermedio 4.9. 3-(4-Ciclopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo y 3-(4-ciclopropil-2-(metoximetil)oxazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 3-(2-bromo-2-ciclopropilacetil)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **4.6**, 150 mg, 0,48 mmol), clorhidrato de 2-metoxiacetimidamida (compuesto **4.7**, 90 mg, 0,72 mmol), carbonato potásico (200 mg, 1,44 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (15 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h, después se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera (3 x 30 ml) y agua (3 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyente para producir 3-(4-ciclopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **4.8**) (30 mg, 21 %) y 3-(4-ciclopropil-2-(metoximetil)oxazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **4.9**) (60 mg, 41 %), ambos en forma de aceites de color amarillo.

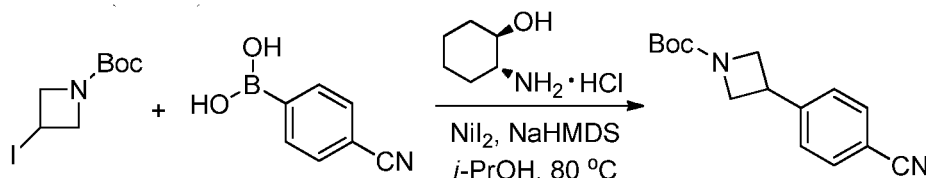


30 **Compuesto intermedio 4.10. Ácido 3-(4-ciclopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo, se puso una solución de 3-(4-ciclopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **4.8**, 35 mg, 0,12 mmol) en metanol (5 ml), se añadió una solución de hidróxido sódico (9,6 mg, 0,24 mmol) en agua (0,3 ml) a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (5 ml). Se añadió cuidadosamente HCl acuoso (6 M) para ajustar el pH a 1-2 y la mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (30 mg, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



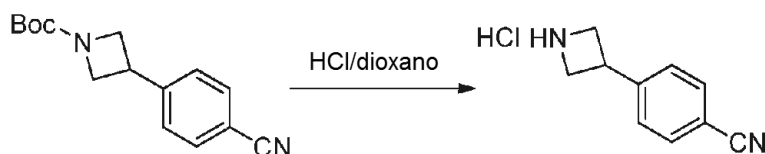
**Compuesto 4. 4-(1-(3-(4-Ciclopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)piperidin-4-il)benzonitrilo.**

En un matraz de fondo redondo, se puso una solución de ácido 3-(4-ciclopropil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **4.10**, 30 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añadieron HBTU (76 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**, 35 mg, 0,15 mmol, 1,50 equiv.) y trietilamina (28  $\mu$ l, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 0,05 % de TFA y  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25,0 % de  $\text{CH}_3\text{CN}$  hasta 38,0 % en 7 min, hasta 100,0 % en 3 min, abajo a 25,0 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,9 mg, 12 %).  $m/z$  (EN+) 455 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,69 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 3H), ~4,9-4,75 (m, 1H parcialmente oscurecido por pico de agua), 4,72 (s, 2H), 3,99-3,85 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), ~3,3 (m, 1H solapado con pico de disolvente de metanol), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,08-1,93 (m, 1H), 1,93-1,65 (m, 4H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,74-0,68 (m, 2H).

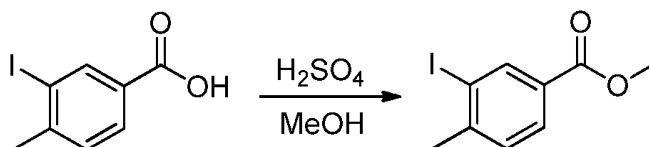


**Compuesto intermedio 5.1. 3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo.**

Un procedimiento modificado al descrito en *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3259 se realizó como se indica a continuación. En un vial de 20 ml se añadió ácido (4-cianofenil)borónico (1,01 g, 6,87 mmol), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (32 mg, 0,21 mmol), yoduro de níquel (II) (66 mg, 0,21 mmol) y sodio hexametildisilazano (1,29 g, 7,06 mmol). El sistema se purgó con nitrógeno y se cargó con alcohol isopropílico (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se sometió a ultrasonidos durante 1 min. Mientras se agitaba, se añadió 3-yodoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,53 mmol) y la jeringa se enjuagó con alcohol isopropílico (2 x 500  $\mu$ l). La suspensión se agitó a 80 °C durante 1 hora, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos a acetato de etilo al 25 %) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se solidificó después de un periodo de reposo (0,832 g, 46 %).  $m/z$  (EN+) 203 (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,65 (d con str. fina,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d con str. fina,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 4,37 (t app,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,81-7,73 (m, 1H).

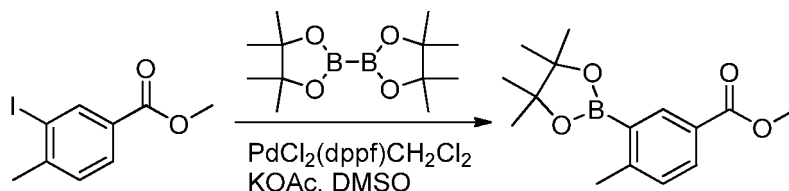


**Compuesto intermedio 5.2. Clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo.** Se añadió 3-(4-cianofenil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **5.1**, 100 mg, 0,387 mmol) a un vial de 4 ml. Se añadió HCl en dioxano (4 M, 500  $\mu$ l, 2 mmol) y la mezcla no cerrada herméticamente se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se concentró a presión reducida. Esto se repitió con DCM dos veces para eliminar cualquier exceso de HCl para producir el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (80 mg, por encima del teórico).  $m/z$  (EN+) 159 (M+H)<sup>+</sup>.

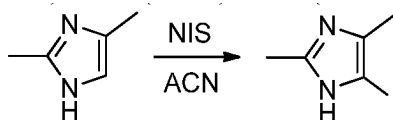


**Compuesto intermedio 5.3. 3-Yodo-4-metilbenzoato de metilo.** A una solución de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico

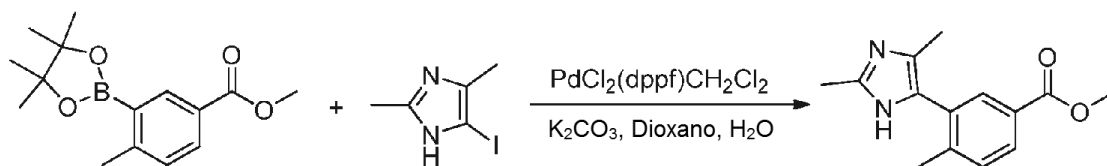
(28,0 g, 0,107 mol) en MeOH (300 ml) a 0 °C se añadió cuidadosamente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (30 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche, después se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se vertió cuidadosamente en hielo-agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (29,0 g, 98 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,9 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).



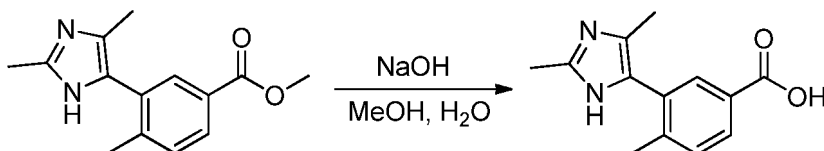
**Compuesto intermedio 5.4. 4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo.** Una mezcla de 3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.3**, 5,00 g, 18,1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,20 g, 20,5 mmol), KOAc (5,33 g, 54,3 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,74 g, 0,91 mmol) en DMSO (50 ml) se desgasificó con argón. Después, la mezcla se calentó a 80 °C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla se dejó enfriar, después se repartió entre EtOAc (400 ml) y agua (80 ml). La fase orgánica se lavó con agua (80 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (80 ml) y salmuera (80 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 20:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (3,56 g, 71 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).



**Compuesto intermedio 5.5. 5-Yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol.** Se añadió en porciones NIS (14,0 g, 62,4 mmol) a una solución de 2,4-dimetil-1H-imidazol (5,00 g, 52,0 mmol) en acetonitrilo (100 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (80 ml). La capa orgánica se lavó con tiosulfato sódico saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 1:1 a MeOH al 10 % en EtOAc) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (8,56 g, 74 %). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 223(M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,69 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).



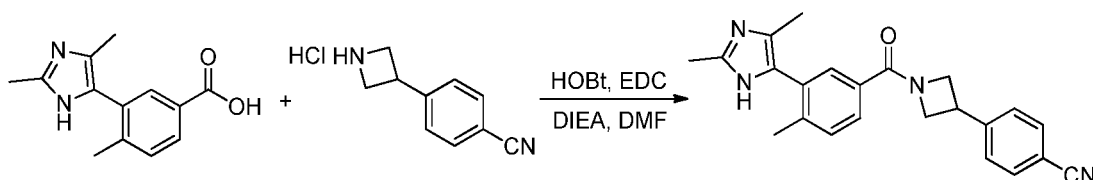
**Compuesto intermedio 5.6. 3-(2,4-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** Se añadieron 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**, 3,56 g, 12,9 mmol), 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**, 3,43 g, 15,4 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,33 g, 38,6 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,05 g, 1,29 mmol) en un matraz de fondo redondo. El matraz se purgó con argón, después se añadieron dioxano (70 ml) y agua (20 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió, después se añadieron más K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 25 ml, 25,0 mmol) y catalizador PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 g, 1,2 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 10 horas más, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 3-4 con HCl acuoso (2 M). La mezcla ácida se lavó con EtOAc (150 ml) y después el material acuoso se ajustó a pH 10-11 con hidróxido sódico acuoso (2 M) y se extrajo con EtOAc (5 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM a MeOH al 5 % en DCM) para producir el compuesto del título en forma de un aceite espeso de color pardo (2,42 g, 77 %). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 245(M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89-7,87 (m, 2H), 7,31 (d con str fino, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).



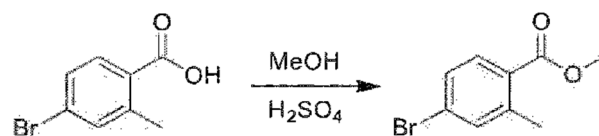
40



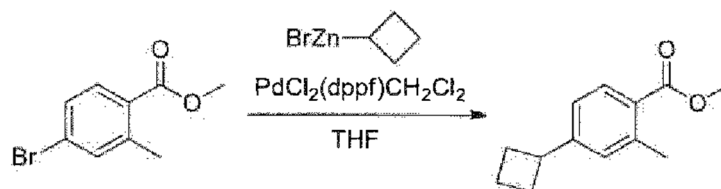
**Compuesto intermedio 5.7. Clorhidrato del ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.** A una solución de 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**, 0,66 g, 2,7 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH acuoso (2 M, 4,8 ml, 9,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El residuo acuoso se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 3-4 con HCl acuoso (1 M). La mezcla se concentró a sequedad y se añadió metanol al 5 % en DCM (20 ml) al residuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y los sólidos (sales inorgánicas) se filtraron de la solución. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (0,484 g, 67 %).  $m/z$  (EN+) 231(M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,22 (s a, 1H), 14,16 (s a, 1H), 13,11 (s a, 1H), 7,97 (dd,  $J$  = 8,0 Hz, 1,8Hz, 1H), 7,85 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).



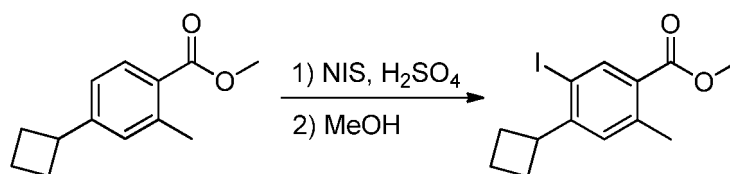
**Compuesto 5. 4-(1-(3-(2,4-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidin-3-il)benzonitrilo.** A una mezcla de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**, 0,484 g, 2,10 mmol), clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**, 0,41 g, 2,10 mmol), HOBT (0,085 g, 7,40 mmol) y EDCI (0,603 g, 3,15 mmol) en DMF (8 ml) se añadió DIEA (1,09 ml, 6,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 30 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc (2 x 50 ml). Todos los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc a MeOH al 5 % en EtOAc) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,35 g, 45 %).  $m/z$  (EN+) 371 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d con str. fina,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,44 (d con str. fina,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 7,30 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 4,77-4,56 (m, 2H), 4,35-4,18 (m, 2H), 3,97-3,87 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).



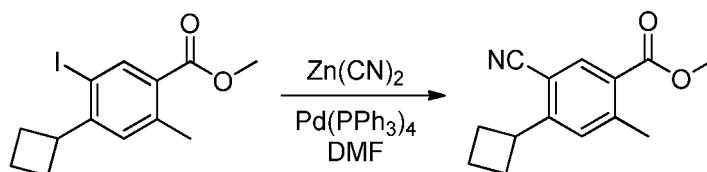
**Compuesto intermedio 6.1. 4-Bromo-2-metilbenzoato de metilo.** A una solución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (5,11 g, 23,8 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (25 ml) se añadió gota a gota ácido sulfúrico (2,0 ml) durante aproximadamente 3 minutos (ligeramente exotérmica). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) (nota - desprendimiento de gas significativo) y se extrajo con diclorometano (200 ml x 1 después 50 ml x 1). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla de salmuera/NaHCO<sub>3</sub> saturado (9:1)(50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,28 g, 97 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 7,42 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).



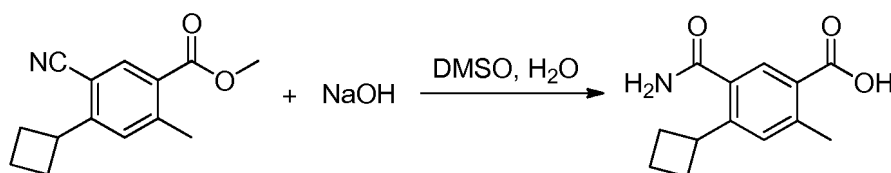
**Compuesto intermedio 6.2. 4-Ciclobutil-2-metilbenzoato de metilo.** Se añadió bromuro de ciclobutilcinc (II) (50 ml, 0,5 M en THF, 25,0 mmol) a una mezcla de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **6.1**, 5,2 g, 22,7 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,85 g, 2,27 mmol). La mezcla se desgasificó y el matraz se cargó con argón a través de un globo. La mezcla se calentó a 65 °C en una atmósfera de argón durante 24 horas, después se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con agua (10 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos: EtOAc 30:1 a 20:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente (4,1 g, 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,59-3,48 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,22-1,96 (m, 3H), 1,86-1,84 (m, 1H).



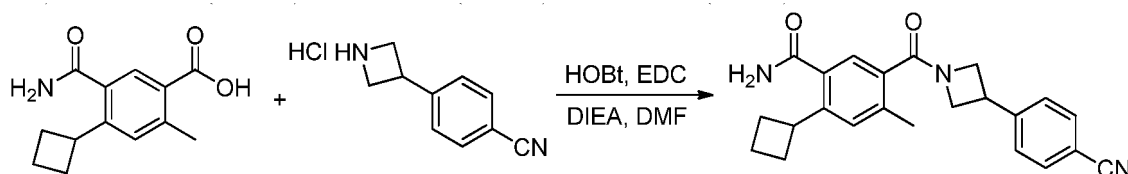
**Compuesto intermedio 6.3. 4-Ciclobutil-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo.** Se añadió en porciones N-yodosuccinimida (3,52 g, 15,6 mmol) a una solución de 4-ciclobutil-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **6.2**, 3,2 g, 15,6 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (25 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a TA durante 2 horas, tras lo cual la mezcla se volvió muy espesa. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió lenta y cuidadosamente MeOH (30 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después NaHCO<sub>3</sub> acuoso 1 M (nota-desprendimiento de gas significativo), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos: EtOAc 30:1 a 20:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (4,17 g, 81 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67 - 3,54 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,51 - 2,40 (m, 2H), 2,14 - 1,97 (m, 3H), 1,82-1,79 (m, 1H).



**Compuesto intermedio 6.4. 5-Ciano-4-ciclobutil-2-metilbenzoato de metilo.** Una mezcla de 4-ciclobutil-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **6.3**, 4,17 g, 12,6 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (2,96 g, 25,2 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,73 g, 0,63 mmol) en DMF (30 ml) se desgasificó y el matraz se cargó con argón. La mezcla se calentó a 100 °C en una atmósfera de argón durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con FeSO<sub>4</sub> ac. saturado (20 ml) y se diluyó con EtOAc (200 ml). El sólido de color verdoso se retiró por filtración a través de Celite® y el filtrado se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 30:1 a 20:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,55 g, 88 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86-3,82 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,27 - 2,04 (m, 3H), 1,89-1,87 (m, 1H).

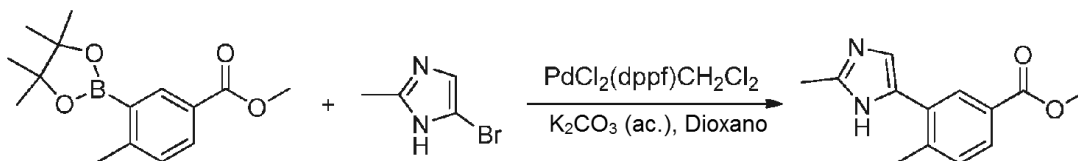


**Compuesto intermedio 6.5. Ácido 5-carbamoil-4-ciclobutil-2-metilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 1 l se añadió 5-ciano-4-ciclobutil-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **6.4**, 12,00 g, 52,3 mmol) y se disolvió en DMSO (100 ml). Con agitación, se añadió cuidadosamente hidróxido sódico acuoso (1 M, 260 ml, 260 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. La mezcla se agitó a 95 °C durante 13 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se lavó con éter dietílico (100 ml) y la fase acuosa básica se acidificó a pH ~2 mediante adición lenta de HCl acuoso (1 M), seguido de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso (1 M). Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con agua (2 x 100 ml), después se secaron a masa constante para producir el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (11,68 g, 96 %). m/z (EN-) 232 (M-H)<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,75 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,90 (p app, J = 9,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H).

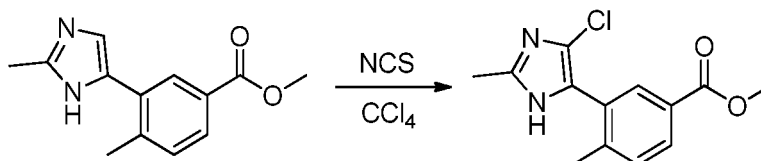


**Compuesto de referencia 6. 5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-ciclobutil-4-metilbenzamida.** En un vial de 4 ml se añadió clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**, 27 mg, ~90 % puro, 0,13 mmol), HOBt (H<sub>2</sub>O al 20 % en peso)(22 mg, 0,13 mmol), EDC (27 mg, 0,14 mmol). Se añadió una solución de ácido 5-carbamoil-4-ciclobutil-2-metilbenzoico (compuesto **6.5**, 28 mg, 0,12 mmol) en DMF (500 µl), seguido de DIEA (83 µl, 0,48 mmol).

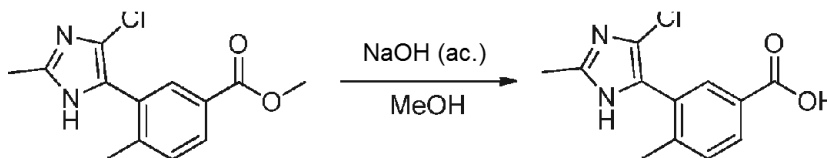
La mezcla se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron más cantidades de amina (3 mg, ~0,015 mmol) y EDC (5 mg, ~0,026 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas más. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se lavó con salmuera (8 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera (7 ml cada uno). El producto comenzó a precipitar de la solución después del lavado final con salmuera, por lo que los extractos orgánicos se diluyeron con DCM (3 ml) y MeOH (~200 µl). Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se trituró con Et<sub>2</sub>O (1,5 ml), se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O (0,5 ml) para producir el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (41,4 mg, 92 %). *m/z* (EN+) 374 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,67 (d con str. fina, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d con str. fina, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,79 (s a, 1H), 5,70 (s a, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,19-1,96 (m, 3H), 1,88-1,77 (m, 1H).



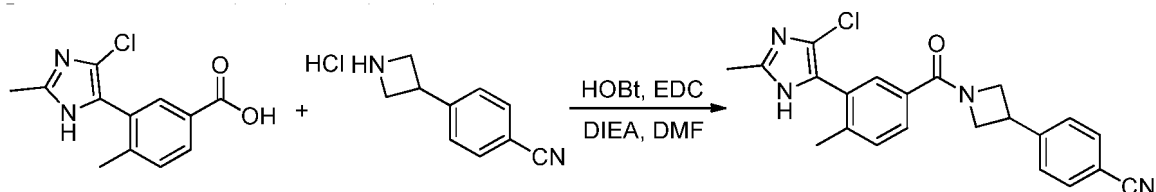
**Compuesto intermedio 7.1. 4-Metil-3-(2-metil-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo.** A una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**, 600 mg, 2,17 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió 2-metil-4-bromoimidazol (419 mg, 2,6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (180 mg, 0,22 mmol). La mezcla se desgasificó con argón y se agitó durante 10 minutos, después se añadió carbonato potásico acuoso (1 M, 10 ml, 10 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 % en EtOAc) para producir el compuesto del título en forma de una espuma (324 mg, 65 %). *m/z* (EN+) 231 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (s a, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).



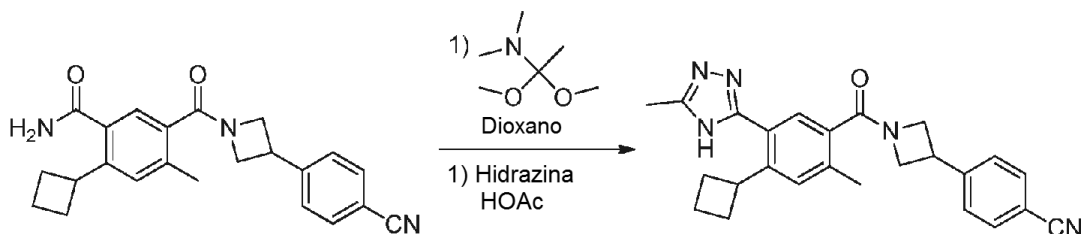
**Compuesto intermedio 7.2. 3-(5-Cloro-2-metil-1H-imidazol-4-il)-4-metilbenzoato de metilo.** A una solución de 4-metil-3-(2-metil-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo (compuesto **7.1**, 317 mg, 1,38 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) se añadió NCS (184 mg, 1,38 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para producir el compuesto del título en forma de un sólido (300 mg, 82 %). *m/z* (EN+) 265 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,55 (s a, 1H), 8,01 - 7,87 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).



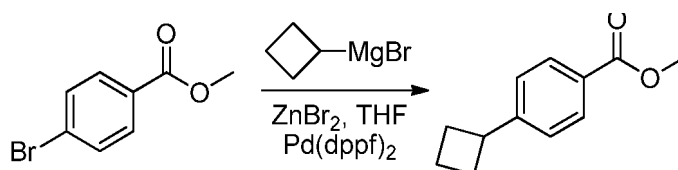
**Compuesto intermedio 7.3. Ácido 3-(5-cloro-2-metil-1H-imidazol-4-il)-4-metilbenzoico.** Una mezcla de 3-(5-cloro-2-metil-1H-imidazol-4-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **7.2**, 10 mg, 0,038 mmol) en metanol (2 ml) y NaOH acuoso (2 M, 0,2 ml, 0,4 mmol) se agitó a 50 °C durante 16 h. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y se añadió HCl acuoso (2 M) al residuo hasta que se alcanzó un pH ~3-4. Los disolventes se retiraron a presión reducida para producir un sólido de color blanco que era una mezcla del compuesto del título y sales y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (EN-) 249 (M-H)<sup>-</sup>.



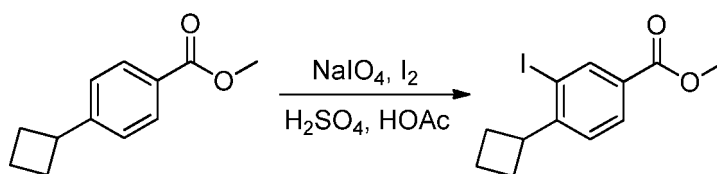
5 **Compuesto 7. 4-(1-(3-(4-Cloro-2-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoyl)azetidin-3-il)benzotrile.** Una mezcla de ácido 3-(5-cloro-2-metil-1H-imidazol-4-il)-4-metilbenzoico (compuesto 7.3, ~0,038 mmol), clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzotrile (compuesto 5.2, 8,6 mg, 0,044 mmol), EDCI (12 mg, 0,063 mmol), HOBT (8 mg, 0,044 mmol) y DIEA (28  $\mu$ l, 0,16 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera (cuanta), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa de gel de sílice (MeOH al 8 % en DCM) para producir el compuesto del título en forma de una espuma (2,8 mg, 19 % en 2 etapas). *m/z* (EN+) 391 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,62 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,80-4,58 (m, 2H), 4,41 - 4,19 (m, 2H), 4,03-3,92 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).



15 **Compuesto 8. 4-(1-(4-Ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoyl)azetidin-3-il)benzotrile.** En un vial de 4 ml se añadió 5-(3-(4-cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2-ciclobutil-4-metilbenzamida (compuesto 6, 39 mg, 0,104 mmol), dioxano (200  $\mu$ l) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetiletanamina (76  $\mu$ l, 0,52 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron ácido acético (42  $\mu$ l, 0,73 mmol) e hidrato de hidrazina (30  $\mu$ l, 0,62 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso (1 M, 5 ml), después NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (DCM/MeOH al 8 %) para producir el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (18,7 mg, 43 %). *m/z* (EN+) 412 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,65 (d con str. fina, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d con str. fina, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,61 (t app, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,39 (t app, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 2H), 2,11-1,88 (m, 3H), 1,82-1,71 (m, 1H).

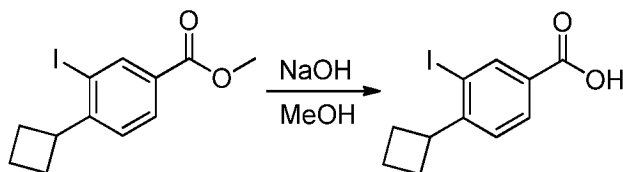


25 **Compuesto intermedio 9.1. 4-Ciclobutilbenzoato de metilo.** A una mezcla agitada de ZnBr<sub>2</sub> (83,0 g, 369 mmol) en THF (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromo(ciclobutil)magnesio (242 ml, 363 mmol, 1,5 M en THF) durante 20 min. La mezcla resultante se enfrió a -40 °C y se añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,00 g, 2,73 mmol) y 4-bromobenzoato de metilo (20,0 g, 93,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a -40 °C durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno y después se inactivó cuidadosamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (500 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (18,0 g, en bruto).

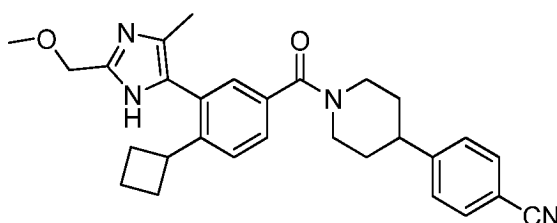


35 **Compuesto intermedio 9.2. 4-Ciclobutil-3-yodobenzoato de metilo.** A una solución de 4-ciclobutilbenzoato de metilo (compuesto 9.1, 2,00 g, 10,5 mmol) en ácido acético (30 ml) se añadió cuidadosamente perodato sódico

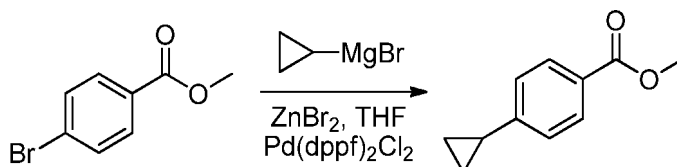
(1,00 g, 4,68 mmol), yodo (3,00 g, 11,8 mmol) y ácido sulfúrico (0,15 g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó después cuidadosamente con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,50 g, 45 %).



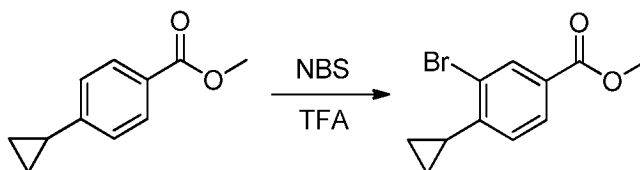
**Compuesto intermedio 9.3. Ácido 4-ciclobutil-3-yodobenzoico.** Una solución de 4-ciclobutil-3-yodobenzoato de metilo (compuesto **9.2**, 11,0 g, 34,8 mmol) e hidróxido sódico (4,00 g, 100 mmol) en metanol (100 ml) y agua (50 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente volátil se retiró a presión reducida. El material acuoso residual se lavó con acetato de etilo (20 ml). Después, el pH de la fase acuosa se ajustó a 3-4 con cloruro de hidrógeno acuoso (6 M). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,60 g, 82 %).



**Compuesto 9. 4-(1-(4-Ciclobutil-3-(2-(metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1**, excepto porque se usó ácido 4-ciclobutil-3-yodobenzoico (compuesto **9.3**) en lugar de ácido 5-yodo-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **1.3**) y se usó clorhidrato de 2-metoxiacetimidamida (compuesto **4.7**) en lugar de clorhidrato de acetimidamida. *m/z* (EN+) 469 (M+H)<sup>+</sup>.

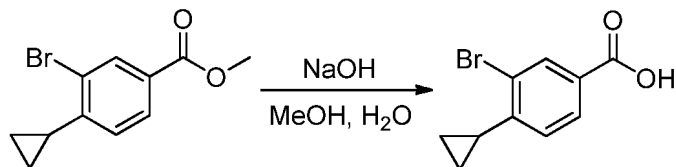


**Compuesto intermedio 10.1. 4-Ciclopropilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1 l, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una mezcla de solución de ZnBr<sub>2</sub> (41,5 g, 184 mmol) y tetrahidrofurano (500 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (2 M en THF)(92 ml, 184 mmol) con agitación durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió a -40 °C y se añadió en porciones Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,00 g, 4,1 mmol) durante 1 min. Se añadió gota a gota 4-bromobenzoato de metilo (10,0 g, 46,50 mmol) en THF (50 ml) durante 30 min a -40 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso (sat., 500 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 300 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo como eluyente para producir 8,87 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

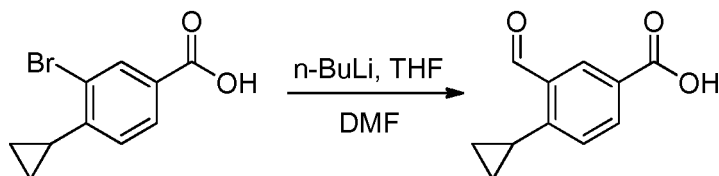


**Compuesto intermedio 10.2. 3-Bromo-4-ciclopropilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una mezcla de 4-ciclopropilbenzoato de metilo (compuesto **10.1**, 500 mg, 2,84 mmol), *N*-bromosuccinimida (500 mg, 2,81 mmol) y ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla se agitó durante una noche a 50 °C, después se enfrió y se inactivó cuidadosamente con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo como

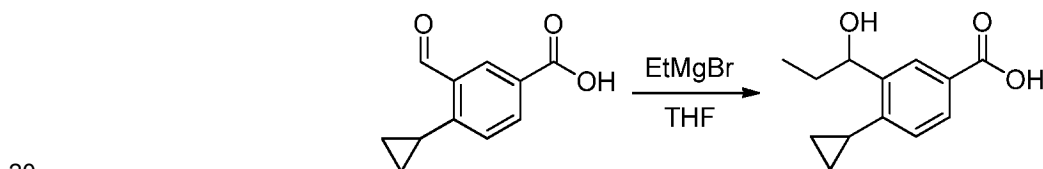
eluyente para producir 0,5 g (69 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



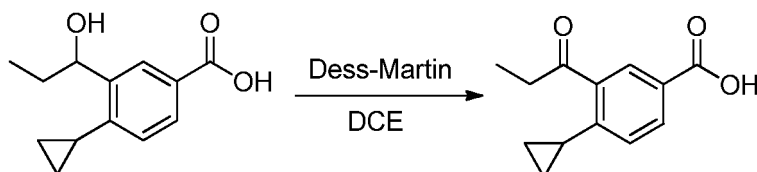
5 **Compuesto intermedio 10.3. Ácido 3-bromo-4-ciclopropilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-bromo-4-ciclopropilbenzoato de metilo (compuesto **10.2**, 500 mg, 1,96 mmol) en metanol (10 ml) y una solución de hidróxido sódico (500 mg, 12,5 mmol) en agua (5 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 50 °C, después los volátiles se retiraron a presión reducida. El pH de la solución residual se ajustó a 6-7 con HCl acuoso (6 M). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración para producir 0,3 g (63 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



10 **Compuesto intermedio 10.4. Ácido 4-ciclopropil-3-formilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido 3-bromo-4-ciclopropilbenzoico (compuesto **10.3**, 500 mg, 2,07 mmol) en tetrahidrofurano/Et<sub>2</sub>O (1:1,20 ml). La solución se enfrió a -78 °C, después se añadió gota a gota con agitación n-BuLi (2,5 M en THF) (1,8 ml, 4,5 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min más a -78 °C, después se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (0,49 ml, 6,3 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h a -78 °C, después se inactivó con agua (100 ml). El pH de la solución se ajustó a 3-4 con HCl acuoso (6 M), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyente para producir 0,3 g (76 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

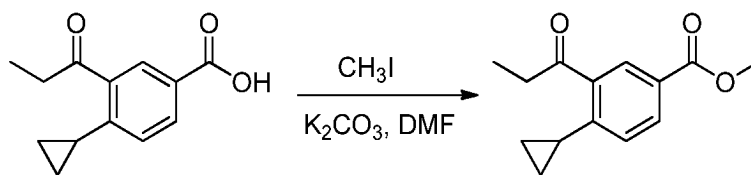


20 **Compuesto intermedio 10.5. Ácido 4-ciclopropil-3-(1-hidroxipropil)benzoico.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno y que contenía THF (60 ml), se puso una solución de bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico) (24,6 ml, 73,8 mmol). Se añadió gota a gota una solución de ácido 4-ciclopropil-3-formilbenzoico (compuesto **10.4**, 3,5 g, 18,4 mmol) en THF (40 ml) a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, después se inactivó cuidadosamente con agua/hielo (50 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso (sat., 2 x 100 ml) y las capas acuosas se combinaron. El pH de la fase acuosa se ajustó a 3-4 con cloruro de hidrógeno acuoso (2 M) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo:PE (1:10-2:1) como eluyente para producir 3,4 g (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

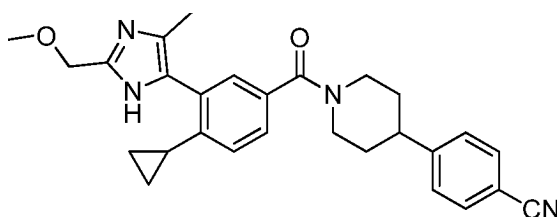


35 **Compuesto intermedio 10.6. Ácido 4-ciclopropil-3-propionilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una mezcla de ácido 4-ciclopropil-3-(1-hidroxipropil)benzoico (compuesto **10.5**, 3,4 g, 15,44 mmol) en 1,2-dicloroetano (300 ml) y peryodinato de Dess-Martin (7,2 g, 16,9 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y después los sólidos se retiraron con filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se

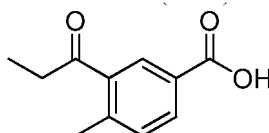
purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo:PE (1:9) a metanol/acetato de etilo (20:1) como eluyente para producir 2,3 g, 68 % del compuesto del título, en forma de un sólido de color amarillo claro.



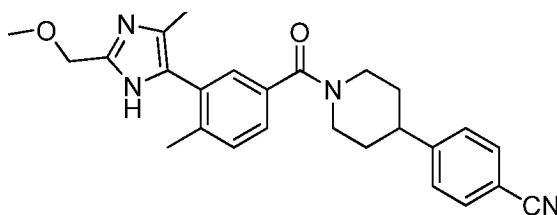
5 **Compuesto intermedio 10.7. 4-Ciclopropil-3-propionilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de ácido 4-ciclopropil-3-propionilbenzoico (compuesto **10.6**, 500 mg, 2,29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y carbonato potásico (633 mg, 4,55 mmol). La mezcla se enfrió a 0-5 °C, después se añadió gota a gota yodometano (157 µl, 2,52 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 5-10 °C, después se inactivó con agua/hielo (80 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), carbonato sódico (sat., 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 400 mg (75 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro.



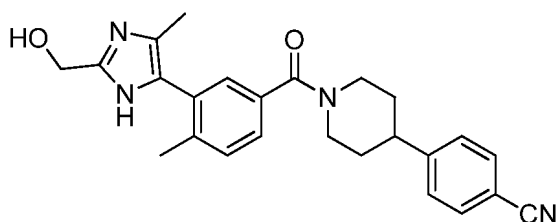
15 **Compuesto 10. 4-(1-(4-Ciclopropil-3-(2-(metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1**, excepto porque se usó 4-ciclopropil-3-propionilbenzoato de metilo (compuesto **10.7**) en lugar de 2,4-dimetil-5-propionilbenzoato de metilo (compuesto **1.5**) y se usó clorhidrato de 2-metoxiacetimidamida (compuesto **4.7**) en lugar de clorhidrato de acetimidamida. *m/z* (EN+) 455 (M+H)<sup>+</sup>.



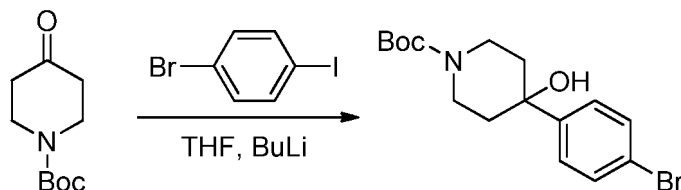
20 **Compuesto intermedio 11.1. Ácido 4-metil-3-propionilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **10.6**, excepto porque se usó ácido 3-bromo-4-metilbenzoico en lugar de ácido 3-bromo-4-ciclopropilbenzoico (compuesto **10.3**).



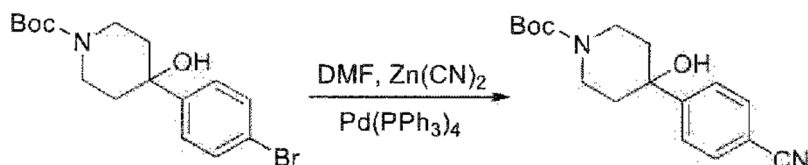
25 **Compuesto 11. 4-(1-(3-(2-(Metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1**, excepto porque se usó ácido 4-metil-3-propionilbenzoico (compuesto **11.1**) en lugar de ácido 2,4-dimetil-5-propionilbenzoico (compuesto **1.4**) y se usó clorhidrato de 2-metoxiacetimidamida (compuesto **4.7**) en lugar de clorhidrato de acetimidamida. *m/z* (EN+) 429 (M+H)<sup>+</sup>.



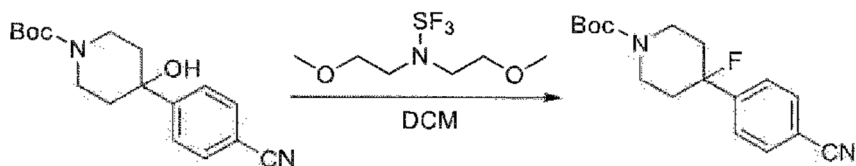
**Compuesto 12.** 4-(1-(3-(2-(Hidroxiometil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)l)piperidin-4-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto 3, excepto porque se usó 4-(1-(3-(2-(metoximetil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)l)piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto 11) en lugar de 4-(1-(5-(2-(metoximetil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)l)piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto 2). *m/z* (EN+) 415 (M+H)<sup>+</sup>.



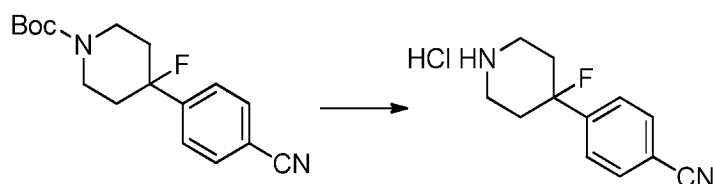
**Compuesto intermedio 13.1.** 4-(4-Bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 1-bromo-4-yodobenceno (93,7 g, 331 mmol) en tetrahidrofurano (800 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadió gota a gota una solución de butillitio (150 ml, 2,43 M en THF) durante 30 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a -78 °C. Después, se añadió gota a gota con agitación una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 g, 301 mmol) en tetrahidrofurano (800 ml) a -78 °C durante 30 min. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C, después la reacción se interrumpió cuidadosamente con agua (350 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:200-1:10) como eluyente para producir 91 g (85 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



**Compuesto intermedio 13.2.** 4-(4-Cianofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 13.1, 36 g, 101 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,7 g, 10,1 mmol) y Zn(CN)<sub>2</sub> (17,9 g, 152,4 mmol) en DMF (400 ml) en una atmósfera de nitrógeno se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después la reacción se interrumpió mediante la adición de 600 ml de FeSO<sub>4</sub> (ac., sat.) y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se agitó vigorosamente, después se filtró a través de Celite® y se lavó con FeSO<sub>4</sub> 1 M, agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato potásico (ac., sat., 200 ml), seguido de salmuera (200 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:200-1:5) como eluyente para producir 23 g (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



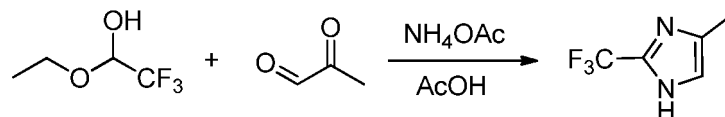
**Compuesto intermedio 13.3.** 4-(4-Cianofenil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada del compuesto 13.2 (5,00 g, 16,5 mmol) en diclorometano (250 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota Deoxo-Fluor® (4,4 g, 19,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó *cuidadosamente* mediante la adición de bicarbonato sódico (ac., sat., 50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30) como eluyente para producir 2,5 g (35 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



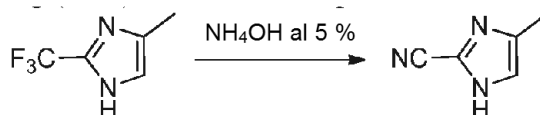
**Compuesto intermedio 13.4.** Clorhidrato de 4-(4-fluoropiperidin-4-il)benzonitrilo. El compuesto del título se



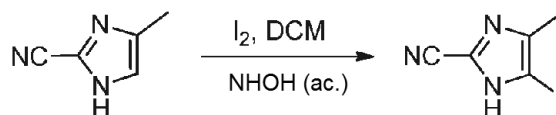
preparó usando manipulaciones químicas convencionales y un procedimiento similar al usado para la preparación del compuesto **1.2**, excepto porque se usó el compuesto **13.3** en lugar del compuesto **1.1**.  $m/z$  (EN+) 205 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,83 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 2H), 7,68 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 2H), 3,55-3,32 (m, 4H), 2,58-2,40 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 2H).



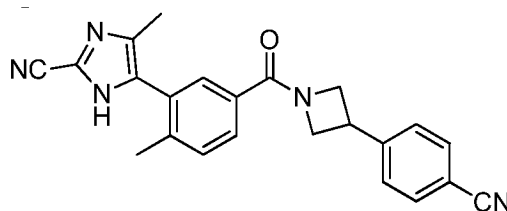
5  
**Compuesto intermedio 14.1. 4-Metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 2-oxopropanal (5 g, 27,8 mmol), ácido acético (150 ml), 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetanol (13,3 g, 83,2 mmol) y acetato amónico (17,1 g, 222 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a 110 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se inactivó con agua/hielo (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de hidrógeno acuoso (5 M, 20 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 8-9 con carbonato sódico, después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo:PE (1:5) como eluyente para producir 1,2 g, 29 % del compuesto del título, en forma de un aceite de color pardo.



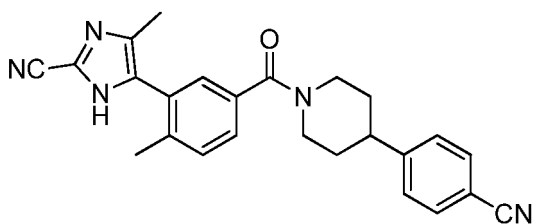
20  
**Compuesto intermedio 14.2. 4-Metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 4-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol (compuesto **14.1**, 800 mg, 5,33 mmol) e hidróxido de amonio acuoso al 5 % (50 ml). La solución resultante se agitó durante 40 h a 25-30 °C, después el pH de la solución se ajustó a 5-6 con ácido acético. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (sat., 2 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo:PE (1:20-1:10) como eluyente para producir 350 mg (61 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



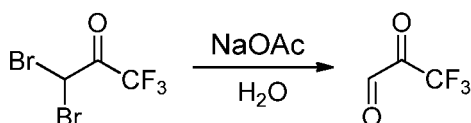
30  
**Compuesto intermedio 14.3. 5-Yodo-4-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una mezcla de 4-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo (compuesto **14.2**, 350 mg, 3,27 mmol) e hidróxido sódico acuoso (2 M, 5 ml) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de yodo (1,25 g, 4,92 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua/hielo (10 ml). La capa acuosa se lavó con DCM (10 ml) y después la capa acuosa se acidificó a pH 5-6 con ácido acético. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 500 mg (66 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.



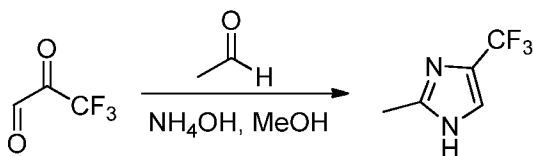
40  
**Compuesto 14. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidina-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo (compuesto **14.3**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**).  $m/z$  (EN+) 382 (M+H)<sup>+</sup>.



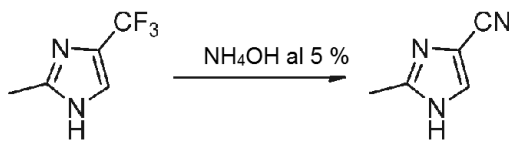
5 **Compuesto 15.** 5-(5-(4-(4-Cianofenil)piperidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo (compuesto **14.3**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 410 (M+H)<sup>+</sup>.



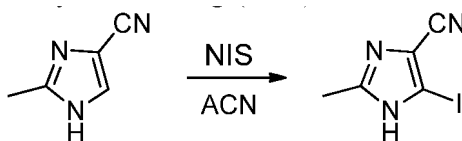
10 **Compuesto intermedio 16.1.** 3,3-Trifluoro-2-oxopropanal. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una mezcla de 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (10,37 g, 38,43 mmol) y acetato sódico (12,61 g, 153,7 mmol) en agua (50 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 100 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 1,52 g (31 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



15 **Compuesto intermedio 16.2.** 2-Metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol. En un tubo cerrado herméticamente de 10 ml, se puso una solución de acetaldehído (296 µl, 5,29 mmol), 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanal (compuesto **16.1**, 1,0 g, 7,9 mmol) e hidróxido de amonio al 25 % (0,8 ml) en metanol (5 ml). La solución se agitó durante 3 h a 0 °C, después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y después el residuo se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía para producir 430 mg (54 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



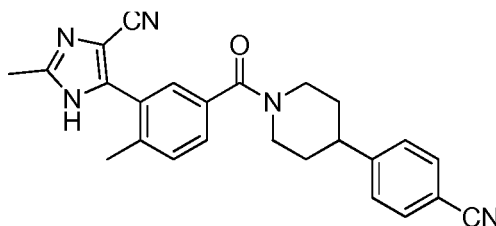
25 **Compuesto intermedio 16.3.** 2-Metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (compuesto **16.2**, 300 mg, 2,00 mmol) en hidróxido de amonio al 5 % (35 ml). La solución resultante se agitó durante 4 días a temperatura ambiente, después el pH de la solución se ajustó a 7 con ácido acético. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 170 mg (79 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



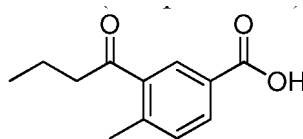
30 **Compuesto intermedio 16.4.** 5-Yodo-2-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo. En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una mezcla de 2-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo (compuesto **16.3**, 50 mg, 0,47 mmol), N-yodosuccinimida (116 mg, 0,52 mmol) en ACN (5 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para producir 60 mg (55 %) del compuesto del título en forma

35

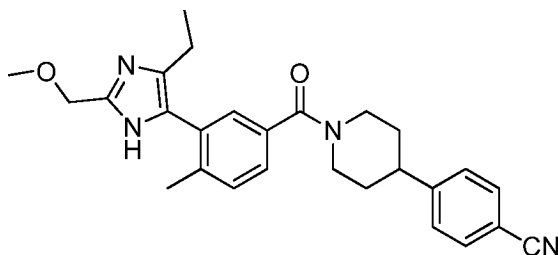
de un sólido de color amarillo claro.



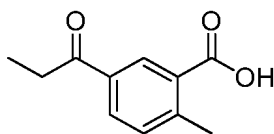
- 5 **Compuesto 16.** 5-(5-(4-(4-Cianofenil)piperidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-yodo-2-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo (compuesto **16.4**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 410 (M+H)<sup>+</sup>.



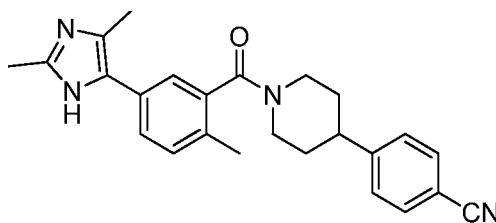
- 10 **Compuesto intermedio 17.1.** Ácido 3-butiril-4-metilbenzoico. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **10.6**, excepto porque se usó ácido 3-bromo-4-metilbenzoico en lugar de ácido 3-bromo-4-ciclopropilbenzoico (compuesto **10.3**) y se usó bromuro de propilmagnesio en lugar de bromuro de etilmagnesio.



- 15 **Compuesto 17.** 4-(1-(3-(4-etil-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1**, excepto porque se usó ácido 3-butiril-4-metilbenzoico (compuesto **17.1**) en lugar de ácido 2,4-dimetil-5-propionilbenzoico (compuesto **1.4**) y se usó clorhidrato de 2-metoxiacetimidamida (compuesto **4.7**) en lugar de clorhidrato de acetimidamida.  $m/z$  (EN+) 443 (M+H)<sup>+</sup>.

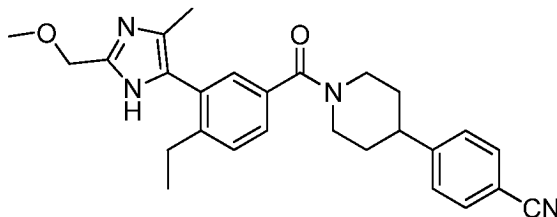


- 20 **Compuesto intermedio 18.1.** Ácido 2-metil-5-propionilbenzoico. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **10.6**, excepto porque se usó ácido 5-bromo-2-metilbenzoico en lugar de ácido 3-bromo-4-ciclopropilbenzoico (compuesto **10.3**).

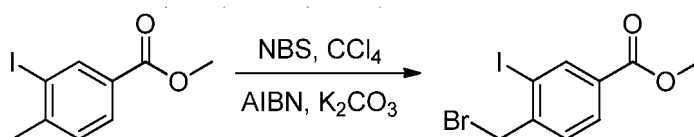


- 25 **Compuesto 18.** 4-(1-(5-(2,4-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1**, excepto porque se usó ácido 2-metil-5-propionilbenzoico (compuesto **18.1**) en lugar de

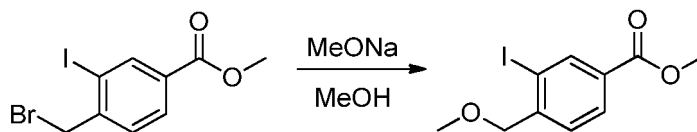
ácido 2,4-dimetil-5-propionilbenzoico (compuesto **1.4**).  $m/z$  (EN+) 399 (M+H)<sup>+</sup>.



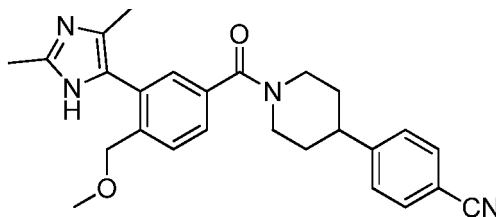
5 **Compuesto 19.** 4-(1-(4-Etil-3-(2-(metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1**, excepto porque se usó ácido 4-etilbenzoico en lugar de ácido 2,4-dimetilbenzoico y se usó clorhidrato de 2-metoxiacetimidamida (compuesto **4.7**) en lugar de clorhidrato de acetimidamida.  $m/z$  (EN+) 443 (M+H)<sup>+</sup>.



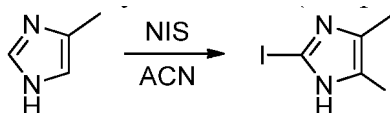
10 **Compuesto intermedio 20.1.** 4-(Bromometil)-3-yodobenzoato de metilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una mezcla de 3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.3**, 3,00 g, 10,9 mmol) en CCl<sub>4</sub> (50 ml), NBS (2,9 g, 16,3 mmol), azobisisobutironitrilo (360 mg, 2,19 mmol) y carbonato potásico (1,65 g, 11,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 70 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y la mezcla se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) como eluyente para producir 3,0 g (78 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



20 **Compuesto intermedio 20.2.** 3-Yodo-4-(metoximetil)benzoato de metilo. En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una mezcla de 4-(bromometil)-3-yodobenzoato de metilo (compuesto **20.1**, 3,0 g, 8,5 mmol) y metóxido sódico (1,8 g, 33 mmol) en metanol (100 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para producir 2,0 g (77 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

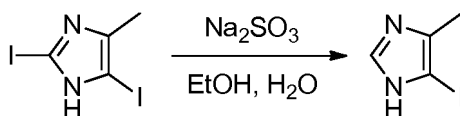


25 **Compuesto 20.** 4-(1-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-(metoximetil)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 3-yodo-4-(metoximetil)benzoato de metilo (compuesto **20.2**) en lugar de 3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.3**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 429 (M+H)<sup>+</sup>.

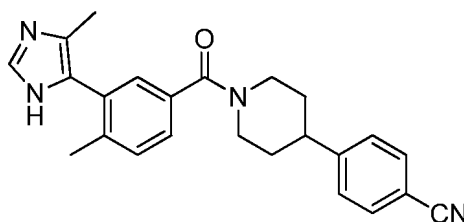


30 **Compuesto intermedio 21.1.** 2,5-Diyodo-4-metil-1H-imidazol. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del

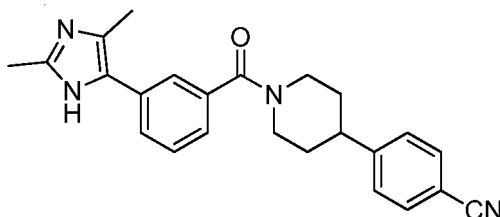
compuesto **5.5**, excepto porque se usó 4-metil-1*H*-imidazol (2,0 g, 24,4 mmol) en lugar de 2,4-dimetil-1*H*-imidazol y se usaron 2 equivalentes de NIS para producir 4,0 g (49 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



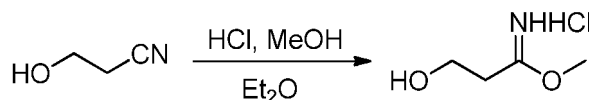
5 **Compuesto intermedio 21.2. 5-Yodo-4-metil-1*H*-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso 2,5-diiodo-4-metil-1*H*-imidazol (compuesto **21.1**, 1,0 g, 3,0 mmol),  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (3,0 g, 25,4 mmol) y etanol/agua (20/40 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a reflujo, después se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 0,60 g (96 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



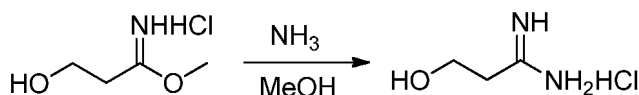
10 **Compuesto 21. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-1*H*-imidazol-5-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-1*H*-imidazol (compuesto **21.2**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1*H*-imidazol (compuesto **5.5**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 385 (M+H)<sup>+</sup>.



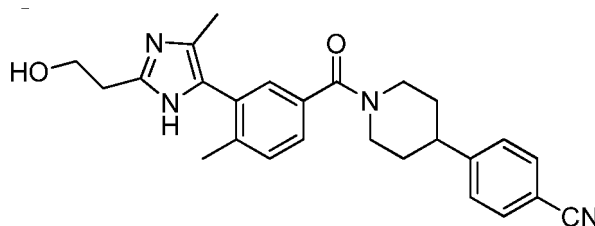
15 **Compuesto 22. 4-(1-(3-(2,4-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1**, excepto porque se usó ácido 3-yodobenzoico en lugar de ácido 5-yodo-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **1.3**).  $m/z$  (EN+) 385 (M+H)<sup>+</sup>.



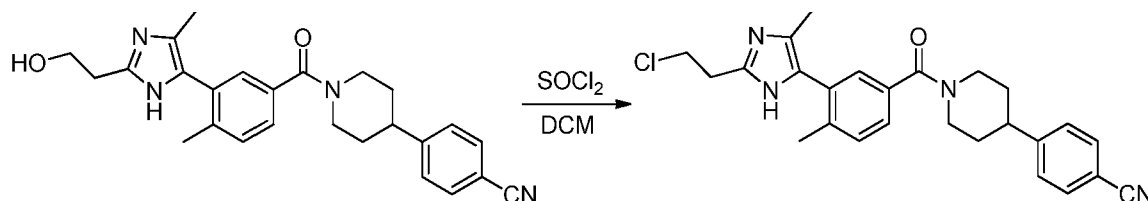
20 **Compuesto intermedio 23.1. Clorhidrato de 3-hidroxiopropanimidato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml, se puso una solución de 3-hidroxiopropanonitrilo (2,00 g, 28,1 mmol) en éter (10 ml) y metanol (5 ml). Se introdujo gas de HCl mediante burbujeo a través de la solución. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después la mezcla resultante se concentró cuidadosamente a presión reducida. El residuo se lavó con éter (2 x 20 ml) y los sólidos se recogieron por filtración para producir 1,3 g (33 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



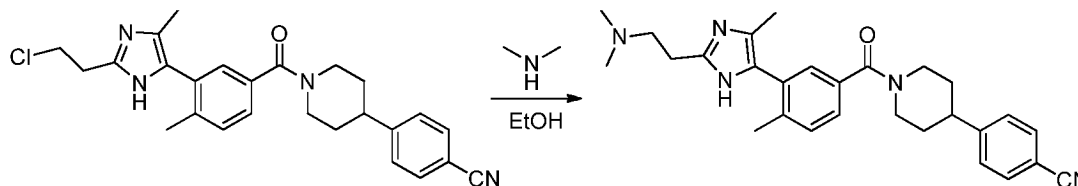
25 **Compuesto intermedio 23.2. Clorhidrato de 3-hidroxiopropanimidamida.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml, se puso una solución de clorhidrato de 3-hidroxiopropanocarboximidato de metilo (compuesto **23.1**, 2,00 g, 14,3 mmol) en metanol (5 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se introdujo amoníaco (gas) durante 20 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo (2 x 20 ml) y  $\text{EtOAc}$  (2 x 20 ml) y los sólidos se recogieron por filtración para producir 1,6 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



5 **Compuesto 23.** 4-(1-(3-(2-(2-Hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto 1, excepto porque se usó ácido 4-metil-3-propionilbenzoico (compuesto 11.1) en lugar de ácido 2,4-dimetil-5-propionilbenzoico (compuesto 1.4) y se usó clorhidrato de 3-hidroxiopropanimidamida (compuesto 23.2) en lugar de clorhidrato de acetimidamida.  $m/z$  (EN+) 429 (M+H)<sup>+</sup>.



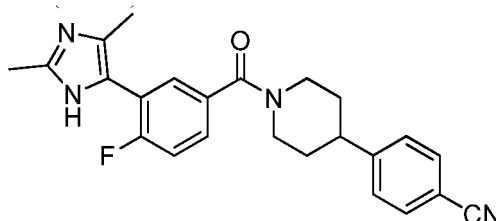
10 **Compuesto 24.1.** 4-(1-(3-(2-(2-Cloroetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 4-(1-(3-(2-(2-hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto 23, 75 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añadió cloruro de tionilo (25  $\mu$ l, 0,35 mmol) y la solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron cuidadosamente a presión reducida para producir 50 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



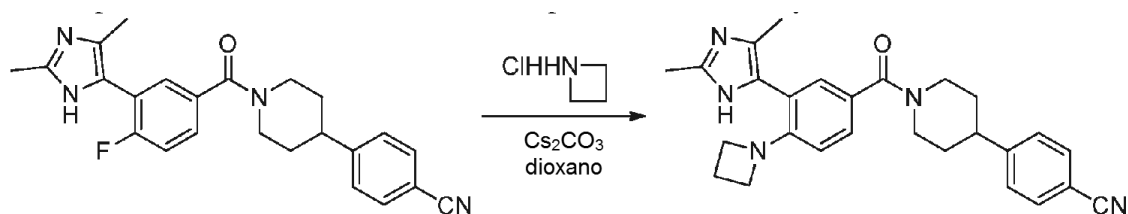
15 **Compuesto 24.** 4-(1-(3-(2-(2-(Dimetilamino)etil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo. En un recipiente con un condensador, se puso una solución de 4-(1-(3-(2-(2-cloroetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto 24.1, 26 mg, 0,06 mmol, 1,00 equiv.) en EtOH (10 ml). Se añadió dimetilamina (1 M en THF, 0,3 ml, 0,3 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente en una atmósfera de globo de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante una noche con un baño de aceite a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; fase móvil, AGUA CON 0,03 % de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O y CH<sub>3</sub>CN (31 % de CH<sub>3</sub>CN hasta el 43 % en 7 min, hasta 100 % en 0,5 min, abajo a 31 % en 3,5 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se liofilizaron para producir 6,3 mg (24 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 456 (M+H)<sup>+</sup>.

20

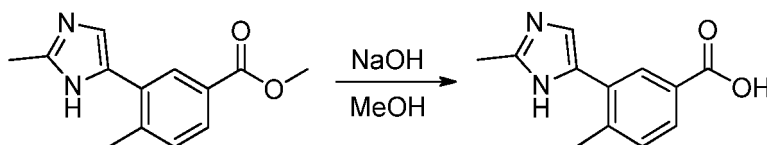
25



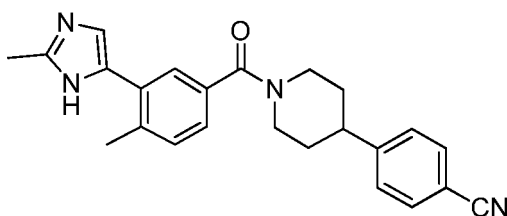
**Compuesto 25.1.** 4-(1-(3-(2,4-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-fluorobenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto 1, excepto porque se usó ácido 4-fluorobenzoico en lugar de ácido 2,4-dimetilbenzoico.



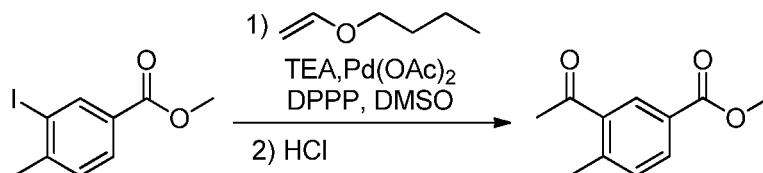
**Compuesto 25. 4-(1-(4-(Azetidino)benzoyl)piperidin-4-yl)benzonitrilo.** En un tubo cerrado herméticamente de 10 ml, se puso una solución de 4-(1-(3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-fluorobenzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **25.1**, 200 mg, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Se añadieron clorhidrato de azetidina (50 mg, 0,53 mmol) y carbonato de cesio (500 mg, 1,53 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 h a 120 °C detrás de un escudo antiexplosiones. La mezcla se enfrió y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; fase móvil, Agua con NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 50 mmol y CH<sub>3</sub>CN (33,0 % de CH<sub>3</sub>CN hasta el 46,0 % en 10 min, hasta 100,0 % en 3 min, abajo a 33,0 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se liofilizaron para producir 59,6 mg (27 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN+) 440 (M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto intermedio 26.1. Ácido 4-metil-3-(2-metil-1*H*-imidazol-4-il)benzoico.** Se disolvió 4-metil-3-(2-metil-1*H*-imidazol-5-il) benzoato de metilo (compuesto **7.1**, 219 mg, 0,95 mmol) en una mezcla de metanol (20 ml) e hidróxido sódico acuoso (5 ml, 2 M). La solución resultante se calentó a 50 °C durante 16 h, después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El residuo acuoso resultante se acidificó a pH 3-4 con HCl acuoso (2 M). Los sólidos resultantes se recogieron y se secaron para producir 128 mg (62 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN-) 215 (M-H).

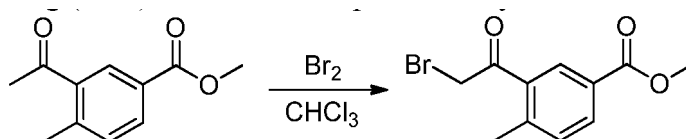


**Compuesto 26. 4-(1-(4-Metil-3-(2-metil-1*H*-imidazol-5-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 4-metil-3-(2-metil-1*H*-imidazol-4-il)benzoico (compuesto **26.1**, 65 mg, 0,30 mmol) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**, 74 mg, 0,33 mmol) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidino-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**). Se obtuvieron 79 mg (68 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN+) 385 (M+H)<sup>+</sup>.

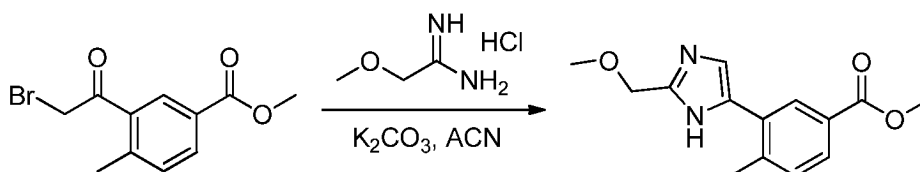


**Compuesto intermedio 27.1. 3-Acetil-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una mezcla de 3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.3**, 4,50 g, 16,3 mmol), 1-(viniloxi)butano (4,21 ml, 32,6 mmol), TEA (4,53 ml, 32,5 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (672 mg, 1,63 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (349 mg, 1,55 mmol) en DMSO (50 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas a 120 °C, después se enfrió a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 1-2 con cloruro de hidrógeno acuoso (2 M) y se agitó durante 1 hora. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), después salmuera (3 x 100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50) como eluyente para producir 1,45 g (46 %) del compuesto del título en forma de un

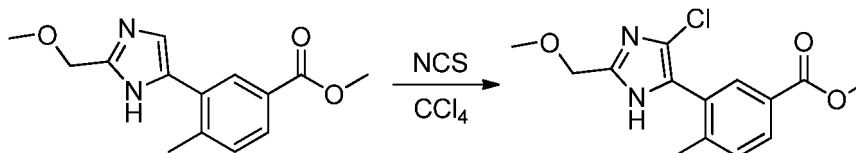
sólido de color amarillo.



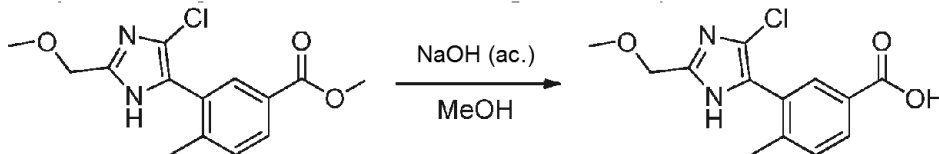
5 **Compuesto intermedio 27.2. 3-(2-Bromoacetyl)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-acetil-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **27.1**, 200 mg, 1,04 mmol) en cloroformo (4 ml). Se añadió gota a gota bromo (53  $\mu$ l, 1,04 mmol) y la solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 300 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.



10 **Compuesto intermedio 27.3. 3-(2-(Metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(2-bromoacetyl)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **27.2**, 281 mg, 1,04 mmol) en ACN (5 ml). Se añadieron 2-metoxiacetimidamida (compuesto **4.7**, 194 mg, 1,56 mmol) y carbonato potásico (434 mg, 3,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 80 °C, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como eluyente para producir 50 mg (19 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

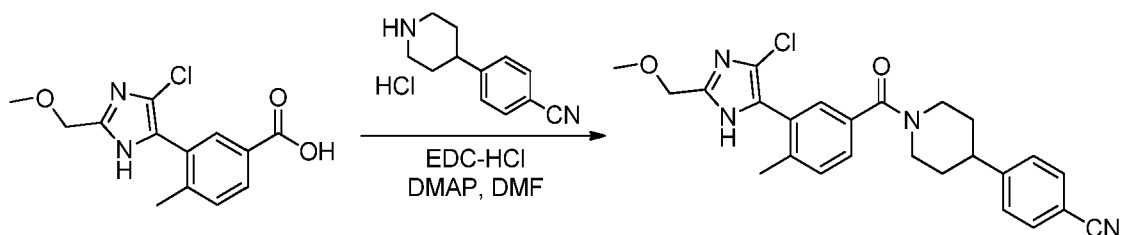


20 **Compuesto intermedio 27.4. 3-(4-Cloro-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **27.3**, 40 mg, 0,15 mmol) y NCS (24,6 mg, 0,18 mmol) en CCl<sub>4</sub> (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 30 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

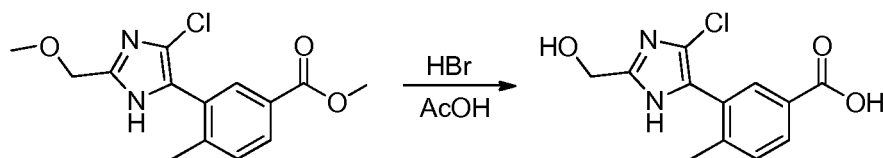


30 **Compuesto intermedio 27.5. Ácido 3-(4-cloro-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió 3-(4-cloro-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **27.4**, 50 mg, 0,19 mmol) e hidróxido sódico (31 mg, 0,76 mmol) en metanol/agua (3 ml/3 ml). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 1-2 con cloruro de hidrógeno (6 M), después se concentró a presión reducida para producir 150 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de la sal HCl en forma de un sólido de color blanco.

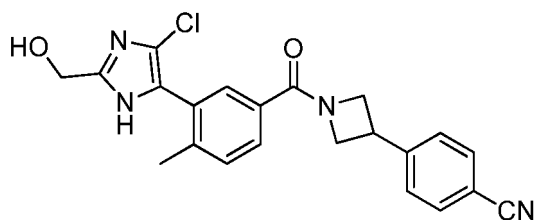




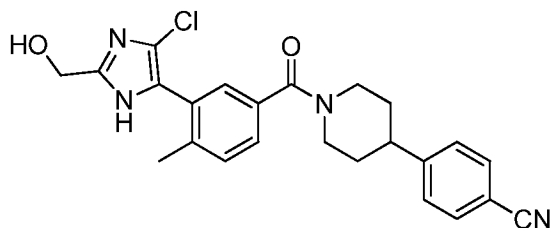
5 **Compuesto 27. 4-(1-(3-(4-Cloro-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)piperidin-4-il)benzonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido 3-(4-cloro-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **27.5**, 20 mg, 0,07 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (17,4 mg, 0,14 mmol), EDC•HCl (27 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**, 15,5 mg, 0,07 mmol, 1,00 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5 um, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 0,05 % de TFA y CH<sub>3</sub>CN (35 % de CH<sub>3</sub>CN hasta 50 % en 7 min, hasta 100 % en 3 min, abajo a 35 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se liofilizaron para producir 15 mg (47 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN+) 449 (M+H)<sup>+</sup>.



15 **Compuesto intermedio 28.1. Ácido 3-(4-cloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(4-cloro-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **27.4**, 380 mg, 1,29 mmol, 1,00 equiv.) en HBr (40 % en AcOH)(10 ml). La solución se agitó durante una noche a 80 °C, después se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC prep. (AGUA CON 0,05 % de TFA y CH<sub>3</sub>CN (0 % de CH<sub>3</sub>CN en 3 min, después hasta 100 % durante 5 min, abajo a 0 % en 1 min); Detector, 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían producto limpio se combinaron y se liofilizaron para producir 171 mg (50 %) del compuesto del título en forma de un aceite en bruto de color amarillo.

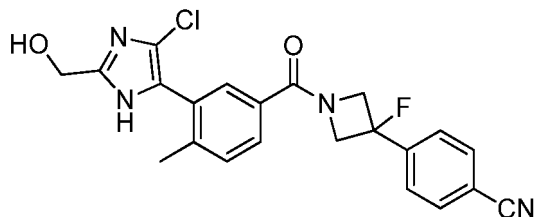


25 **Compuesto 28. 4-(1-(3-(4-Cloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **27**, excepto porque se usó ácido 3-(4-cloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **28.1**) en lugar de ácido 3-(4-cloro-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **27.5**) y se usó clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**). *m/z* (EN+) 407 (M+H)<sup>+</sup>.

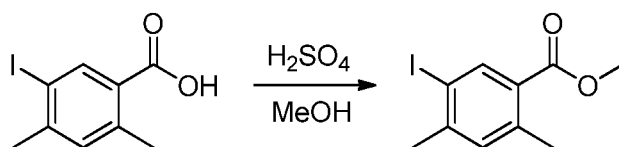


30 **Compuesto 29. 4-(1-(3-(4-Cloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **27**, excepto porque se usó ácido 3-(4-cloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **28.1**) en lugar de ácido 3-(4-cloro-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico

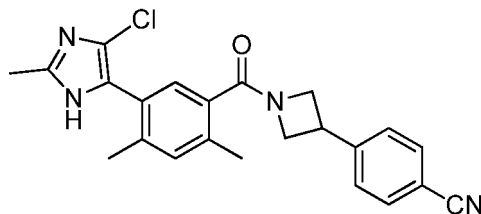
(compuesto **27.5**).  $m/z$  (EN+) 435 (M+H)<sup>+</sup>.



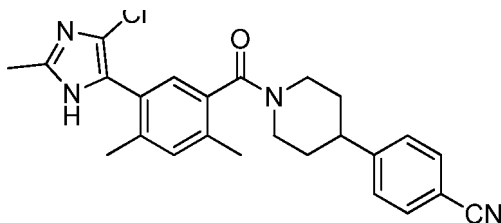
- 5 **Compuesto 30. 4-(1-(3-(4-Cloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)-3-fluoroazetid-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **27**, excepto porque se usó ácido 3-(4-cloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **28.1**) en lugar de ácido 3-(4-cloro-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **27.5**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetid-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**).  $m/z$  (EN+) 425 (M+H)<sup>+</sup>.



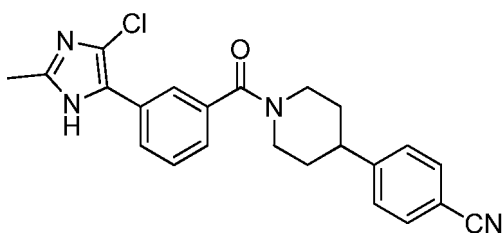
- 10 **Compuesto intermedio 31.1. 5-Yodo-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** Una solución de ácido 5-yodo-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **1.3**, 10,0 g, 32,6 mmol, 90 %) y ácido sulfúrico (10 ml) en metanol (100 ml) se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 50 ml), bicarbonato sódico (ac. sat., 2 x 50 ml, precaución: desprendimiento de gas), seguido de salmuera (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 9,2 g (88 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



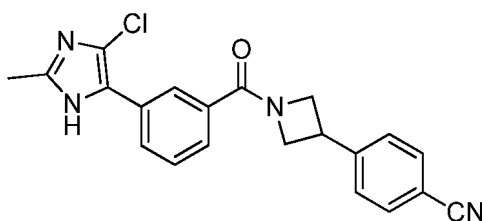
- 20 **Compuesto 31. 4-(1-(5-(4-Cloro-2-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetid-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **27**, excepto porque se usó 5-yodo-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **31.1**) en lugar de 3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.3**), se usó clorhidrato de acetimidamida en lugar de 2-metoxiacetimidamida (compuesto **4.7**) y se usó clorhidrato de 4-(azetid-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**).  $m/z$  (EN+) 405 (M+H)<sup>+</sup>.



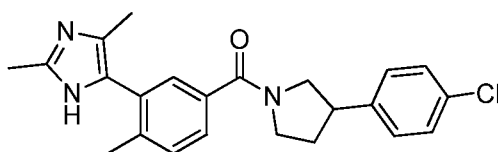
- 25 **Compuesto 32. 4-(1-(5-(4-Cloro-2-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **27**, excepto porque se usó 5-yodo-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **31.1**) en lugar de 3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.3**) y se usó clorhidrato de acetimidamida en lugar de 2-metoxiacetimidamida (compuesto **4.7**).  $m/z$  (EN+) 433 (M+H)<sup>+</sup>.



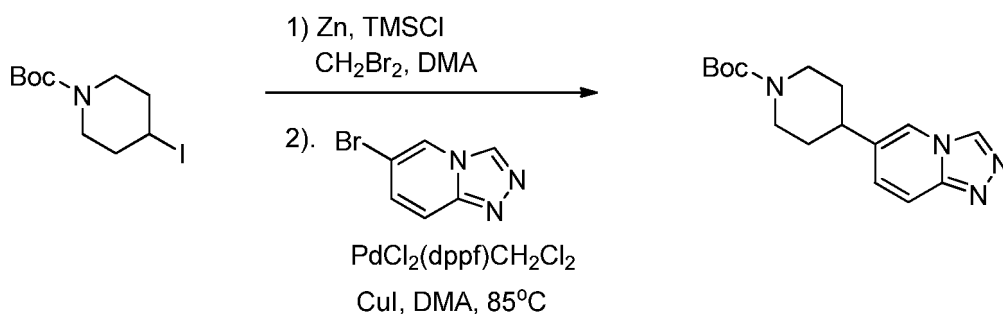
- 5 **Compuesto 33.** 4-(1-(3-(4-Cloro-2-metil-1H-imidazol-5-il)benzoi)piperidin-4-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **27**, excepto porque se usó 3-yodobenzoato de metilo en lugar de 3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.3**) y se usó clorhidrato de acetimidamida en lugar de 2-metoxiacetimidamida (compuesto **4.7**).  $m/z$  (EN+) 405 (M+H)<sup>+</sup>.



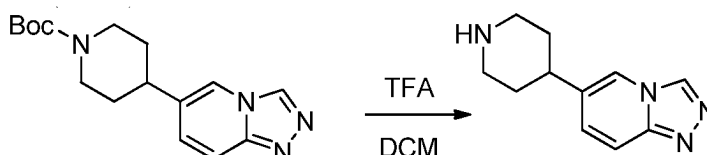
- 10 **Compuesto 34.** 4-(1-(3-(4-Cloro-2-metil-1H-imidazol-5-il)benzoi)azetidin-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **27**, excepto porque se usó 3-yodobenzoato de metilo en lugar de 3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.3**), se usó clorhidrato de acetimidamida en lugar de 2-metoxiacetimidamida (compuesto **4.7**) y se usó clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**).  $m/z$  (EN+) 377 (M+H)<sup>+</sup>.



- 15 **Compuesto 35.** (3-(4-Clorofenil)pirrolidin-1-il)(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilfenil)metanona. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 3-(4-clorofenil)pirrolidina en lugar de clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 394 (M+H)<sup>+</sup>.

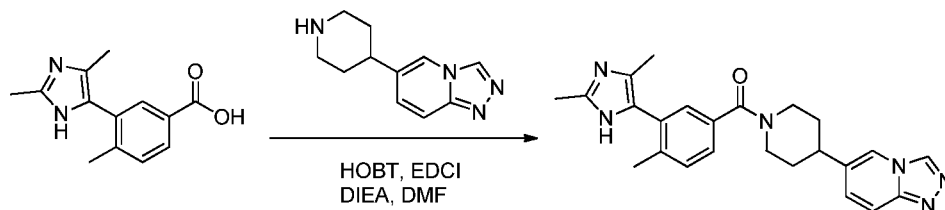


- 20 **Compuesto intermedio 36.1.** 4-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1.1**, excepto porque se usó 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina en lugar de 4-bromobenzonitrilo.  $m/z$  (EN+) 303 (M+H)<sup>+</sup>.

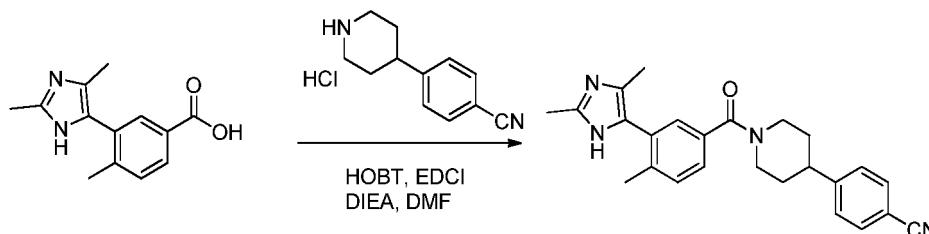


- 25 **Compuesto intermedio 36.2.** 6-(Piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina. A una solución de 4-

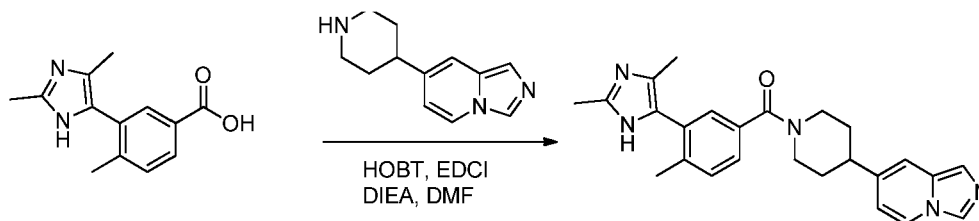
5 ([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **36.1**, 0,05 g, 0,165 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (MeOH al 10 % en diclorometano + ~0,5 % de NH<sub>4</sub>OH) para dar 0,25 g (76 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro. *m/z* (EN+) 203 (M+H)<sup>+</sup>.



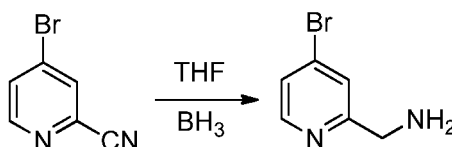
10 **Compuesto 36. (4-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilfenil)metanona.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 6-(piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (compuesto **36.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzocarbonitrilo (compuesto **5.2**). *m/z* (EN+) 415 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 9,12 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 9,6, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 7,47 -7,37 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,77 (m, 3H).



15 **Compuesto 37. 4-(1-(3-(2,4-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)l)piperidin-4-il)benzocarbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzocarbonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzocarbonitrilo (compuesto **5.2**). *m/z* (EN+) 399 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,20, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H) 4,84-4,71 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,00-1,64 (m, 5H).

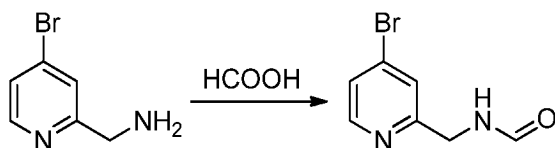


25 **Compuesto 38. (3-(2,4-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilfenil)(4-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-il)metanona.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó clorhidrato de 7-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]piridina (compuesto **39.5**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzocarbonitrilo (compuesto **5.2**). *m/z* (EN+) 399 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,68 (dd, *J* = 7,6, 1,6Hz, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,05-2,80 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,95-1,58 (m, 5H).

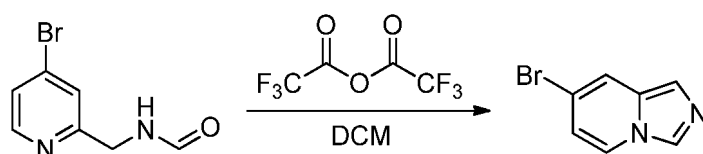


30 **Compuesto intermedio 39.1. (4-Bromopiridin-2-il)metanamina.** En un matraz de fondo redondo de 1 l, se puso una solución de 4-bromopiridin-2-carbonitrilo (10 g, 95 %, 51,9 mmol; patente de Estados Unidos 2009/0239876 A1, ejemplo 2) en tetrahidrofurano (220 ml), después se añadió gota a gota complejo de BH<sub>3</sub>-THF (1 M) (330 ml) con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después

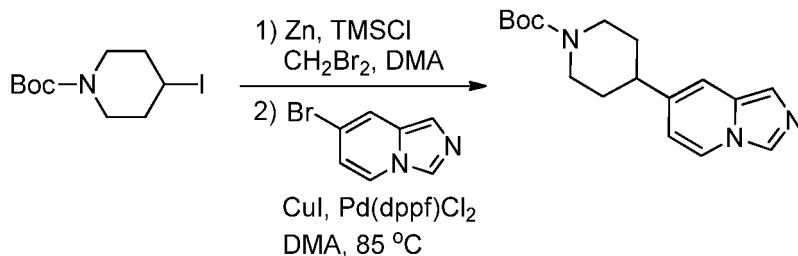
se inactivó cuidadosamente con ácido fórmico (100 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como la sal formiato que estaba en forma de un sólido de color amarillo claro y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (8 g, en bruto).



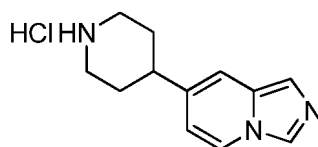
- 5 **Compuesto intermedio 39.2. N-((4-Bromopiridin-2-il)metil)formamida.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso (4-bromopiridin-2-il)metanamina (compuesto **39.1**, 8,0 g, en bruto) y ácido fórmico (200 ml). La solución se agitó durante 2 h a 100 °C, después se enfrió y el pH se ajustó a 7 mediante adición lenta y cuidadosa de carbonato sódico acuoso (sat.). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (8,0 g, 90 % puro, rendimiento del 65 % en 2 etapas).



- 15 **Compuesto intermedio 39.3. 7-Bromoimidazo[1,5-a]piridina.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de N-((4-bromopiridin-2-il)metil)formamida (compuesto **39.2**, 3,0 g, 90 %, 12,6 mmol) en diclorometano (20 ml). La solución se enfrió a 0-5 °C, después se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,93 ml, 13,9 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después el pH se ajustó a 7 mediante adición lenta y cuidadosa de carbonato sódico acuoso (sat.). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,0 g, 40 %).

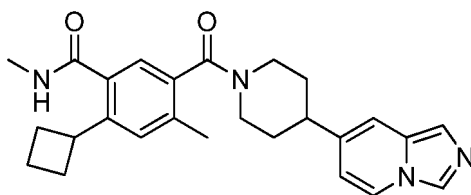


- 25 **Compuesto intermedio 39.4. 4-(Imidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1.1**, excepto porque se usó 7-bromoimidazo[1,5-a]piridina (compuesto **39.3**) en lugar de 4-bromobenzonitrilo.

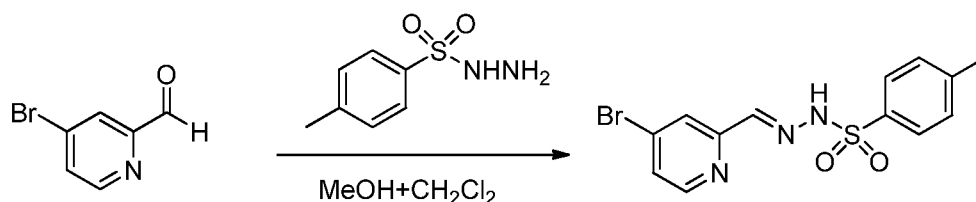


**Compuesto intermedio 39.5. Clorhidrato de 7-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]piridina.**

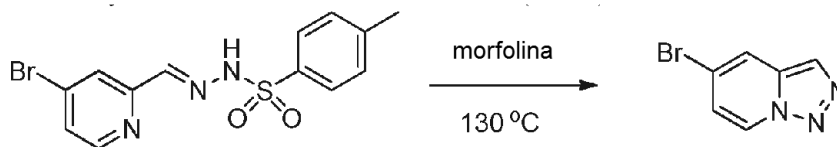
- 30 El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1.2**, excepto porque se usó 4-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto **39.4**) en lugar de 4-(4-cianofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1.1**).



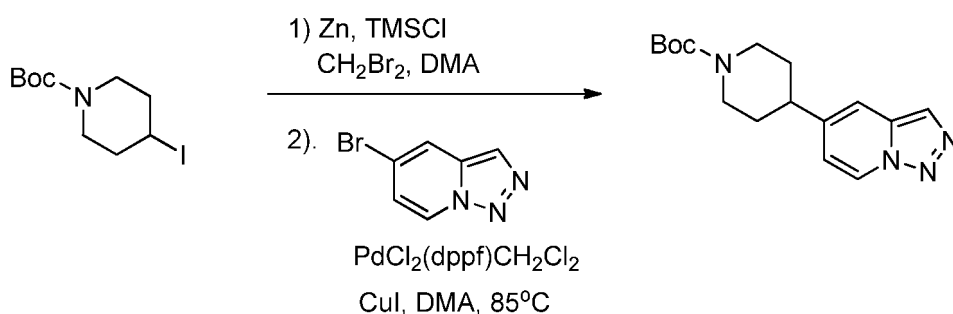
5 **Compuesto de referencia 39. 2-Ciclobutil-5-(4-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-carbonil)-N,4-dimetilbenzamida.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **62**, excepto porque se usó clorhidrato de 7-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]piridina (compuesto **39.5**) en lugar de 5-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol (compuesto **62.5**) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN+) 431 (M+H)<sup>+</sup>.



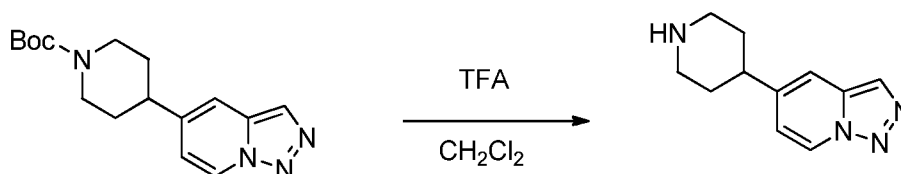
10 **Compuesto intermedio 40.1. (E)-N'-((4-Bromopiridin-2-il)metileno)-4-metilbencenosulfonohidrazida.** Se mezclaron 4-bromopicolinaldehído (2,0 g, 10,8 mmol) y 4-metilbencenosulfonohidrazida (2,0 g, 10,8 mmol) en MeOH (20 ml) y diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se retiraron a presión reducida para dar 3,80 g (teórico) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* EN+ 354, 356 (M+H)<sup>+</sup>.



15 **Compuesto intermedio 40.2. 5-Bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina.** Una solución de (E)-N'-((4-bromopiridin-2-il)metileno)-4-metilbencenosulfonohidrazida (compuesto **40.1**, 3,8 g, 10,7 mmol) en morfolina (12 ml) se calentó a 130 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 4:1) para producir 2,10 g (99 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. *m/z* (EN+) 198, 200 (M+H)<sup>+</sup>.

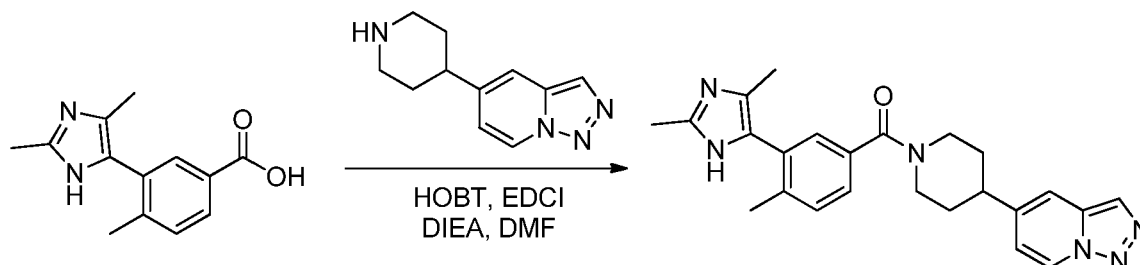


20 **Compuesto intermedio 40.3. 4-([1,2,3]Triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1.1**, excepto porque se usó 4-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **40.2**) en lugar de 4-bromobenzonitrilo. *m/z* (EN+) 303(M+H)<sup>+</sup>.



25 **Compuesto intermedio 40.4. 5-(Piperidin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina.** El compuesto del título se preparó

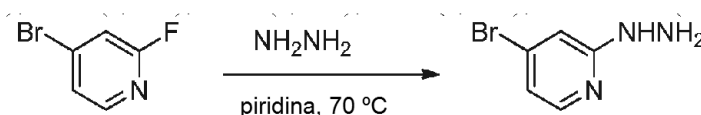
usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **36.2**, excepto porque se usó 4-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **40.3**) en lugar de 4-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **36.1**).  $m/z$  (EN+) 203(M+H)<sup>+</sup>.



5

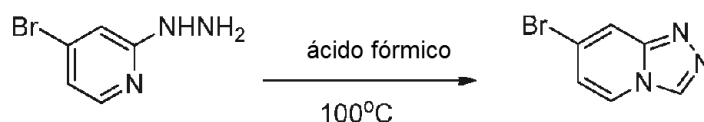
**Compuesto 40.** (4-([1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)piperidin-1-il)(3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilfenil)metanona. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-(piperidin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (compuesto **40.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzocitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 415 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-*d*4)  $\delta$  8,84 (d, *J* = 7,2Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 0,8Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 0,8, 0,8 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 1,6Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 4,87-4,76 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,00-1,67 (m, 5H).

10



15

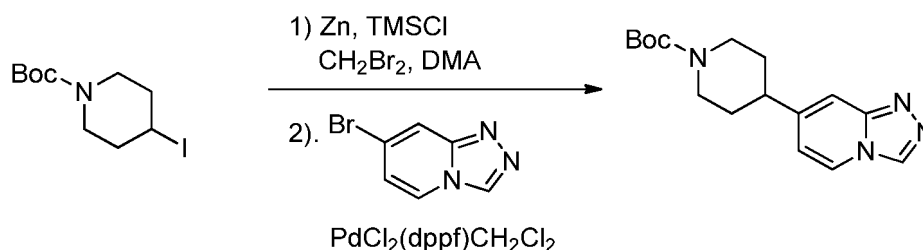
**Compuesto intermedio 41.1. 4-Bromo-2-hidrazinilpiridina.** A una solución de 4-bromo-2-fluoropiridina (2,0 g, 11,4 mmol) en piridina (10 ml) se añadió hidrazina (5 ml, 159 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Los materiales volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida, después se añadió agua (60 ml) al residuo y precipitó un sólido de color blanquecino. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 50 °C para dar 1,77 g (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.  $m/z$  (EN+) 188, 190 (M+H)<sup>+</sup>.



20

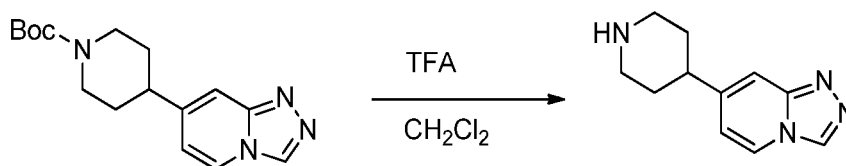
**Compuesto intermedio 41.2. 7-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina.** Se suspendió 4-bromo-2-hidrazinilpiridina (compuesto **41.1**) en ácido fórmico (3 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante una hora, después, una vez completa la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los materiales volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida, después se añadió agua (50 ml) al residuo. Los sólidos que se formaron se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 1,68 g (90 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.  $m/z$  (EN+) 198, 200 (M+H)<sup>+</sup>.

25

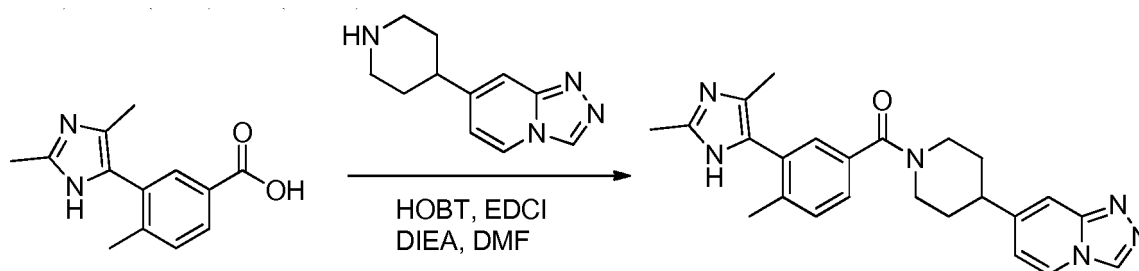


30

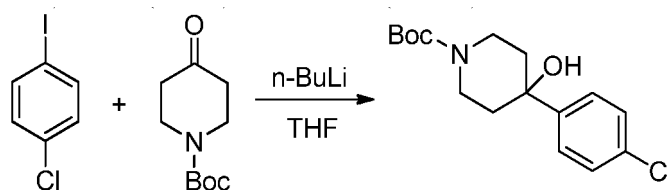
**Compuesto intermedio 41.3. 4-([1,2,4]Triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1.1**, excepto porque se usó 7-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (compuesto **41.2**) en lugar de 4-bromobenzonitrilo.  $m/z$  (EN+) 303(M+H)<sup>+</sup>.



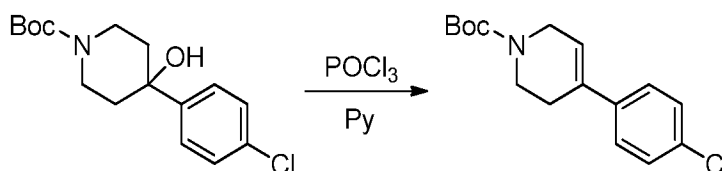
**Compuesto intermedio 41.4. 7-(Piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **36.2**, excepto porque se usó 4-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **41.3**) en lugar de 4-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **36.1**)  $m/z$  (EN+) 203(M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto 41. 4-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piperidin-1-il)(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilfenil)metanona.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 7-(piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (compuesto **41.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzoniitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 415 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,33 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 7,2, 1,6Hz, 1H), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 1H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10-1,73 (m, 5H).

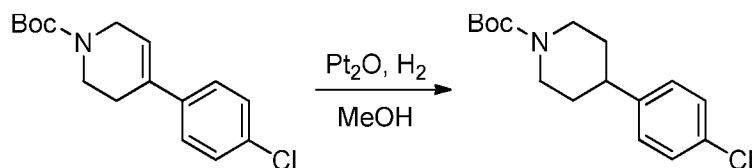


**Compuesto intermedio 42.1. 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 1 l, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1-cloro-4-yodobenceno (10,0 g, 41,9 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml). La solución se enfrió a -78 °C, después se añadió gota a gota n-BuLi (2,4 M) (16,6 ml, 39,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,60 g, 38,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Después, la reacción se calentó a 0 °C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición lenta de agua (150 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50 a 1:3) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (9,3 g, 78 %).

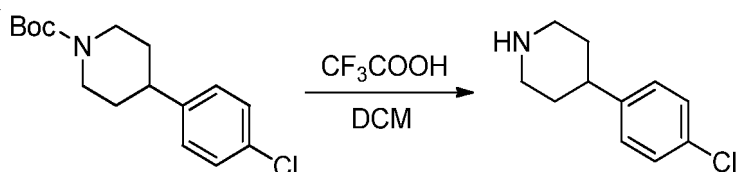


**Compuesto intermedio 42.2. 4-(4-Clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **42.1**, 9,00 g, 28,9 mmol) en piridina (50 ml). Con agitación, se añadió gota a gota tricloruro de fosoroilo (7,93 ml, 84,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se inactivó cuidadosamente mediante adición lenta de bicarbonato sódico acuoso. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso (2 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 1:10) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,1 g, 72 %).

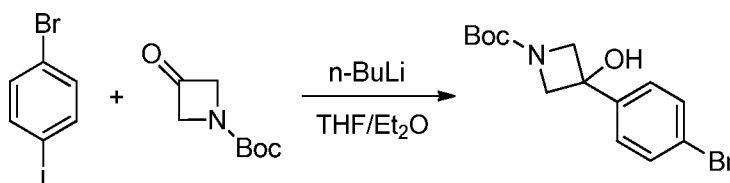




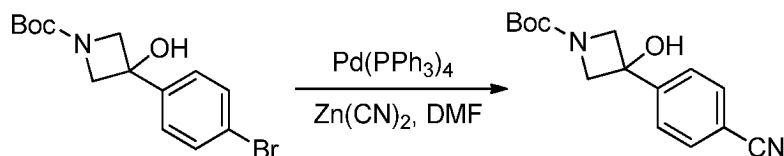
5 **Compuesto intermedio 42.3. 4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una mezcla de  $\text{Pt}_2\text{O}$  (200 mg) y metanol (50 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno, después se introdujo hidrógeno y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de 4-(4-clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **42.2**, 6,00 g, 20,4 mmol) en metanol (50 ml) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche a temperatura ambiente. Después de purgar con nitrógeno, los sólidos se retiraron por filtración y la solución resultante se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color verde claro (5,30 g, 88 %).



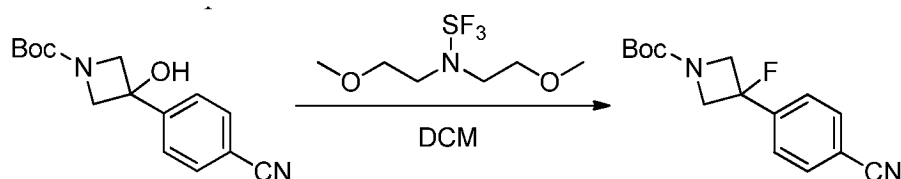
10 **Compuesto intermedio 42.4. 4-(4-Clorofenil)piperidina.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **42.3**, 5,00 g, 16,9 mmol) en diclorometano (100 ml), ácido trifluoroacético (9,6 g, 84 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó cuidadosamente con acetato de etilo (100 ml) y se añadió bicarbonato sódico hasta que se alcanzó un pH de 8. La mezcla resultante se lavó con salmuera (100 ml) y la capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (2,30 g, 70 %).



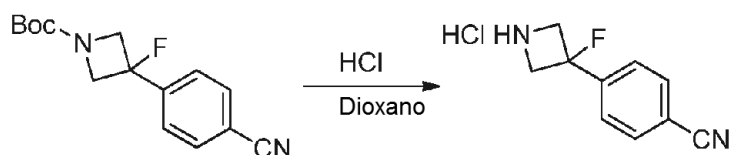
20 **Compuesto intermedio 43.1. 3-(4-bromofenil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 1 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1-bromo-4-iodobenceno (25,0 g, 88,4 mmol) en tetrahidrofurano/éter dietílico (400/200 ml). La solución se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , después se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M, 37,1 ml, 92,8 mmol) durante 10 min. A la mezcla resultante se añadió gota a gota 3-oxoacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (16,6 g, 97,0 mmol) en THF (100 ml) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , después se inactivó cuidadosamente con agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20-1:5) como eluyente, seguido de recristalización en acetato de etilo:PE en la proporción de 1:100 para producir 8,0 g (28 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



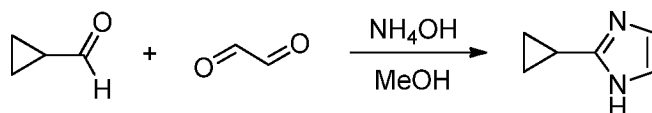
30 **Compuesto intermedio 43.2. 3-(4-cianofenil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una mezcla de 3-(4-bromofenil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **43.1**, 16,3 g, 49,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (250 ml), cianuro de cinc (8,7 g, 75 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5,77 g, 5,00 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con  $\text{FeSO}_4$  acuoso saturado (500 ml) y se agitó vigorosamente. La mezcla se filtró a través de Celite® y las capas del filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/100-1/3) como eluyente para producir 14 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



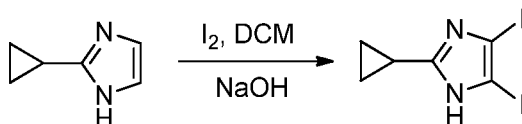
5 **Compuesto intermedio 43.3. 3-(4-cianofenil)-3-fluoroazetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(4-cianofenil)-3-hidroxi-azetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **43.2**, 5,00 g, 18,2 mmol) en diclorometano (120 ml). La solución se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió gota a gota Deoxo-Fluor® (trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre) (5,99 g, 27,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a  $-78^{\circ}\text{C}$ , después se inactivó cuidadosamente con bicarbonato sódico (50 ml, 1 M). La capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (2 x 50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50-1/30) como eluyente para producir 3,2 g (64 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



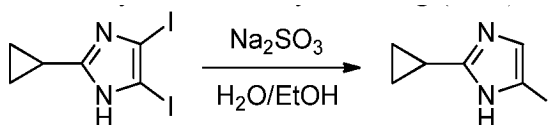
15 **Compuesto intermedio 43.4. Clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidino-3-il)benzonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(4-cianofenil)-3-fluoroazetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **43.3**, 1,00 g, 3,62 mmol) en dioxano (10 ml) y HCl en dioxano (4 M en dioxano, 10 ml, 40 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a  $60^{\circ}\text{C}$ , después se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con EtOAc (20 ml) y los sólidos de producto se recogieron por filtración para producir 522 mg (68 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 177 (M+H)<sup>+</sup>. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,91 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,82 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 4,85-4,52 (m, 4H).



20 **Compuesto intermedio 44.1. 2-Ciclopropil-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de ciclopropanoaldehído (500 mg, 7,13 mmol), oxalaldehído (455 mg, 7,84 mmol) en metanol (5 ml). La solución se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$ , después se añadió gota a gota hidróxido de amonio al 25 % (1 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a  $0^{\circ}\text{C}$ , después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en salmuera (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 600 mg (78 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.

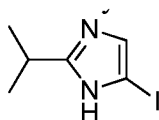


30 **Compuesto intermedio 44.2. 2-Ciclopropil-4,5-diiodo-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 2-ciclopropil-1H-imidazol (compuesto **44.1**, 1,8 g, 16,6 mmol) en hidróxido sódico (2 M, 40 ml). Se añadió gota a gota una solución de yodo (8,5 g, 33,5 mmol) en diclorometano (40 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se neutralizó con ácido acético y se inactivó mediante la adición de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (ac. sat.). Los sólidos se recogieron por filtración para producir 3,8 g (63 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.



35 **Compuesto intermedio 44.3. 2-Ciclopropil-4-yodo-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de sulfito sódico (11,3 g, 89,7 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  (30/15 ml). Se añadió 2-ciclopropil-4,5-diiodo-1H-imidazol (compuesto **44.2**, 3,8 g, 10,6 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante una noche. La

reacción se enfrió y los volátiles se retiraron a presión reducida. Los sólidos se recogieron por filtración para producir 1,8 g (73 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.



5 **Compuesto intermedio 45.1. 5-Yodo-2-isopropil-1H-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y un procedimiento similar al usado para la preparación del compuesto **44.3**, excepto porque se usó 2-isopropil-1H-imidazol en lugar de 2-ciclopropil-1H-imidazol (compuesto **44.1**).

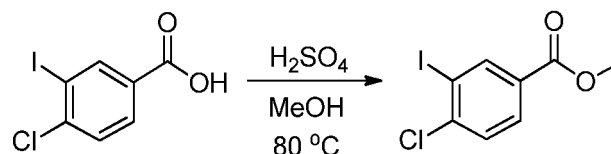
10 Los compuestos en la **TABLA 1** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos con materiales de partida fácilmente disponibles o componentes básicos descritos en este manuscrito. Los procedimientos utilizados fueron similares a los usados para la preparación del compuesto **7** usando los imidazoles respectivos (2-metil-4-bromo imidazol, compuesto **44.3** o compuesto **45.1**) y las aminas respectivas (compuesto **1.2**, compuesto **13.4**, compuesto **42.4**, compuesto **5.2** o compuesto **43.4**).

TABLA 1

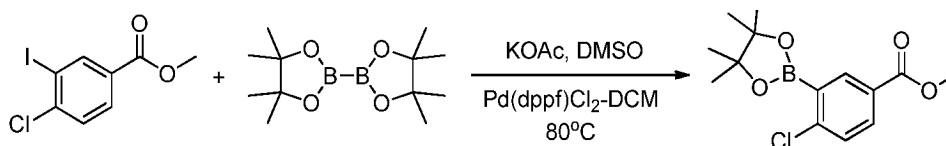
Comp.	Nombre	Estructura	<i>m/z</i> (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
46	4-(1-(3-(4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		419
13	4-(1-(3-(4-cloro-2-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)benzonitrilo		437

(continuación)

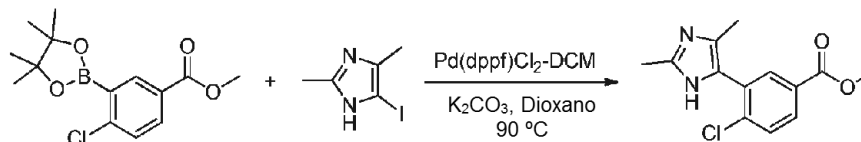
Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
42	(3-(4-cloro-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-4-metilfenil)(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il) metanona		408
44	4-(1-(3-(4-cloro-2-ciclopropil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetid-3-il)benzonitrilo		417
47	4-(1-(3-(4-cloro-2-ciclopropil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		445
43	4-(1-(3-(4-cloro-2-ciclopropil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)-3-fluoroazetid-3-il)benzonitrilo		435
48	4-(1-(3-(4-cloro-2-ciclopropil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)benzonitrilo		463
45	4-(1-(3-(4-cloro-2-isopropil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetid-3-il)benzonitrilo		419
49	4-(1-(3-(4-cloro-2-isopropil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		447



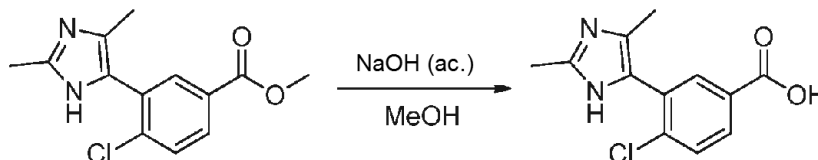
**Compuesto intermedio 50.1. 4-Cloro-3-yodo-benzoato de metilo.** Se disolvió ácido 4-cloro-3-yodo-benzoico (5,31 g, 18,8 mmol) en metanol (50 ml) y se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (3 ml). La solución se agitó a 80 °C durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y los materiales orgánicos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 0-10 % en hexanos) para producir 5,32 g (95 %) del compuesto del título en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).



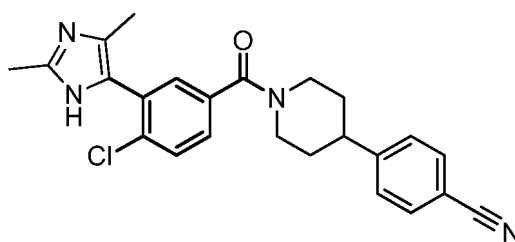
**Compuesto intermedio 50.2. 4-Cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo.** Una mezcla de 4-cloro-3-yodo-benzoato de metilo (compuesto **50.1**, 3,85 g, 13,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,96 g, 15,6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (531 mg, 0,65 mmol) y acetato potásico (3,83 g, 39,0 mmol) en DMSO (40 ml) se desgasificó con argón y después se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió después se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua, HCl acuoso (1 M), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 0-10 % en hexanos) para producir 1,92 g (49 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,40 (s, 12H).



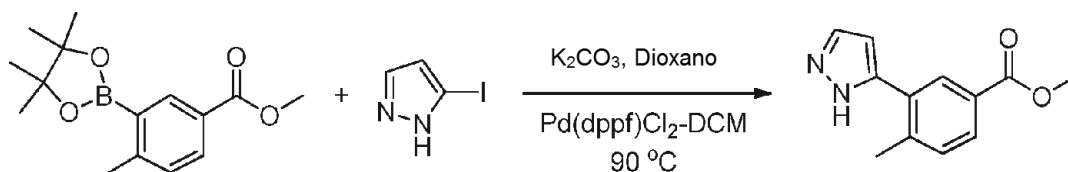
**Compuesto intermedio 50.3. 4-Cloro-3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo.** A 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **50.2**, 600 mg, 2,02 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**, 538 mg, 2,42 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (165 mg, 0,20 mmol). La mezcla se desgasificó con argón y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se añadió una solución acuosa de carbonato potásico (1 M, 10 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc, después se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 0-100 % en hexanos) para producir 270 mg (50 %) del compuesto del título en forma de una espuma. *m/z* (EN+) 265 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).



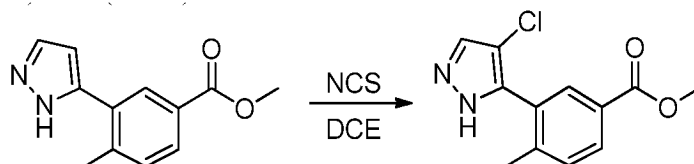
**Compuesto intermedio 50.4. Ácido 4-cloro-3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)benzoico.** Se disolvió 4-cloro-3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo (compuesto **50.3**, 270 mg, 1,02 mmol) en metanol (20 ml) y NaOH acuoso (2 M, 6 ml), después se calentó a 50 °C durante 16 h. Los disolventes volátiles se retiraron a presión reducida y la fase acuosa resultante se acidificó a pH 5-6 con HCl acuoso (2 M). Los sólidos precipitados se filtraron y se secaron para producir 230 mg (94 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN-) 249 (M-H).



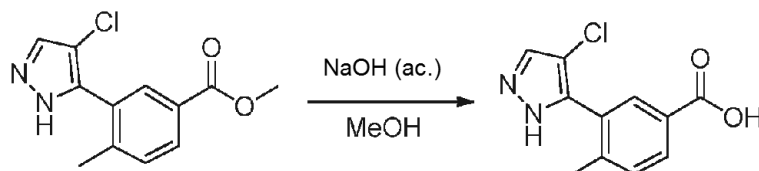
5 **Compuesto 50.** 4-(1-(4-Cloro-3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (77 mg, 54 %) usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 4-cloro-3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **50.4**, 85 mg, 0,34 mmol) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 419 (M+H)<sup>+</sup>.



10 **Compuesto intermedio 51.1.** 4-Metil-3-(1H-pirazol-5-il)benzoato de metilo. A 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**, 800 mg, 2,9 mmol) en dioxano (30 ml) se añadió 5-yodo-1H-pirazol (674 mg, 3,5 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (237 mg, 0,29 mmol). La mezcla se desgasificó con argón y se agitó durante 10 minutos, después se añadió una solución acuosa de carbonato potásico (2 M, 8 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h, después se enfrió y se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; EtOAc 0-30 % en hexanos) para producir 258 mg (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido.  $m/z$  (EN+) 217 (M+H)<sup>+</sup>.

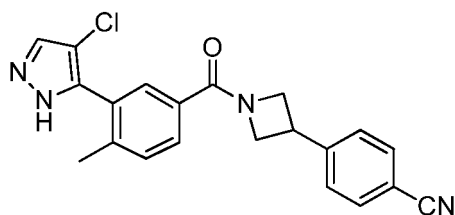


20 **Compuesto intermedio 51.2.** 3-(4-Cloro-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo. Se disolvió 4-metil-3-(1H-pirazol-5-il)benzoato de metilo (compuesto **51.1**, 385 mg, 1,78 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 ml), después se añadió N-clorosuccinimida (250 mg, 1,87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 0-20 % en hexanos) para producir 152 mg (34 %) del compuesto del título en forma de un aceite.  $m/z$  (EN+) 251 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,07 -7,94 (m, 2H), 7,63 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

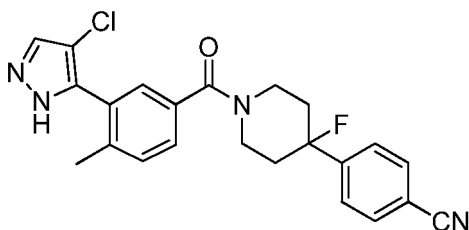


25 **Compuesto intermedio 51.3.** Ácido 3-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico. Se disolvió 3-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **51.2**, 133 mg, 0,53 mmol) en una mezcla de NaOH acuoso (2 M, 3 ml) y metanol (10 ml). La solución se calentó a 50 °C durante 16 h, después los volátiles se retiraron a presión reducida. Se añadió HCl acuoso (2 M) para ajustar el pH a 4-5, después se concentró para producir 150 mg de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $m/z$  (EN-) 235 (M-H)<sup>-</sup>.

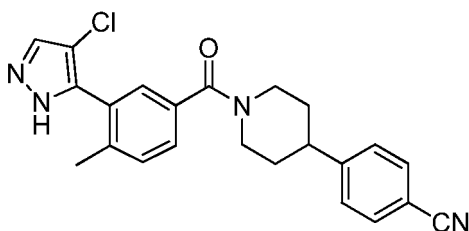
30



5 **Compuesto 51. 4-(1-(3-(4-Cloro-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (69 mg, 34 % en 2 etapas) usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 3-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **51.3**, ~0,53 mmol) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**).  $m/z$  (EN+) 377 (M+H)<sup>+</sup>.

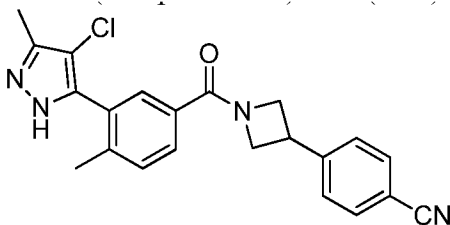


10 **Compuesto 52. 4-(1-(3-(4-Cloro-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoyl)-4-fluoropiperidín-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 3-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **51.3**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y se usó clorhidrato de 4-(4-fluoropiperidín-4-il)benzonitrilo (compuesto **13.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 423 (M+H)<sup>+</sup>.

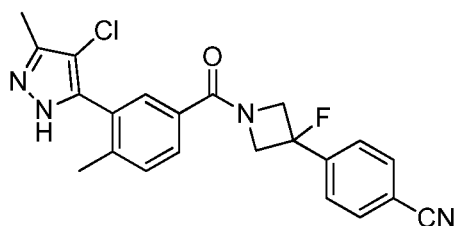


15 **Compuesto 53. 4-(1-(3-(4-Cloro-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoyl)piperidín-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 3-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **51.3**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidín-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 405 (M+H)<sup>+</sup>.

20



25 **Compuesto 54. 4-(1-(3-(4-Cloro-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **51** y el compuesto **5**, excepto porque se usó 3-bromo-5-metil-1H-pirazol en lugar de 5-yodo-1H-pirazol.  $m/z$  (EN+) 391 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,77-7,69 (m, 3H), 7,64-7,59 (m, 3H), 7,46 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).



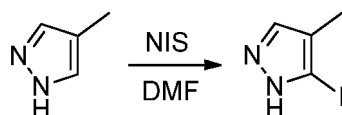
5 **Compuesto 55.** 4-(1-(3-(4-Cloro-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-metilbenzoyl)-3-fluoroazetidin-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **51** y el compuesto **5**, excepto porque se usó 3-bromo-5-metil-1*H*-pirazol en lugar de 5-yodo-1*H*-pirazol y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 409 (M+H)<sup>+</sup>.

Los compuestos en la **TABLA 2** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **51**, **52**, **53**, **54** y **55**.

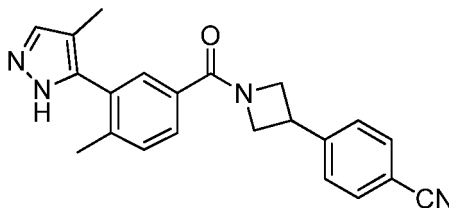
TABLA 2

Comp.	Nombre	Estructura	$m/z$ (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
94	4-(1-(5-(4-cloro-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoyl)-3-fluoroazetidín-3-il) benzonitrilo		409
136	4-(1-(5-(4-cloro-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo		405
140	4-(1-(3-(4-cloro-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-metilbenzoyl)piperidín-4-il)benzonitrilo		419
141	4-(1-(3-(4-cloro-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-metilbenzoyl)-4-fluoropiperidín-4-il)benzonitrilo		437
142	4-(1-(5-(4-cloro-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo		391

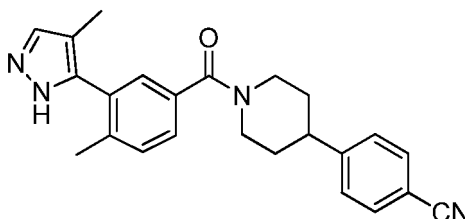




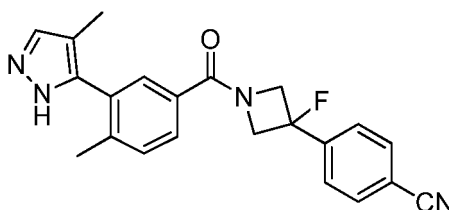
- 5 **Compuesto intermedio 56.1. 5-Yodo-4-metil-1H-pirazol.** A una solución de 4-metil-1H-pirazol (2,15 g, 26,1 mmol) disuelto en DMF (20 ml) se añadió N-yodosuccinimida (6,19 g, 26,1 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 horas y después se diluyó con agua y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 0-50 % en hexanos) para producir 2,19 g (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN+) 209 (M+H)<sup>+</sup>.



- 10 **Compuesto 56. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzónitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-1H-pirazol (compuesto **56.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN+) 357 (M+H)<sup>+</sup>.



- 15 **Compuesto 57. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil)piperidín-4-il)benzónitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-1H-pirazol (compuesto **56.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidín-4-il)benzónitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzónitrilo (compuesto **5.2**). *m/z* (EN+) 385 (M+H)<sup>+</sup>.

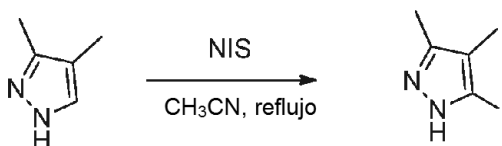


- 20 **Compuesto 58. 4-(3-Fluoro-1-(4-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzónitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-1H-pirazol (compuesto **56.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzónitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzónitrilo (compuesto **5.2**). *m/z* (EN+) 375 (M+H)<sup>+</sup>.
- 25

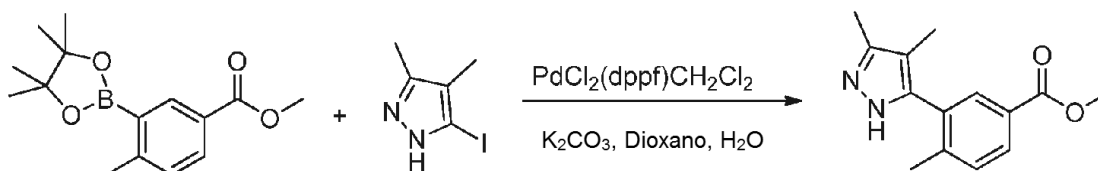
Los compuestos en la **TABLA 3** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **51**, **56**, **57** y **58**.

TABLA 3

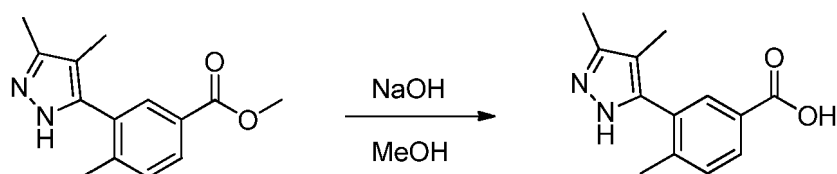
Comp.	Nombre	Estructura	$m/z$ (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
145	4-(1-(4-metil-3-(1H-pirazol-5-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		371
146	4-(1-(2,4-dimetil-5-(4-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		371
147	4-(1-(2,4-dimetil-5-(4-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil)-3-fluoroazetidín-3-il) benzonitrilo		389
148	4-(1-(2,4-dimetil-5-(4-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		399



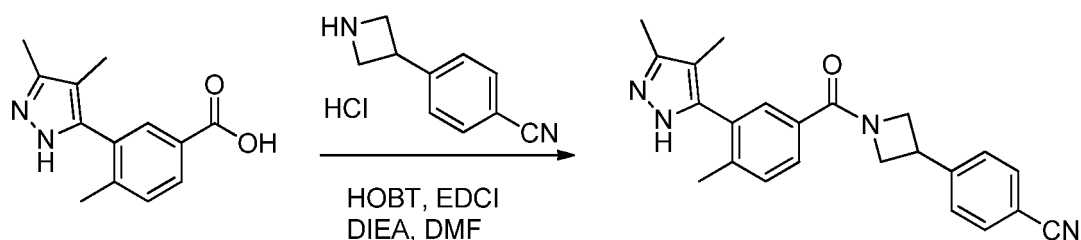
5 **Compuesto intermedio 59.1. 5-Yodo-3,4-dimetil-1H-pirazol.** Se añadió en porciones NIS (5,62 g, 24,9 mmol) a una solución de 3,4-dimetil-1H-pirazol (2,0 g, 20,8 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (50 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas, tras lo cual se formaron sólidos espesos de color blanquecino. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron, se lavaron con CH<sub>3</sub>CN frío y se secaron a presión reducida para producir 4,32 g (94 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.  $m/z$  (EN+) 223 (M+H)<sup>+</sup>.



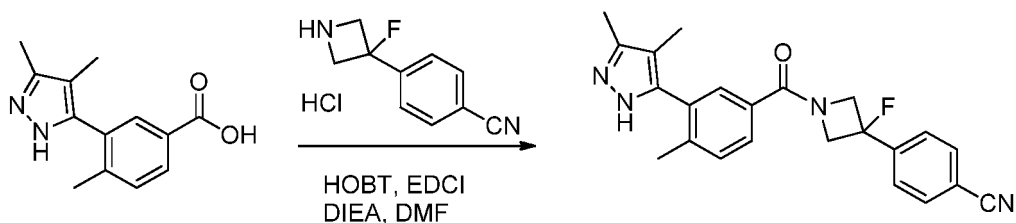
10 **Compuesto intermedio 59.2. 3-(3,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.6**, excepto porque se usó 5-yodo-3,4-dimetil-1H-pirazol (compuesto **59.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**).  $m/z$  (EN+) 245 (M+H)<sup>+</sup>.



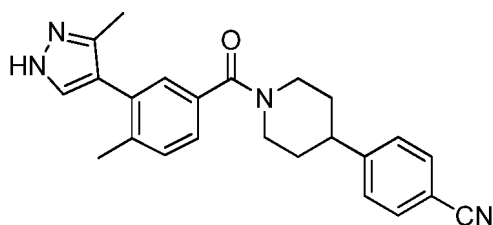
5 **Compuesto intermedio 59.3. Ácido 3-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 3-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **59.2**) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**).  $m/z$  (EN+) 231 (M+H)<sup>+</sup>.



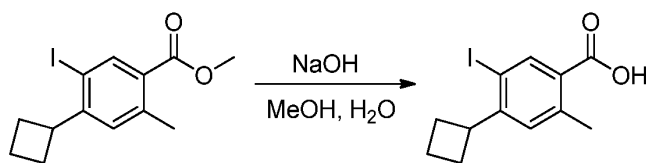
10 **Compuesto 59. 4-(1-(3-(3,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidin-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 3-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **59.3**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**).  $m/z$  (EN+) 371 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,43-12,17 (a, 1H), 7,83 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,54-4,35 (m, 2H), 4,09-4,00 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).



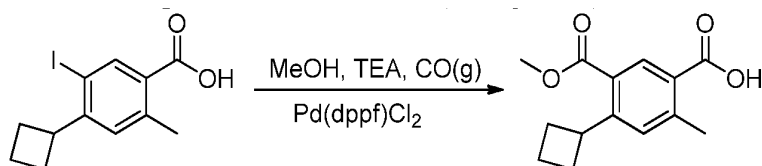
15 **Compuesto 60. 4-(1-(3-(3,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoi)-3-fluoroazetidin-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usaron ácido 3-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **59.3**) y 4-(3-fluoroazetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**), respectivamente.  $m/z$  (EN+) 389 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,45-12,26 (a, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,98-4,42 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).



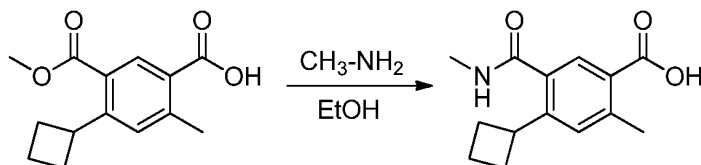
25 **Compuesto de referencia 61. 4-(1-(4-Metil-3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)benzoi)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 4-bromo-5-metil-1H-pirazol en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 385 (M+H)<sup>+</sup>.



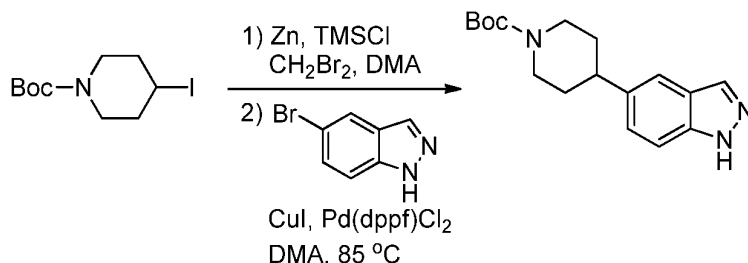
- 5 **Compuesto intermedio 62.1. Ácido 4-ciclobutil-5-yodo-2-metilbenzoico.** A una solución de 4-ciclobutil-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **6.3**, 35,0 g, 106 mmol) en metanol (200 ml) a 0-5 °C se añadió gota a gota hidróxido sódico acuoso (12,7 g, 318 mmol en 100 ml de agua). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 60 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y los materiales orgánicos volátiles se retiraron a presión reducida. El pH del material acuoso restante se ajustó a ~4 con cloruro de hidrógeno (acuoso, 2 M). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron en un horno a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31,0 g, 93 %).



- 10 **Compuesto intermedio 62.2. Ácido 4-ciclobutil-5-(metoxicarbonil)-2-metilbenzoico.** En un reactor de autoclave de alta presión de 50 ml, se puso una solución de ácido 4-ciclobutil-5-yodo-2-metilbenzoico (compuesto **62.1**, 1,50 g, 4,74 mmol) en metanol (20 ml). Se añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (320 mg, 0,44 mmol) y trietilamina (1,27 ml, 9,09 mmol) y se introdujo monóxido de carbono (gas, 40 atm). (**PRECAUCIÓN:** Gas altamente tóxico a alta presión. Se realizaron todas las precauciones de seguridad necesarias). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 90 °C, después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se ventiló cuidadosamente usando las precauciones necesarias, después la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y el pH de la solución se ajustó a 3-4 con HCl acuoso (1 M) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2-1/1) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,0 g, 85 %).
- 15
- 20

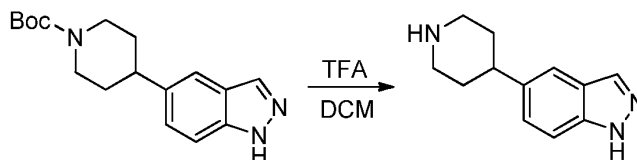


- 25 **Compuesto intermedio 62.3. Ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-(metilcarbamoil)benzoico.** En un tubo cerrado herméticamente de 20 ml, se puso ácido 4-ciclobutil-5-(metoxicarbonil)-2-metilbenzoico (compuesto **62.2**, 1,0 g, 4,0 mmol) y metilamina (30 % en etanol) (8 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 120 °C detrás de un escudo antiexplosiones, después se enfrió y se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml). El pH de la solución se ajustó a 4-5 con cloruro de hidrógeno (1 M) y los sólidos se recogieron por filtración. El producto en bruto se recrystalizó en acetato de etilo/éter de petróleo en la proporción de 1:10 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (500 mg, 50 %).



- 30 **Compuesto intermedio 62.4. 4-(1H-Indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una suspensión de Zn (990 mg, 15,1 mmol) en DMA (1 ml). Se añadió gota a gota una mezcla 7:5 v/v de TMSCl/1,2-dibromoetano (0,12 ml) a una velocidad adecuada para mantener la temperatura por debajo de 65 °C, después la mezcla se agitó durante 10 min más. Se añadió gota a gota una solución de 4-yodopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,17 g, 10,2 mmol) en DMA (2 ml) y se agitó a 40-45 °C durante 30 min. La mezcla resultante se añadió a una mezcla de 5-bromo-1H-indazol (1,00 g, 5,08 mmol), CuI (80 mg, 0,42 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (260 mg, 0,36 mmol) en DMA (1 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó
- 35

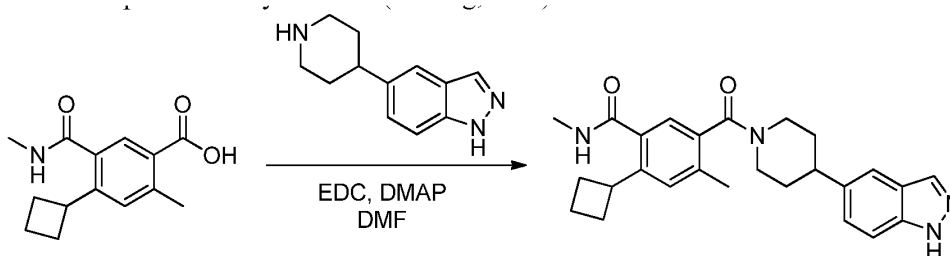
durante una noche a 85 °C, después se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 12 %).



5

**Compuesto intermedio 62.5. 5-(Piperidin-4-il)-1H-indazol.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 4-(1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **62.4**, 200 mg, 0,60 mmol) en diclorometano (3 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después el pH de la solución se ajustó cuidadosamente a 8-9 con bicarbonato sódico acuoso (ac. sat.). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir los compuestos del título en forma de un aceite de color amarillo (100 mg, 75 %).

10

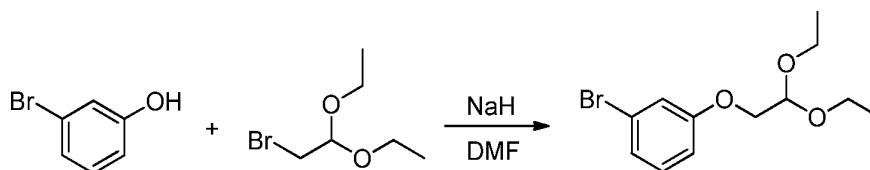


**Compuesto de referencia 62. 5-(4-(1 H-Indazol-5-il)piperidin-1-carbonil)-2-ciclobutil-N,4-dimetilbenzamida.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 5-(piperidin-4-il)-1H-indazol (compuesto **62.5**, 100 mg, 0,50 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). Se añadieron EDC·HCl (192 mg, 1,00 mmol), 4-dimetilaminopiridina (122 mg, 1,00 mmol) y ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-(metilcarbamoyl)benzoico (compuesto **62.3**, 122 mg, 0,49 mmol) y la solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente, seguido de purificación adicional por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 0,05 % de TFA y CH<sub>3</sub>CN (30 % de CH<sub>3</sub>CN hasta 47 % en 7 min, hasta 100 % en 3 min, abajo a 30 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (71,2 mg, 33 %). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 431 (M+H)<sup>+</sup>.

15

20

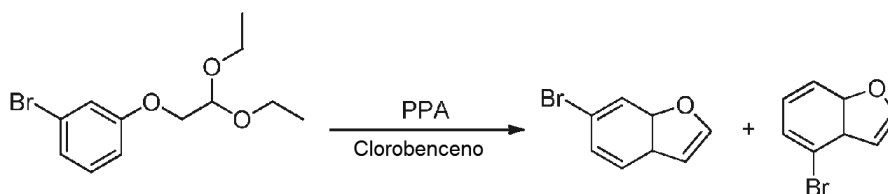
25



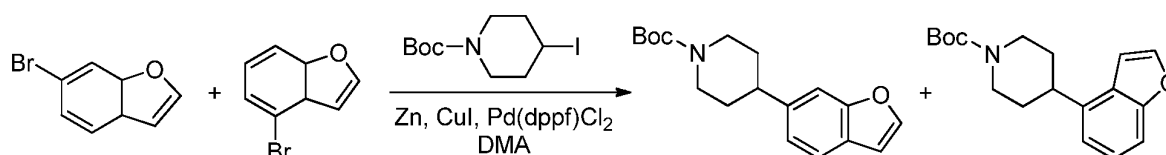
**Compuesto intermedio 63.1. 1-Bromo-3-(2,2-dietoxietoxy)benzene.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 3 l, se puso una solución de 3-bromofenol (50,00 g, 289,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 l). El sistema se purgó con nitrógeno y la solución se enfrió a 0 °C, después se añadió en porciones hidruro sódico (60 %, 12,8 g, 320 mmol). A la mezcla resultante se añadió gota a gota 2-bromo-1,1-dietoxietano (53,1 ml, 345 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante una noche a 120 °C, detrás de un escudo antiexplosiones (**PRECAUCIÓN:** NaH y DMF pueden volverse una reacción de fuga térmica. Se realizaron todas las precauciones de seguridad necesarias). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (3 l). La mezcla se lavó con salmuera (4 x 500 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50-1/30) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (78,9 g, 94 %).

30

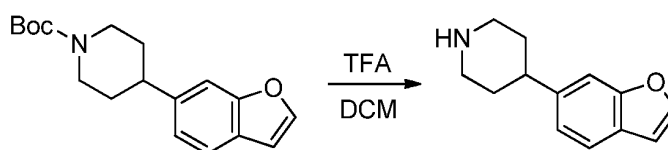
35



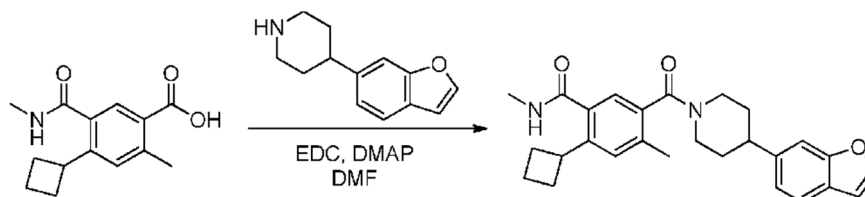
**Compuesto intermedio 63.2 y compuesto 63.3. 6-Bromo-3a,7a-dihydrobenzofurano y 4-bromo-3a,7a-dihydrobenzofurano.** En un matraz de fondo redondo de 1 l, se puso cuidadosamente una mezcla de 1-bromo-3-(2,2-dietoxietoxy)benzene (compuesto **63.1**, 62,9 g, 218 mmol) y ácido polifosfórico (157 g) en clorobenceno (320 ml). La mezcla se agitó durante una noche a 90 °C, después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó cuidadosa y lentamente con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo(1:50-1:30) como eluyente para producir una mezcla de los compuestos del título en forma de un aceite de color pardo (20 g, en bruto).



**Compuesto intermedio 63.4 y compuesto intermedio 63.5. 4-(Benzofuran-6-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 4-(benzofuran-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una suspensión de Zn (1,13 g, 17,3 mmol) en DMA (5 ml). Se añadió gota a gota una mezcla 7:5 v/v de TMSCl/1,2-dibromoetano (0,5 ml) al matraz de reacción para mantener la temperatura por debajo de 65 °C, después la mezcla se agitó durante 10 min más. A esta mezcla se añadió gota a gota una solución de 4-yodopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,40 g, 17,4 mmol) en DMA (40 ml) con agitación y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla anterior se filtró y se añadió a una mezcla de 6-bromo-3a,7a-dihydrobenzofurano (compuesto **63.2**) y 4-bromo-3a,7a-dihydrobenzofurano (compuesto **63.3**) (2,83 g, 14,2 mmol) y CuI (274 mg, 1,44 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,18 g, 1,6 mmol) en DMA (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 85 °C, después se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con salmuera (3 x 80 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-1/20) como eluyente para producir 4-(1-benzofuran-6-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **63.4**) en forma de un aceite incoloro (267 mg, 6 %) y 4-(1-benzofuran-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **63.5**) en forma de un sólido de color blanquecino (320 mg, 7 %).

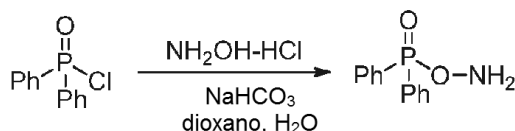


**Compuesto intermedio 63.6. 4-(Benzofuran-6-il)piperidina.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 4-(1-benzofuran-6-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **63.4**, 200 mg, 0,66 mmol) en diclorometano (3 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó a 15 °C durante 1 hora, después el pH se ajustó cuidadosamente a ~9 con hidróxido sódico acuoso (2 M). La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (150 mg, en bruto).

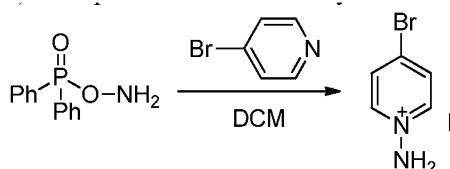


**Compuesto de referencia 63. 5-(4-(Benzofuran-6-il)piperidin-1-carbonil)-2-ciclobutil-N,4-dimetilbenzamida.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de 4-(benzofuran-6-il)piperidina (compuesto **63.6**) (110 mg, 0,55 mmol), ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-(metilcarbamoil)benzoico (compuesto **62.3**, 135 mg, 0,55 mmol), EDC•HCl (210 mg, 1,10 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (133,5 mg, 1,09 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). La

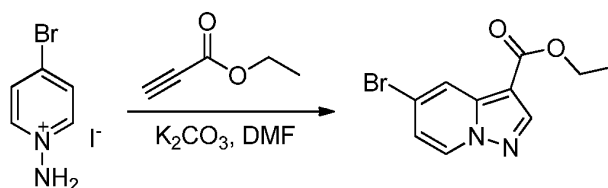
solución resultante se agitó durante 2 h a 15 °C, después se diluyó con EtOAc (60 ml). La mezcla resultante se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (110 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 0,05 % de TFA y CH<sub>3</sub>CN (51,0 % de CH<sub>3</sub>CN hasta 60,0 % en 9 min, hasta 100,0 % en 5 min, abajo a 51,0 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (46,0 mg, 20 %). *m/z* (EN+) 431 (M+H)<sup>+</sup>.



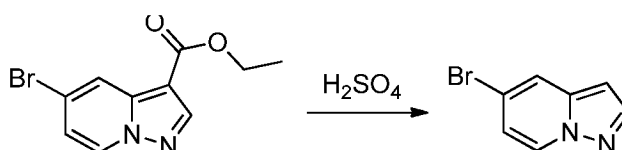
**Compuesto intermedio 64.1. Óxido de (aminooxi)difenilfosfina.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 500 ml, se puso una solución de clorhidrato de hidroxilamina (30,0 g, 432 mmol) en H<sub>2</sub>O/dioxano (90/45 ml). La solución se enfrió a 0-5 °C, después se añadió en porciones bicarbonato sódico (36,5 g, 434 mmol) durante 10 min y la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de difenilfosfinoilo (41,0 g, 173 mmol) en dioxano (45 ml) a 0-5 °C durante 30 min, después la mezcla resultante se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua (200 ml), NaOH (0,25 M, 200 ml) y PE (200 ml). El producto se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 g, en bruto).



**Compuesto intermedio 64.2. Yoduro de 1-amino-4-bromopiridin-1-io.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de clorhidrato de 4-bromopiridina (13,8 g, 71,0 mmol) en agua (50 ml). La solución se enfrió a 0-5 °C, después se añadió en porciones bicarbonato sódico (12,0 g, 141 mmol) durante 10 min y la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 30 min. La mezcla se extrajo con DCM (4 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron. El filtrado se puso en un matraz de fondo redondo de 500 ml, después se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno. Se añadió óxido de (aminooxi)difenilfosfina (compuesto **64.1**, 20 g, pureza de ~70 %, 60 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió cuidadosamente con HI acuoso (8 ml, 45 %) y se agitó durante 30 min. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con DCM (200 ml) y hexanos (200 ml) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (15 g, en bruto).

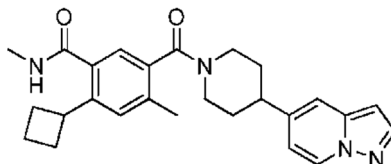


**Compuesto intermedio 64.3. 5-Bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, se puso una solución de yoduro de 1-amino-4-bromopiridin-1-io (compuesto **64.2**, 15 g, pureza de ~50 %, 24,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (80 ml). Se añadió en porciones carbonato potásico (10,6 g, 76,7 mmol), seguido de la adición gota a gota de propiolato de etilo (11,7 ml, 115 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc (300 ml) y agua (100 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (300 mg, 6 %).

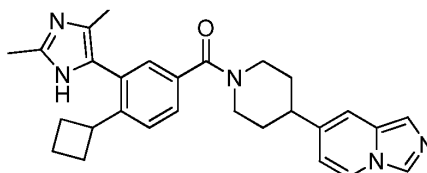


**Compuesto intermedio 64.4. 5-Bromopirazolo[1,5-a]piridina.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso 5-

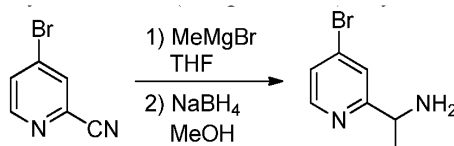
5 bromopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (compuesto **64.3**, 100 mg, 0,37 mmol). Se añadió cuidadosamente en porciones ácido sulfúrico (50 %, 4 ml) a temperatura ambiente, después la solución resultante se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH de la solución se ajustó cuidadosamente a 8-9 con hidróxido sódico acuoso (5 M) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (40 mg, 55 %).



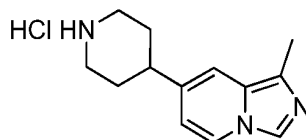
10 **Compuesto de referencia 64. 2-Ciclobutil-*N*,4-dimetil-5-(4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)piperidin-1-carbonil)benzamida.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **62**, excepto porque se usó 5-bromopirazolo[1,5-*a*]piridina (compuesto **64.4**) en lugar de 5-bromo-1*H*-indazol para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN+) 431 (M+H)<sup>+</sup>.



15 **Compuesto 65. (4-Ciclobutil-3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)fenil)(4-(imidazo[1,5-*a*]piridin-7-il)piperidin-1-il)metanona.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1**, excepto porque se usó ácido 4-ciclobutil-3-yodobenzoico (compuesto **9.3**) en lugar de ácido 5-yodo-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **1.3**) y se usó clorhidrato de 7-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridina (compuesto **39.5**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) para producir el compuesto del título. *m/z* (EN+) 454 (M+H)<sup>+</sup>.

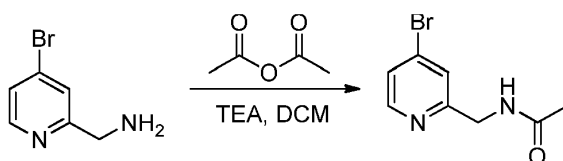


25 **Compuesto intermedio 66.1. 1-(4-Bromopiridin-2-il)etanamina.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de bromuro de metilmagnesio (3 M en THF) (63,4 ml, 190 mmol) en THF (100 ml). Una solución de 4-bromopiridin-2-carbonitrilo (11,6 g, 63,4 mmol; patente de Estados Unidos 2009/0239876 A1, ejemplo 2) en THF (40 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente durante 40 min. Después, se añadió gota a gota metanol (40 ml), seguido de la adición en porciones de borohidruro sódico (11,8 g, 312 mmol) en varios lotes. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con acetato de etilo (200 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 9 con hidróxido sódico acuoso (1 M) y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 10,3 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

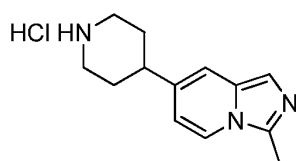


35 **Compuesto intermedio 66.2. Clorhidrato de 1-metil-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridina.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **39.5**, excepto porque se usó 1-(4-bromopiridin-2-il)etanamina (compuesto **66.1**) en lugar de (4-bromopiridin-2-il)metanamina (compuesto **39.1**).

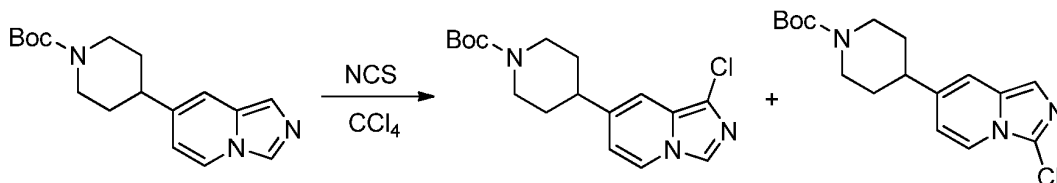




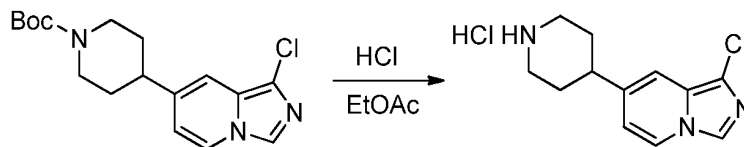
5 **Compuesto intermedio 67.1. N-((4-Bromopiridin-2-il)metil)acetamida.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de (4-bromopiridin-2-il)metanamina (compuesto **39.1**, 4,5 g, 24,1 mmol) en diclorometano (160 ml). Se añadieron cuidadosamente trietilamina (6,72 ml, 48,2 mmol) y anhídrido acético (2,29 ml, 24,2 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se inactivó lentamente con agua (200 ml). El pH de la solución se ajustó lentamente a 9-12 con carbonato sódico acuoso (3 M) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrido, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1-10:1) como eluyente para producir 4,0 g (73 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



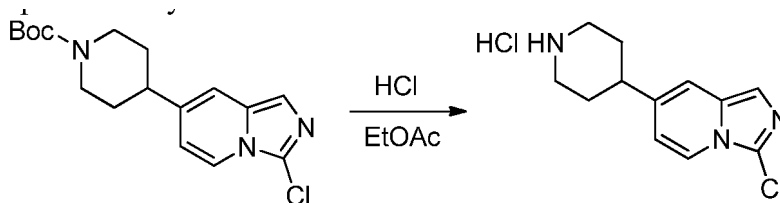
15 **Compuesto intermedio 67.2. Clorhidrato de 3-metil-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]piridina.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **39.5**, excepto porque se usó N-((4-bromopiridin-2-il)metil)acetamida (compuesto **67.1**) en lugar de N-((4-bromopiridin-2-il)metil)formamida (compuesto **39.2**).



20 **Compuesto intermedio 68.1 y compuesto intermedio 68.2. 4-(1-Cloroimidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 4-(3-cloroimidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de 4-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **39.4**, 170 mg, 0,56 mmol) en CCl<sub>4</sub> (3 ml). Se añadió N-clorosuccinimida (75 mg, 0,56 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para producir 45 mg (24 %) de 4-(1-cloroimidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **68.1**) en forma de un sólido de color amarillo y 64 mg (34 %) de 4-(3-cloroimidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **68.2**) en forma de un sólido de color amarillo.



30 **Compuesto intermedio 68.3. Clorhidrato de 1-cloro-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]piridina.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1.2**, excepto porque se usó 4-(1-cloroimidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **68.1**) en lugar de 4-(4-cianofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **1.1**) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

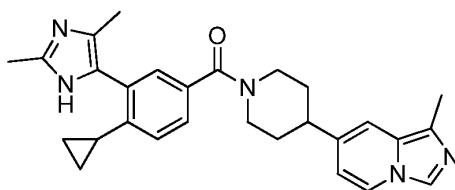


**Compuesto intermedio 71.1. Clorhidrato de 3-cloro-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]piridina.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1.2**, excepto porque se usó 4-(3-cloroimidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **68.2**) en lugar de 4-(4-cianofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **1.1**) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

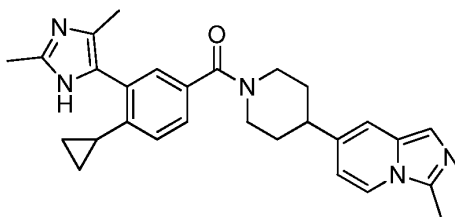
Los compuestos en la **TABLA 4** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos con materiales de partida fácilmente disponibles o componentes básicos descritos en este manuscrito. Los procedimientos utilizados fueron similares a los usados para la preparación del compuesto **1**, usando ácido 5-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **1.8**) y las aminas respectivas (compuesto **5.2**, compuesto **39.5**, compuesto **66.2**, compuesto **67.2**, compuesto **68.3** o compuesto **71.1**).

TABLA 4

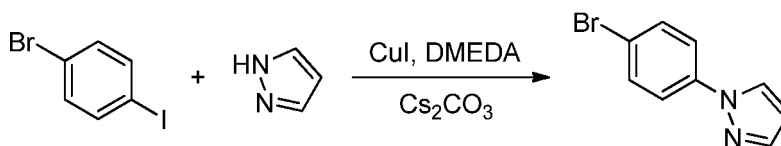
Comp.	Nombre	Estructura	$m/z$ (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
69	4-(1-(5-(2,4-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		385
70	(5-(2,4-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2,4-dimetilfenil)(4-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-il)metanona		428
66	(5-(2,4-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2,4-dimetilfenil)(4-(1-metilimidazo [1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-il)metanona		442
67	(5-(2,4-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2,4-dimetilfenil)(4-(3-metilimidazo [1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-il)metanona		442
68	(4-(1-cloroimidazo [1,5-a]piridin-7-il) piperidin-1-il)(5-(2,4-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2,4-dimetilfenil) metanona		462
71	(4-(3-cloroimidazo [1,5-a]piridin-7-il) piperidin-1-il)(5-(2,4-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2,4-dimetilfenil) metanona		462



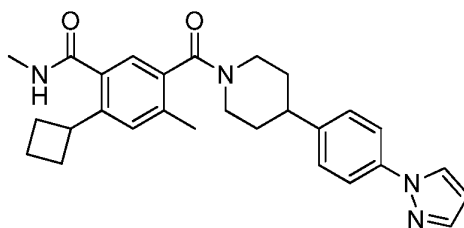
5 **Compuesto 72. (4-Ciclopropil-3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)(4-(1-metilimidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-il)metanona.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1**, excepto porque se usó 4-ciclopropil-3-propionilbenzoato de metilo (compuesto **10.7**) en lugar de 2,4-dimetil-5-propionilbenzoato de metilo (compuesto **1.5**) y se usó clorhidrato de 1-metil-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]piridina (compuesto **66.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**).  $m/z$  (EN+) 454 (M+H)<sup>+</sup>.



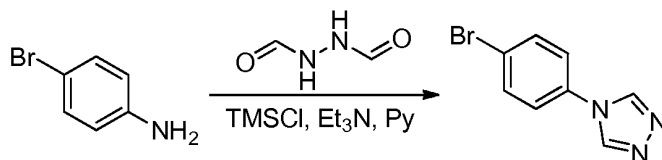
10 **Compuesto 73. (4-Ciclopropil-3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)(4-(3-metilimidazo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-1-il)metanona.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1**, excepto porque se usó 4-ciclopropil-3-propionilbenzoato de metilo (compuesto **10.7**) en lugar de 2,4-dimetil-5-propionilbenzoato de metilo (compuesto **1.5**) y se usó clorhidrato de 3-metil-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]piridina (compuesto **67.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**).  $m/z$  (EN+) 454 (M+H)<sup>+</sup>.



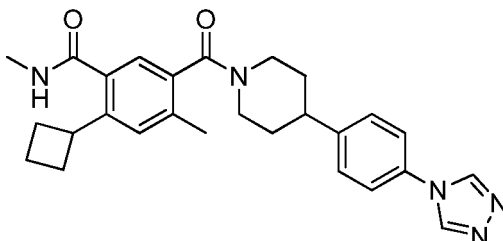
15 **Compuesto intermedio 74.1. 1-(4-Bromofenil)-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una mezcla de 1-bromo-4-yodobenceno (2,82 g, 9,97 mmol), 1H-pirazol (680 mg, 9,99 mmol), CuI (380 mg, 2,00 mmol), DMEDA (430  $\mu$ l, 4,00 mmol, 0,40 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,52 g, 20,00 mmol) y CH<sub>3</sub>CN (40 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 82 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:12) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,1 g, 94 %).



25 **Compuesto de referencia 74. 5-(4-(4-(1H-Pirazol-1-il)fenil)piperidin-1-carbonil)-2-ciclobutil-N,4-dimetilbenzamida.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **62**, excepto porque se usó 1-(4-bromofenil)-1H-pirazol (compuesto **74.1**) en lugar de 5-bromo-1H-indazol para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 457 (M+H)<sup>+</sup>.

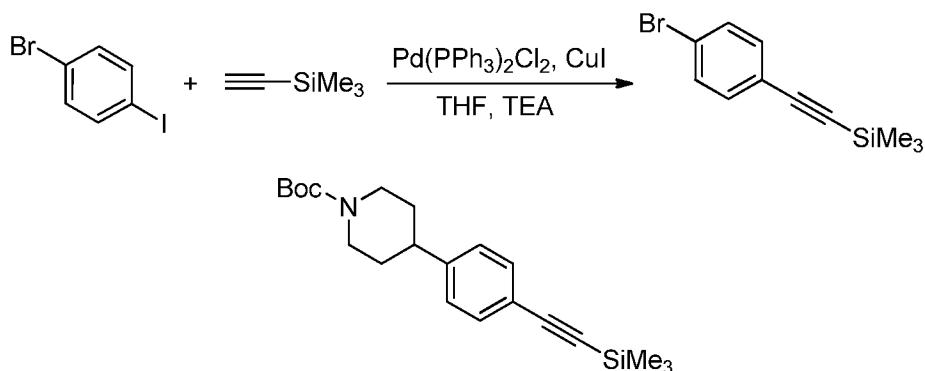


5 **Compuesto intermedio 75.1. 4-(4-Bromofenil)-4H-1,2,4-triazol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 4-bromoanilina (1,71 g, 9,94 mmol), *N'*-formilformohidrazida (2,64 g, 30,0 mmol) y trietilamina (9,74 ml, 69,9 mmol, 7,00 equiv.) en piridina (40 ml). Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (19,2 ml, 151 mmol) y la solución resultante se agitó durante 18 h a 100 °C, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (6 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con éter (30 ml) y los sólidos se recogieron por filtración para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (1,6 g, 72 %).

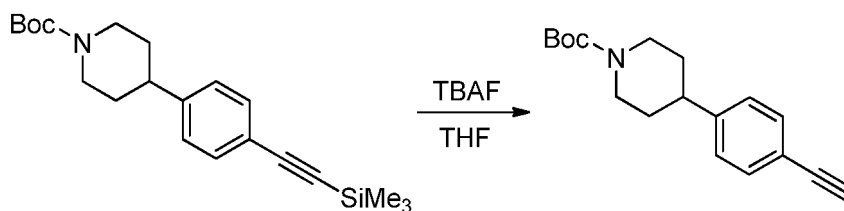


10 **Compuesto de Referencia 75. 5-(4-(4-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)fenil)piperidin-1-carbonil)-2-ciclobutil-N,4-dimetilbenzamida.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **62**, excepto porque se usó 4-(4-bromofenil)-4H-1,2,4-triazol (compuesto **75.1**) en lugar de 5-bromo-1*H*-indazol para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (EN+) 458 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Compuesto intermedio 76.1. ((4-Bromofenil)etinil)trimetilsilano.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, que se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1-bromo-4-yodobenceno (1,00 g, 3,53 mmol) en tetrahidrofurano/TEA(9:1) (30 ml). Se añadieron PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (50 mg, 0,07 mmol), CuI (13,4 mg, 0,07 mmol) y etiniltrimetilsilano (748 μl, 5,29 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,83 g, 93 %).

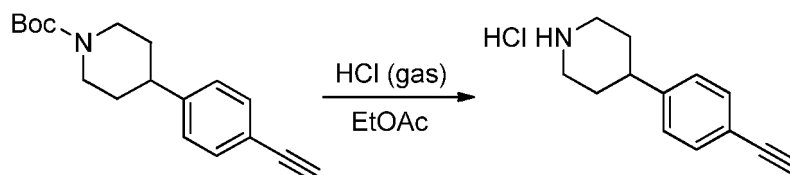


25 **Compuesto intermedio 76.2. 4-(4-((Trimetilsilil)etinil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **62.4**, excepto porque se usó ((4-bromofenil)etinil)trimetilsilano (compuesto **76.1**, 850 mg, 3,36 mmol) en lugar de 5-bromo-1*H*-indazol para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,80 g, 67 %).

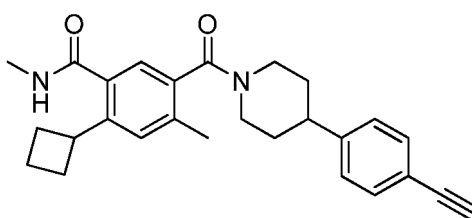


30 **Compuesto intermedio 76.3. 4-(4-Etinilfenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 4-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **76.2**, 1,34 g, 3,75 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,95 g, 7,47 mmol) y la solución resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con

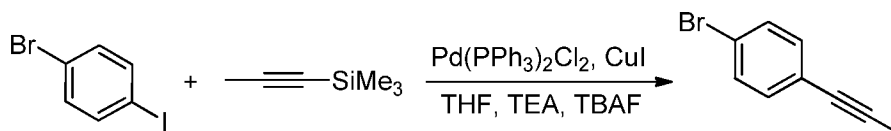
EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,0 g, en bruto).



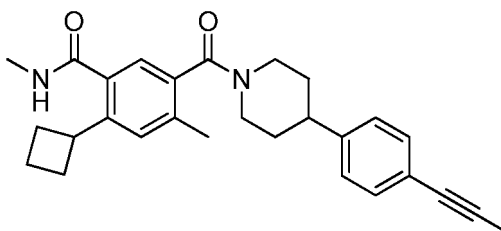
- 5 **Compuesto intermedio 76.4. Clorhidrato de 4-(4-etinilfenil)piperidina.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 4-(4-etinilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **76.3**, 1,0 g, 3,5 mmol) en acetato de etilo (20 ml). Se introdujo cloruro de hidrógeno (g) burbujeando a través de la solución y la solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos que se formaron se recogieron por filtración y se lavaron con hexanos (3 x 10 ml) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (630 mg, 81 %).



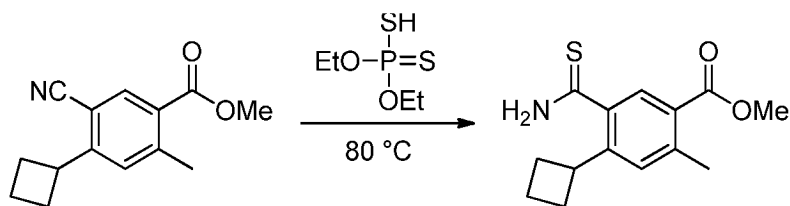
- 10 **Compuesto de referencia 76. 2-Ciclobutil-5-(4-(4-etinilfenil)piperidin-1-carbonil)-N,4-dimetilbenzamida.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **62**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(4-etinilfenil)piperidina (compuesto **76.4**, 178 mg, 0,81 mmol) en lugar de 5-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol (compuesto **62.5**) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20,1 mg, 12 %).  $m/z$  (EN+) 415 (M+H)<sup>+</sup>.
- 15



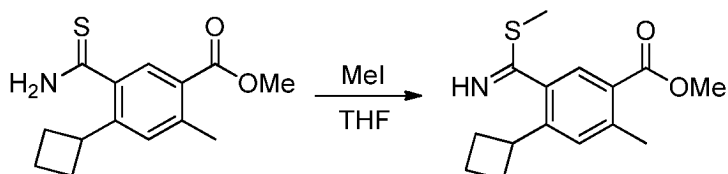
- 20 **Compuesto intermedio 77.1. 1-Bromo-4-(prop-1-in-1-il)benzene.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, que se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 1-bromo-4-yodobenceno (2,00 g, 7,07 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (99,2 mg, 0,14 mmol),  $\text{CuI}$  (26,8 mg, 0,14 mmol), trimetil(prop-1-in-1-il)silano (2,08 ml, 14,1 mmol) y tetrahydrofurano/TEA (9:1) (100 ml). Se inició la agitación y se añadió rápidamente fluoruro de tetrabutilamonio (3,69 g, 14,1 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (1,0 g, 73 %).
- 25



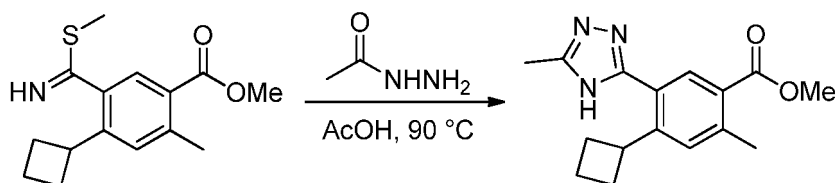
- 30 **Compuesto de referencia 77. 2-Ciclobutil-N,4-dimetil-5-(4-(4-(prop-1-in-1-il)fenil)piperidin-1-carbonil)benzamida.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **62**, excepto porque se usó 1-bromo-4-(prop-1-in-1-il)benzene (compuesto **77.1**) en lugar de 5-bromo-1*H*-indazol para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 429 (M+H)<sup>+</sup>.



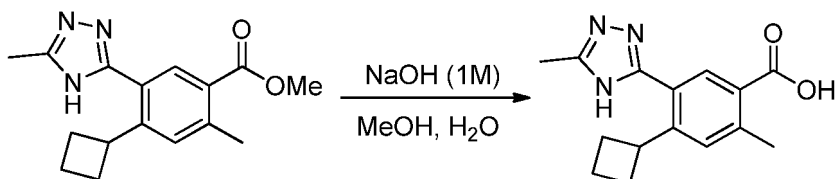
5 **Compuesto intermedio 78.1. 5-Carbamotioil-4-ciclobutil-2-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo se añadió 5-ciano-4-ciclobutil-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **6.4**, 3,63 g, 0,015 mol), difosfonato de O,O'-dietilo (10 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas (**PRECAUCIÓN:** aparece un desprendimiento de gas significativo - esta y otras reacciones descritas en el presente documento deben realizarse en campanas de extracción bien ventiladas). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo = 80/20 a 50/50) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,06 g, rendimiento del 78 %). *m/z* (EN+) 264 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,29 - 2,15 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H).



15 **Compuesto intermedio 78.2. 4-Ciclobutil-5-(imino(metil)metil)-2-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo se añadió 5-carbamotioil-4-ciclobutil-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **78.1**, 861 mg, 3,27 mmol) en THF (10 ml). Se añadió gota a gota yodometano (400 µl, 6,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (acetato de etilo a acetato de etilo/metanol = 95/5) para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (807 mg, rendimiento del 89 %). *m/z* (EN+) 278 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,67 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,88 - 3,71 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 1H).

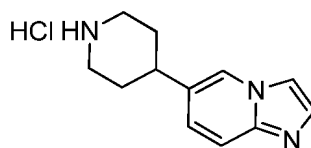


25 **Compuesto intermedio 78.3. 4-Ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo se añadió 4-ciclobutil-5-(imino(metil)metil)-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **78.2**, 556 mg, 2,00 mmol) y acetohidrazida (223 mg, 3,00 mol) en ácido acético (6 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo = 50/50 a 30/70) para producir el compuesto en forma de un sólido de color blanco (243 mg, rendimiento del 43 %). *m/z* (EN+) 286 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,23 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,24 - 4,05 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 1H).

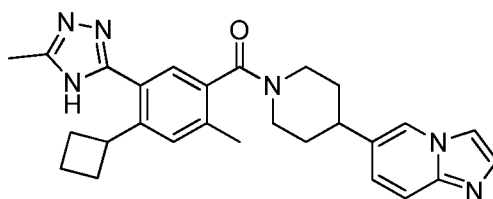


35 **Compuesto intermedio 78.4. Ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoico.** A una solución de 4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoato de metilo (compuesto **78.3**, 240 mg, 0,842 mmol) en metanol (5 ml) se añadió NaOH acuoso (6 ml, 1 M). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 6 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 2 con HCl acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50

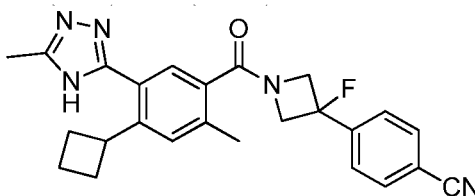
ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (260 mg, cuantitativo).  $m/z$  (EN+) 272 (M+H)<sup>+</sup>.



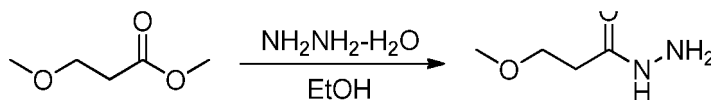
- 5 **Compuesto intermedio 78.5. Clorhidrato de 6-(piperidin-4-il)imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1.2**, excepto porque se usó 6-bromoimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (500 mg) en lugar de 4-bromobenzonitrilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (400 mg, 66 % en 2 etapas).



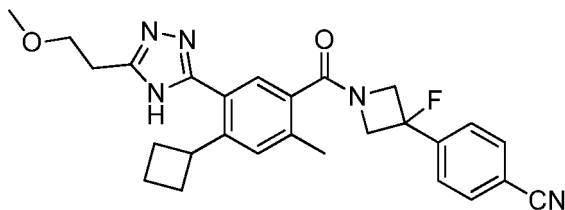
- 10 **Compuesto 78. (4-Ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)(4-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-6-il)piperidin-1-il)metanona.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **62**, excepto porque se usó ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoico (compuesto **78.4**, 100 mg) en lugar de ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-(metilcarbamoil)benzoico (compuesto **62.3**) y se usó clorhidrato de 6-(piperidin-4-il)imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (compuesto **78.5**, 88 mg) en lugar de 5-(piperidin-4-il)-1H-indazol (compuesto **62.5**). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (35,6 mg, 21 %).  $m/z$  (EN+) 455 (M+H)<sup>+</sup>.



- 20 **Compuesto 79. 4-(1-(4-Ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **62**, excepto porque se usó ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoico (compuesto **78.4**) en lugar de ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-(metilcarbamoil)benzoico (compuesto **62.3**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de 5-(piperidin-4-il)-1H-indazol (compuesto **62.5**).  $m/z$  (EN+) 430 (M+H)<sup>+</sup>.

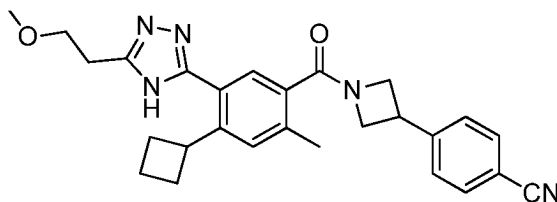


- 25 **Compuesto intermedio 80.1. 3-Metoxipropanohidrazida.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una solución de 3-metoxipropanoato de metilo (30,0 g, 254 mmol) en etanol (100 ml) e hidrato de hidrazina (24,7 ml, 507 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a 80 °C, después se enfrió y se concentró a presión reducida para producir 26,3 g (88 %, en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

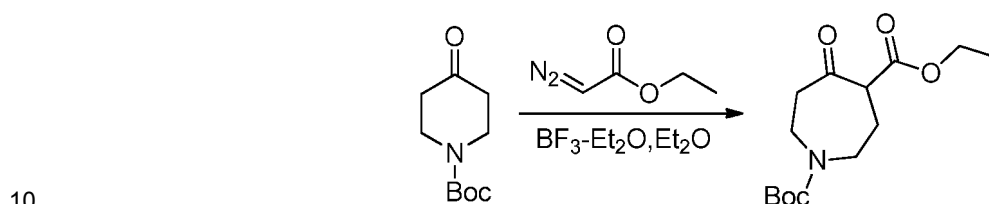


- 30 **Compuesto 80. 4-(1-(4-Ciclobutil-5-(5-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos

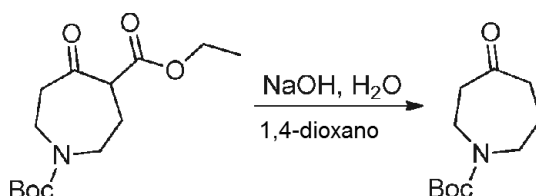
similares a los utilizados para la preparación del compuesto **78**, excepto porque se usó 3-metoxipropanohidrazida (compuesto **80.1**) en lugar de acetohidrazida y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 6-(piperidín-4-il)imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (compuesto **78.5**).  $m/z$  (EN+) 474 (M+H)<sup>+</sup>.



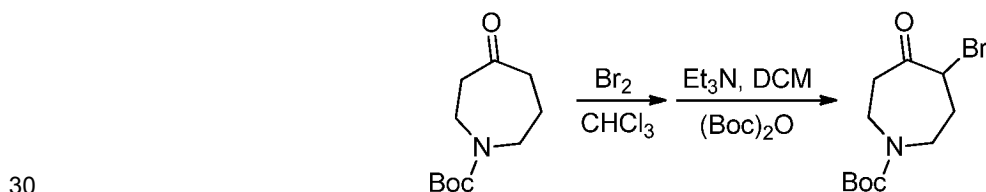
- 5 **Compuesto 81. 4-(1-(4-Ciclobutil-5-(5-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **78**, excepto porque se usó 3-metoxipropanohidrazida (compuesto **80.1**) en lugar de acetohidrazida y se usó clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 6-(piperidín-4-il)imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (compuesto **78.5**).  $m/z$  (EN+) 456 (M+H)<sup>+</sup>.



- 15 **Compuesto intermedio 82.1. 5-Oxoazepano-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*terc*-butilo.** A una solución de 4-oxopiperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 g, 100 mmol) en éter dietílico (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -30 °C, se añadió gota a gota una solución de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (16,0 ml, 130 mmol) en éter (20 ml). Después de agitar durante 30 min a -30 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-diazoacetato de etilo (16,0 g, 140 mmol) en éter (20 ml) a la reacción a -30 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a -30 °C, después a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con carbonato potásico acuoso al 30 % (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) como eluyente para formar 19 g (66 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.
- 20



- 25 **Compuesto intermedio 82.2. 4-Oxoazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo.** A una solución de 5-oxoazepano-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*terc*-butilo (compuesto **82.1**, 19,0 g, 66,6 mmol) en 1,4-dioxano (190 ml) se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (4,00 g, 100 mmol) en agua (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, el pH se ajustó a 4-5 con cloruro de hidrógeno (ac. 3 M) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como eluyente para formar 11 g (77 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

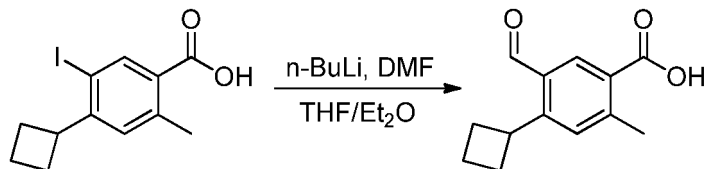


**Compuesto intermedio 82.3. 4-Bromo-5-oxoazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo.** A una solución de 4-oxoazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **82.2**, 11,0 g, 51,6 mmol) en cloroformo (220 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromo (3,98 ml, 77,6 mmol) en cloroformo (110 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después los sólidos que se formaron se recogieron por filtración y se



disolvieron en diclorometano (200 ml). Se añadieron trietilamina (16,8 ml, 121 mmol) y (Boc)<sub>2</sub>O (8,70 g, 40,3 mmol) a la mezcla a 0 °C y la solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para dar 4,0 g (27 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

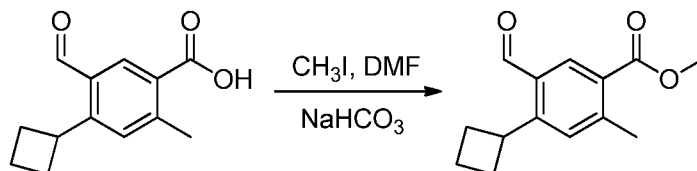
5



10

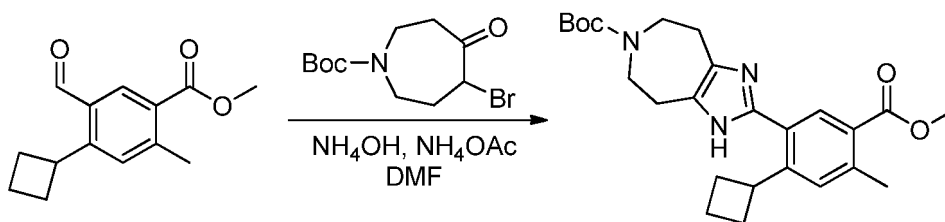
**Compuesto intermedio 82.4. Ácido 4-ciclobutil-5-formil-2-metilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido 4-ciclobutil-5-yodo-2-metilbenzoico (compuesto **62.1**, 5,00 g, 80 %, 12,7 mmol) en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano y  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml/50 ml). La solución se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ , después se añadió gota a gota  $n$ -butillitio (15 ml, 2,5 M en hexanos) con agitación. Se añadió  $N,N$ -dimetilformamida (2,64 ml, 34,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a  $-78^\circ\text{C}$ , después se inactivó cuidadosamente mediante adición lenta de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso (sat., 50 ml). El pH se ajustó a 1-2 con cloruro de hidrógeno acuoso (6 M), después se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (4 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como eluyente para formar 1,62 g (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15



20

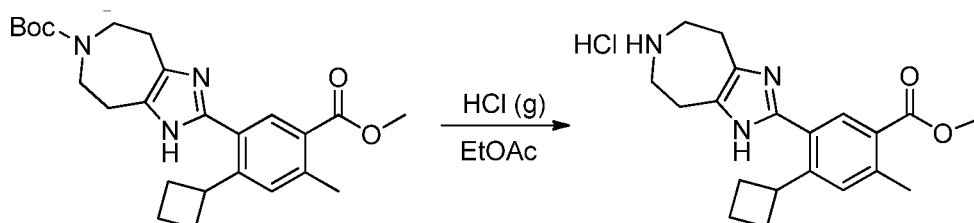
**Compuesto intermedio 82.5. 4-Ciclobutil-5-formil-2-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una mezcla de ácido 4-ciclobutil-5-formil-2-metilbenzoico (compuesto **82.4**, 500 mg, 2,29 mmol) en  $N,N$ -dimetilformamida (10 ml) y bicarbonato sódico (390 mg, 4,64 mmol). Con agitación, se añadió gota a gota yoduro de metilo (430  $\mu\text{l}$ , 6,90 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción después se diluyó con  $\text{EtOAc}$  (50 ml) y la mezcla se lavó con salmuera (4 x 10 ml). La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida para producir 0,40 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo



25

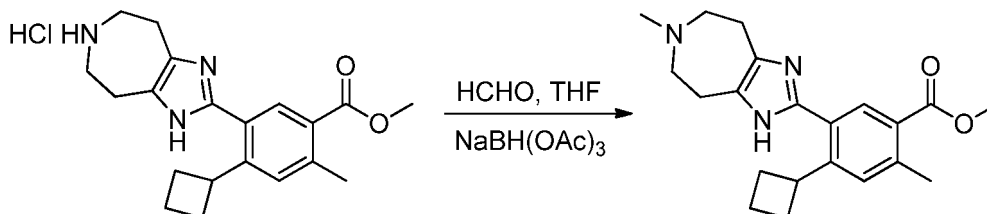
**Compuesto intermedio 82.6. 2-(2-Ciclobutil-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenil)-4,5,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d]azepin-6(1H)-carboxilato de *tert*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una mezcla de 4-ciclobutil-5-formil-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **82.5**, 300 mg, 1,29 mmol), acetato amónico (449 mg, 5,83 mmol), 4-bromo-5-oxoazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **82.3**, 564 mg, 1,93 mmol) e hidróxido de amonio (25 %) (597  $\mu\text{l}$ , 3,87 mmol) en  $N,N$ -dimetilformamida (8 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a  $130^\circ\text{C}$ , después se enfrió y se inactivó con agua/hielo (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como eluyente para producir 0,10 g (18 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30

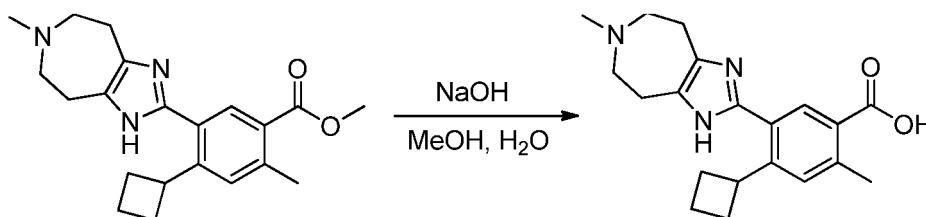


35

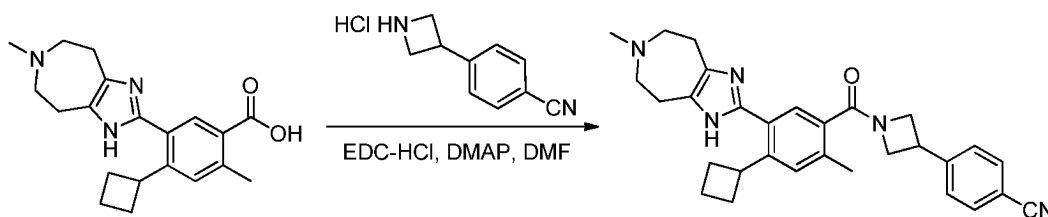
**Compuesto intermedio 82.7. Clorhidrato de 4-ciclobutil-5-(1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)-2-metilbenzoato de *terc*-butilo.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml, se puso una solución de 2-(2-ciclobutil-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenil)-4,5,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d]azepin-6(*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **82.6**, 200 mg, 0,46 mmol) en EtOAc (10 ml). Se introdujo cloruro de hidrógeno (gas) en la solución mediante burbujeo y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir 136 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



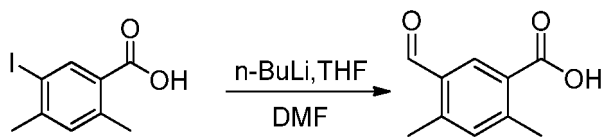
**Compuesto intermedio 82.8. 4-Ciclobutil-2-metil-5-(6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)benzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una mezcla de clorhidrato de 4-ciclobutil-5-(1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **82.7**, 40 mg, 0,11 mmol), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (75 mg, 0,35 mmol) y formaldehído (37 % en peso) (26 µl, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 40 °C, después se enfrió y el pH de la solución se ajustó a 8-9 con bicarbonato sódico (sat.). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 20 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



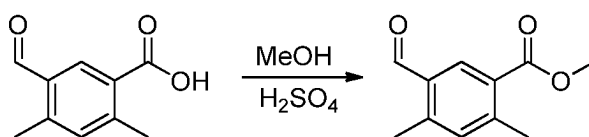
**Compuesto intermedio 82.9. Ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-(6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)benzoico.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una mezcla de 4-ciclobutil-2-metil-5-(6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)benzoato de metilo (compuesto **82.8**, 40 mg, 0,11 mmol) y NaOH (18 mg, 0,44 mmol) en metanol (4 ml), agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron a presión reducida. El pH de la solución residual se ajustó a aproximadamente 1 con cloruro de hidrógeno (3 M) y se concentró a presión reducida para producir 0,10 g (en bruto) del producto del título en forma de la sal HCl en forma de un sólido de color amarillo.



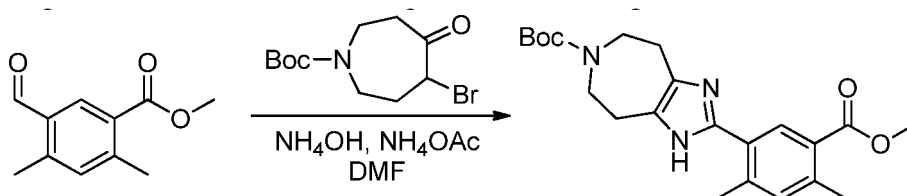
**Compuesto 82. 4-(1-(4-Ciclobutil-2-metil-5-(6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una mezcla de ácido 4-ciclobutil-2-metil-5-(6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)benzoico (compuesto **82.9**, 40 mg, 0,12 mmol), EDCI·HCl (45,4 mg, 0,24 mmol, 2,00 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (29 mg, 0,24 mmol) y clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**, 23 mg, 0,12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después se inactivó mediante la adición de agua/hielo (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para producir el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. usando las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, AGUA CON 0,03 % de NH<sub>4</sub>OH y CH<sub>3</sub>CN (30 % de CH<sub>3</sub>CN hasta 43 % en 8 min, hasta 100 % en 4 min, abajo a 30 % en 2 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Las fracciones que contenía producto limpio se combinaron para producir 2,2 mg (4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN<sup>+</sup>) 480 (M+H)<sup>+</sup>.



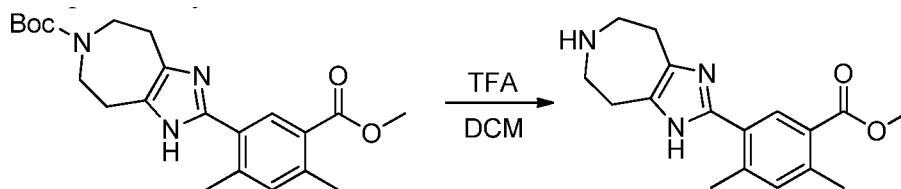
5 **Compuesto intermedio 83.1. Ácido 5-formil-2,4-dimetilbenzoico.** A una solución agitada de ácido 5-yodo-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **1.3**, 5,00 g, 18,1 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en THF, 18 ml, 45 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se añadió gota a gota DMF (5,3 ml, 68 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 0,5 h y después se inactivó cuidadosamente mediante adición lenta de agua (50 ml). El pH de la mezcla se ajustó a ~3-4 con HCl acuoso (6 M) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:5) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,4 g, 74 %).



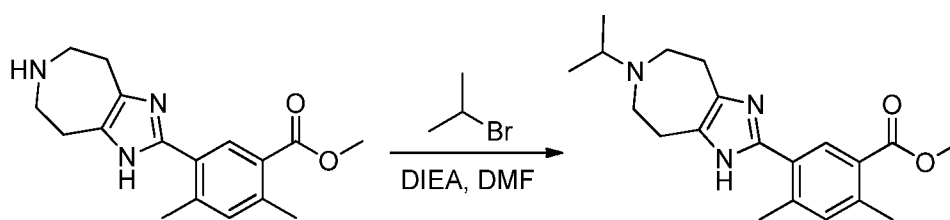
15 **Compuesto intermedio 83.2. 5-Formil-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso ácido 5-formil-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **83.1**, 2,00 g, 11,2 mmol) y metanol (50 ml). Se añadió cuidadosamente gota a gota ácido sulfúrico concentrado (2 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C, después se enfrió y los volátiles se retiraron a presión reducida. El pH del residuo se ajustó a 9 con bicarbonato sódico (sat.), después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 2,0 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



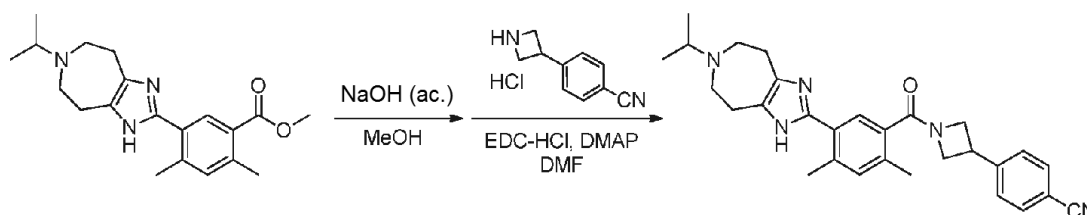
20 **Compuesto intermedio 83.3. 2-(5-(Metoxicarbonil)-2,4-dimetilfenil)-4,5,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d]azepin-6(1H)-carboxilato de *tert*-butilo.** En un tubo cerrado herméticamente de 10 ml, se puso 5-formil-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **83.2**, 500 mg, 2,60 mmol), 4-bromo-5-oxoazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **82.3**, 1,1 g, 3,8 mmol), hidróxido de amonio (25 %) (1,2 ml, 7,8 mmol), acetato amónico (900 mg, 11,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 130 °C detrás de un escudo antiexplosiones, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La mezcla se lavó con salmuera (5 x 20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1) como eluyente para producir 0,80 g (46 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



30 **Compuesto intermedio 83.4. 5-(1,4,5,6,7,8-Hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 2-(5-(metoxicarbonil)-2,4-dimetilfenil)-4,5,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d]azepin-6(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **83.3**, 800 mg, 2,00 mmol) en diclorometano (16 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (4 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó cuidadosamente a 8-9 con NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 0,60 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

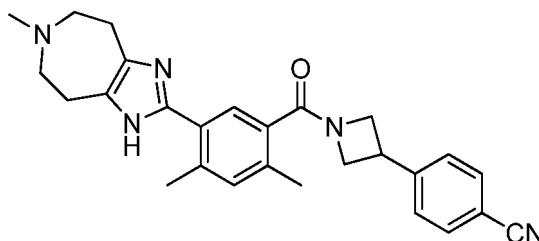


5 **Compuesto intermedio 83.5. 5-(6-Isopropil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 5-(1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **83.4**, 347 mg, 0,84 mmol), 2-bromopropano (790  $\mu$ l, 8,40 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,46 ml, 8,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). La solución se agitó durante 4 h a 80 °C, después se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (4 x 20 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida para producir 0,22 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

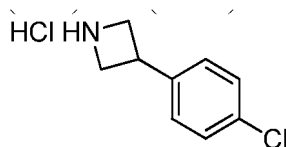


10 **Compuesto 83. 4-(1-(5-(6-Isopropil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)-2,4-dimetilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **82**, excepto porque se usó 5-(6-isopropil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **83.5**) en lugar de 4-ciclobutil-2-metil-5-(6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)benzoato (compuesto **82.8**).  $m/z$  (EN+) 468 (M+H)<sup>+</sup>.

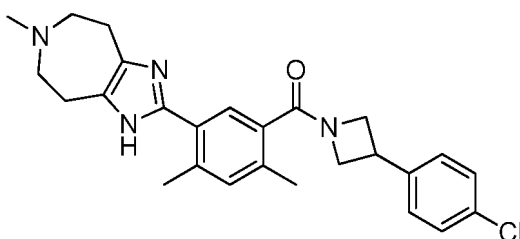
15



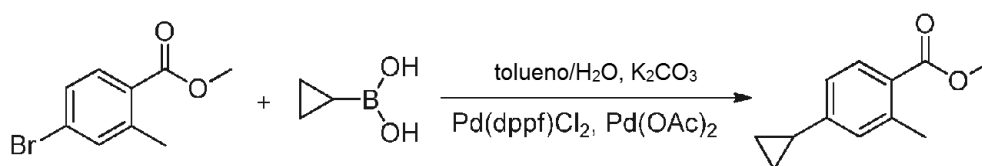
20 **Compuesto 84. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **82**, excepto porque se usó 5-(1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **83.4**) en lugar de clorhidrato de 4-ciclobutil-5-(1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **82.7**).  $m/z$  (EN+) 440 (M+H)<sup>+</sup>.



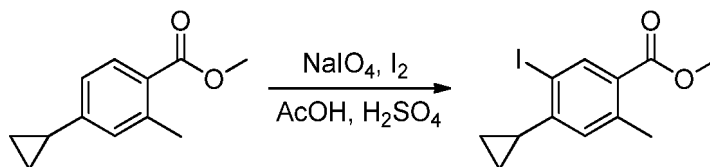
25 **Compuesto intermedio 85.1. Clorhidrato de 3-(4-clorofenil)azetidina.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.2**, excepto porque se usó ácido (4-clorofenil)borónico en lugar de ácido (4-cianofenil)borónico. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 20 % en dos etapas.



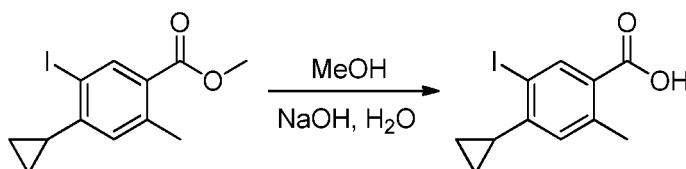
**Compuesto 85. (3-(4-Clorofenil)azetidín-1-il)(2,4-dimetil-5-(6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepín-2-il)fenil)metanona.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **82**, excepto porque se usó 5-(1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepín-2-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **83.4**) en lugar de clorhidrato de 4-ciclobutil-5-(1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepín-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **82.7**) y se usó clorhidrato de 3-(4-clorofenil)azetidina (compuesto **85.1**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 449 (M+H)<sup>+</sup>.



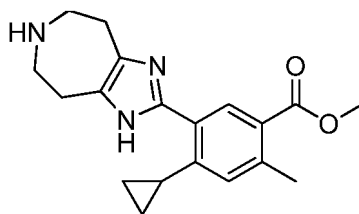
**Compuesto intermedio 86.1. 4-Ciclopropil-2-metilbenzoato de metilo.** A una solución de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **6.1**, 5,00 g, 20,7 mmol, 95 %) en una mezcla de tolueno y H<sub>2</sub>O (20 ml/1 ml) se añadieron carbonato potásico (6,10 g, 44,1 mmol), ácido ciclopropilborónico (2,30 g, 26,8 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (900 mg, 1,23 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (250 mg, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró entonces a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50) como eluyente para producir 2,68 g (61 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



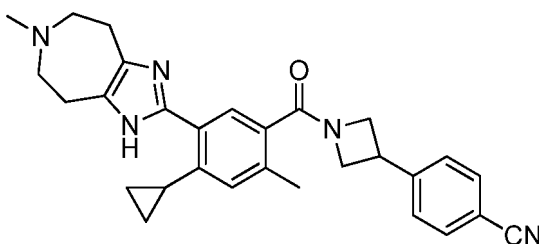
**Compuesto intermedio 86.2. 4-Ciclopropil-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo.** A una solución de 4-ciclopropil-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **86.1**, 2,68 g, 13,4 mmol, 95 %) en AcOH (50 ml) se añadieron NaIO<sub>4</sub> (1,51 g, 7,08 mmol), yodo (3,58 g, 14,1 mmol) y ácido sulfúrico (106 µl, 2,0 mmol, 0,15 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió lentamente agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (ac., sat., 3 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50) como eluyente para producir 2,0 g (45 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



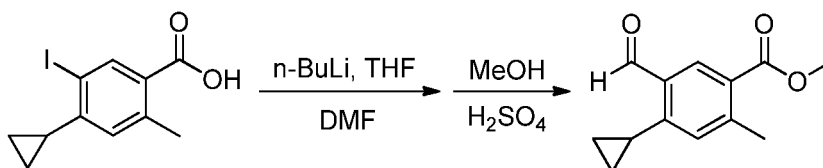
**Compuesto intermedio 86.3. Ácido 4-ciclopropil-5-yodo-2-metilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una solución de 4-ciclopropil-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **86.2**, 15,0 g, 47,5 mmol) en metanol (150 ml). Se añadió una solución de hidróxido sódico (5,70 g, 143 mmol) en agua (75 ml) y la solución resultante se agitó durante 4 h a 60 °C, después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida y la solución restante se ajustó a pH 3 con cloruro de hidrógeno acuoso (12 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl (ac.) (2 x 400 ml) y salmuera (400 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para producir 13,0 g (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



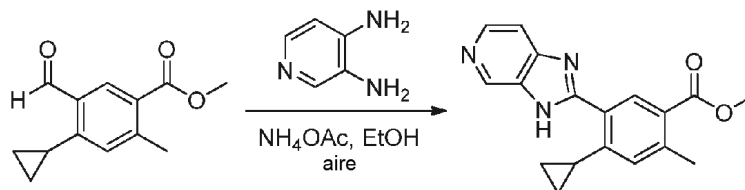
5 **Compuesto intermedio 86.4. 4-Ciclopropil-5-(1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **83.4**, excepto porque se usó ácido 4-ciclopropil-5-yodo-2-metilbenzoico (compuesto **86.3**) en lugar de ácido 5-yodo-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **1.3**).



10 **Compuesto 86. 4-(1-(4-Ciclopropil-2-metil-5-(6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo [4,5-d]azepin-2-il)benzoil)azetidin-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **82**, excepto porque se usó 4-ciclopropil-5-(1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **86.4**) en lugar de clorhidrato de 4-ciclobutil-5-(1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **82.7**).  $m/z$  (EN+) 466 (M+H)<sup>+</sup>.

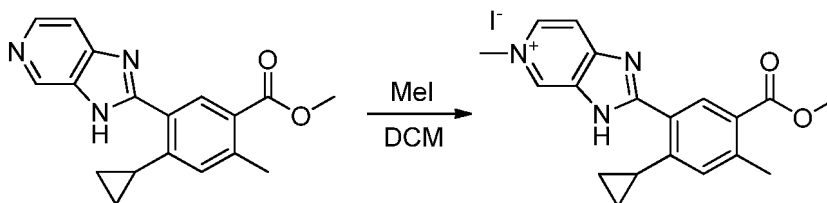


15 **Compuesto intermedio 87.1. 4-Ciclopropil-5-formil-2-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **83.2**, excepto porque se usó ácido 4-ciclopropil-5-yodo-2-metilbenzoico (compuesto **86.3**) en lugar de ácido 5-yodo-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **1.3**).

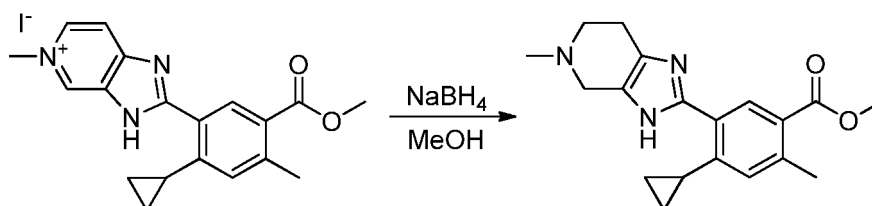


20 **Compuesto intermedio 87.2. 4-Ciclopropil-5-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso una mezcla de 4-ciclopropil-5-formil-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **87.1**, 500 mg, 2,29 mmol), piridin-3,4-diamina (500 mg, 4,58 mmol), NH<sub>4</sub>OAc (1,42 g, 18,4 mmol) y etanol (50 ml). La mezcla resultante se agitó abierta al aire durante 3 días a 70 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con bicarbonato sódico acuoso (sat., 50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente para producir 268 mg (38 %) del compuesto del título en forma de un semisólido de color amarillo.

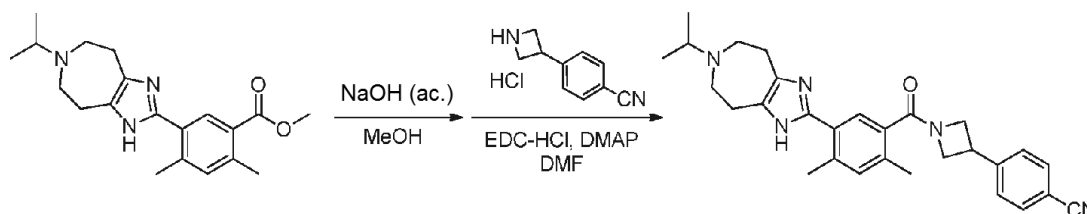
25



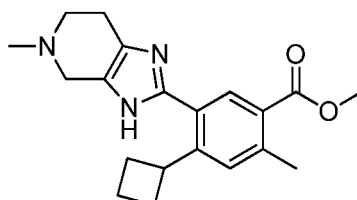
5 **Compuesto intermedio 87.3. Yoduro de 2-(2-ciclopropil-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il**. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 4-ciclopropil-5-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **87.2**, 500 mg, 1,63 mmol) en diclorometano (15 ml). Se añadió gota a gota yodometano (203  $\mu$ l, 3,26 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir 0,30 g (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



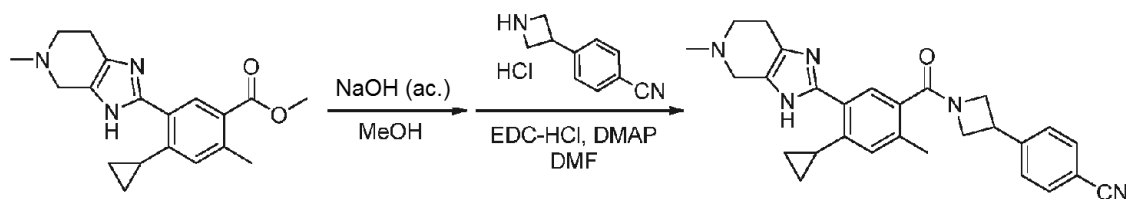
10 **Compuesto intermedio 87.4. 4-Ciclopropil-2-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoato de metilo**. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una mezcla de yoduro de 2-(2-ciclopropil-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-io (compuesto **87.3**, 300 mg, 0,67 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (1,42 g, 37,5 mmol) en metanol (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (120 ml) y la mezcla se lavó con salmuera (2 x 40 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc/MeOH (20/1) como eluyente para producir 170 mg (78 %) el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



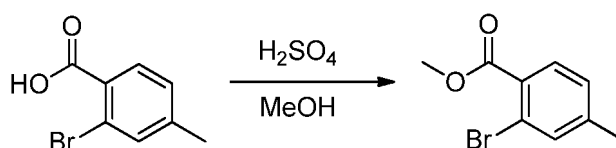
20 **Compuesto 87. 4-(1-(4-Ciclopropil-2-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo**. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **82**, excepto porque se usó 4-ciclopropil-2-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoato de metilo (compuesto **87.4**) en lugar de 4-ciclobutil-2-metil-5-(6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)benzoato (compuesto **82.8**). *m/z* (EN+) 452 (M+H)<sup>+</sup>.



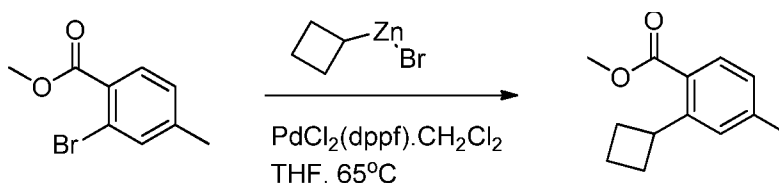
25 **Compuesto intermedio 88.1. 4-Ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoato de metilo**. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **87.4**, excepto porque se usó 4-ciclobutil-5-formil-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **82.5**) en lugar de 4-ciclopropil-5-formil-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **87.1**).



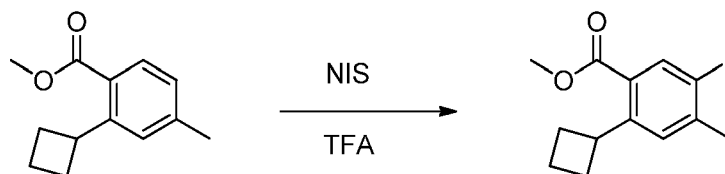
**Compuesto 88.** **4-(1-(4-Ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **82**, excepto porque se usó 4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoato de metilo (compuesto **88.1**) en lugar de 4-ciclobutil-2-metil-5-(6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-d]azepin-2-il)benzoato (compuesto **82.8**).  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 466 (M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto intermedio 89.1. 2-Bromo-4-metilbenzoato de metilo.** Una solución de ácido 2-bromo-4-metilbenzoico (10,0 g, 46,5 mmol) en MeOH (50 ml) se enfrió a 0 °C, después se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (10 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los materiales orgánicos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se vertió en hielo-agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (x 2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac., salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para producir 10,5 g (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,73 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

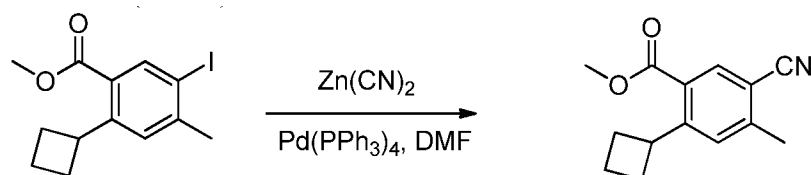


**Compuesto intermedio 89.2. 2-Ciclobutil-4-metilbenzoato de metilo.** Se añadió bromuro de ciclobutilcinc (II) (50 ml, 0,5 M en THF, 25,0 mmol) a una mezcla de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **89.1**, 5,0 g, 21,8 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,78 g, 2,20 mmol). La mezcla se desgasificó con argón, después se calentó a 65 °C en una atmósfera de argón durante 24 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, después se inactivó cuidadosamente con agua (10 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua, después salmuera. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:EtOAc 30:1 a 20:1) para producir 3,6 g (81 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,68 (d, 1H), 7,23 - 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,16 - 1,96 (m, 3H), 1,80 (m, 1H).

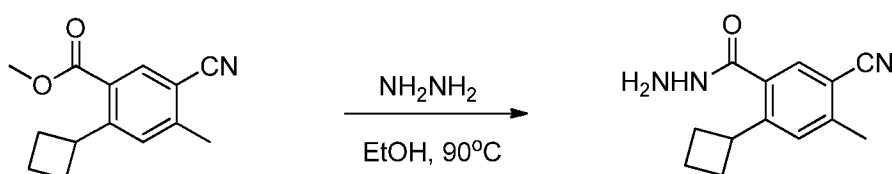


**Compuesto intermedio 89.3. 2-Ciclobutil-5-yodo-4-metilbenzoato de metilo.** A una solución de 2-ciclobutil-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **89.2**, 4,77 g, 23,3 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (100 ml) a 0 °C, se añadió en porciones *N*-yodosuccinimida (5,25 g, 23,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a TA durante 2 horas. La mezcla oscura y espesa se enfrió de nuevo a 0 °C, después se añadió lenta y cuidadosamente MeOH (100 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 M), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 30:1 a 20:1) para producir 5,0 g (65 %) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,19 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,17 - 4,04 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,48 - 2,44 (s, 3H), 2,40 - 2,28 (m, 2H), 2,13 - 1,92 (m, 3H), 1,85 - 1,75 (m, 1H).

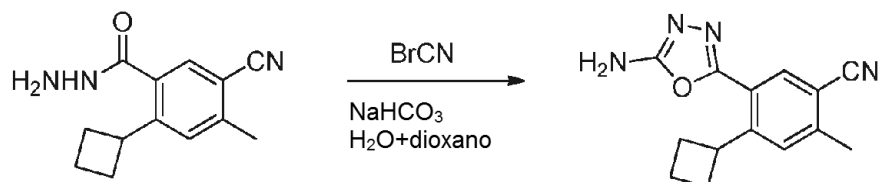




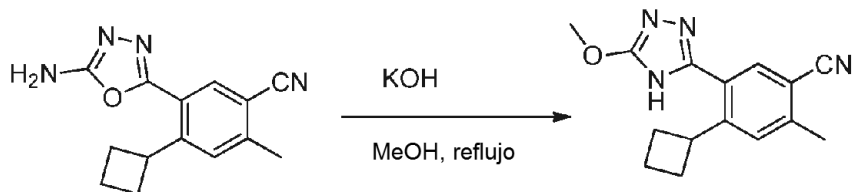
5 **Compuesto intermedio 89.4. 5-Ciano-2-ciclobutil-4-metilbenzoato de metilo.** Una mezcla de 2-ciclobutil-5-yodo-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **89.3**, 3,0 g, 9,1 mmol),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (2,3 g, 19,6 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,55 g, 0,47 mmol) en DMF (50 ml) se desgasificó y el sistema se cargó con argón. La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con  $\text{FeSO}_4$  acuoso saturado (20 ml), después se diluyó con EtOAc (200 ml). Los sólidos se retiraron por filtración a través de Celite® y el filtrado se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 30:1 a 20:1) para producir 2,0 g (96 %) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  8,03 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,26 - 4,13 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,46 - 2,32 (m, 2H), 2,16 - 1,98 (m, 3H), 1,90 - 1,78 (m, 1H).



15 **Compuesto intermedio 89.5. 5-Ciano-2-ciclobutil-4-metilbenzohidrazida.** A una solución de 5-ciano-2-ciclobutil-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **89.4**, 2,0 g, 8,73 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió hidrazina anhidra (2 ml, exceso) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche, después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (60 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró para producir 1,9 g (95 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 230 (M+H)<sup>+</sup>. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  7,52 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,91 (a, 1H), 4,08 (a, 2H), 3,89 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 3H), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 2,18 - 1,98 (m, 3H), 1,91 - 1,78 (m, 1H).



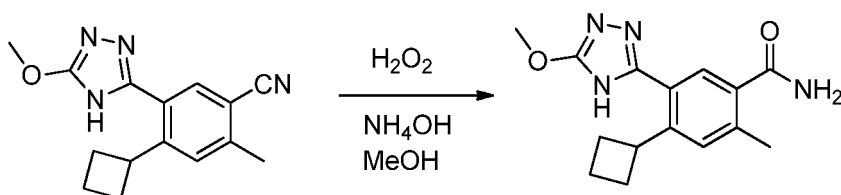
20 **Compuesto intermedio 89.6. 5-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-ciclobutil-2-metilbenzonitrilo.** A una solución de 5-ciano-2-ciclobutil-4-metilbenzohidrazida (compuesto **89.5**, 0,5 g, 2,18 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y dioxano (15 ml) se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (0,55 g, 6,55 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió gota a gota  $\text{BrCN}$  (1,3 ml, 5 M en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 6,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo cual se formaron sólidos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después salmuera. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 1:1 a EtOAc) para producir 0,55 g (teórico) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 255 (M+H)<sup>+</sup>. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,10 (a, 2H), 4,38 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,48 - 2,34 (m, 2H), 2,17 - 1,98 (m, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 1H).



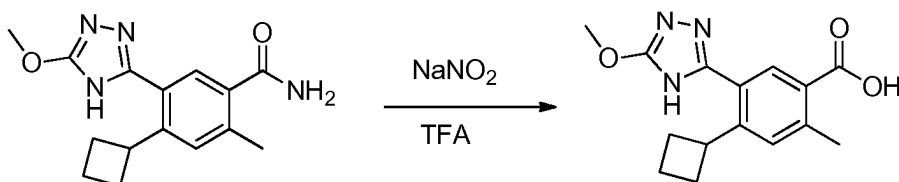
30 **Compuesto intermedio 89.7. 4-Ciclobutil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo.** A una solución de 5-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-ciclobutil-2-metilbenzonitrilo (compuesto **89.6**, 0,5 g, 2,0 mmol) en MeOH (40 ml) se añadió KOH (1,11 g, 20,0 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante una noche, después se enfrió a 0 °C y se neutralizó a pH 7 con HCl acuoso 1 M. La mezcla se extrajo con EtOAc (x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 1:1 a EtOAc) para producir 0,2 g (34 %) del compuesto del título en forma

35

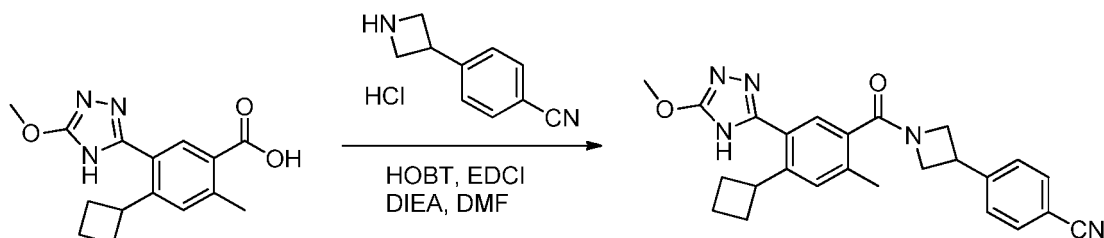
de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 269 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  10,96 (a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,15-4,05 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,31 - 2,16 (m, 2H), 2,14 - 1,89 (m, 3H), 1,87 - 1,71 (m, 1H).



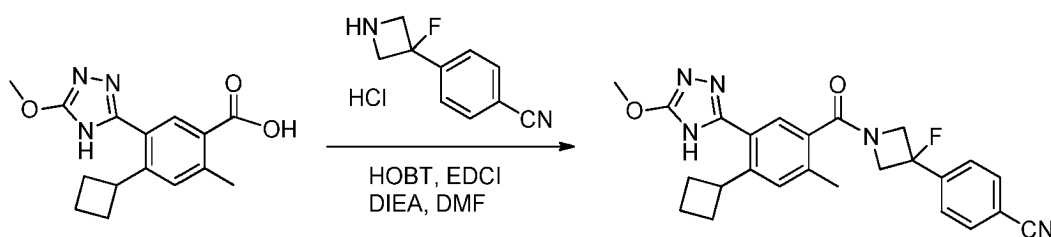
5 **Compuesto intermedio 89.8. 4-Ciclobutil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzamida.** A una solución de 4-ciclobutil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (compuesto **89.7**, 0,15 g, 0,53 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió NH<sub>4</sub>OH (0,18 ml, 2,66 mmol, 14,8 M en H<sub>2</sub>O), seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,8 ml, 26,6 mmol, 50 % en H<sub>2</sub>O). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con una solución 1 M de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (26 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (MeOH al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir 0,1 g (63 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 287 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,88 (m, 3H), 1,83 - 1,71 (m, 1H).



15 **Compuesto intermedio 89.9. Ácido 4-ciclobutil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoico.** A una solución de 4-ciclobutil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzamida (compuesto **89.8**, 0,1 g, 0,33 mmol) en TFA (5 ml) a 0 °C, se añadió NaNO<sub>2</sub> (46 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 0,1 g (teórico) del compuesto del título en forma de un aceite transparente.  $m/z$  (EN+) 288 (M+H)<sup>+</sup>.

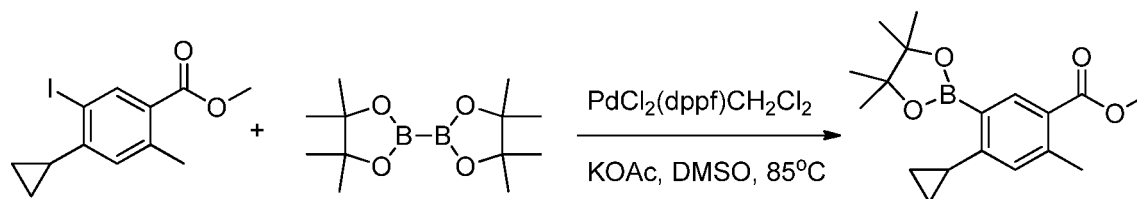


25 **Compuesto 89. 4-(1-(4-Ciclobutil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 4-ciclobutil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoico (compuesto **89.9**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**).  $m/z$  (EN+) 428 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,63-13,17 (a, 1H), 7,83 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H).

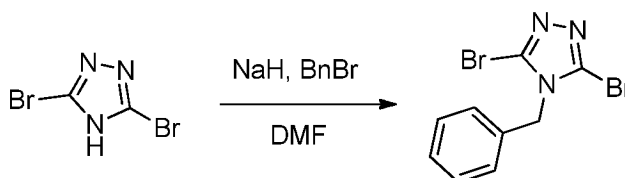


30 **Compuesto 90. 4-(1-(4-Ciclobutil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usaron ácido 4-ciclobutil-5-(5-metoxi-

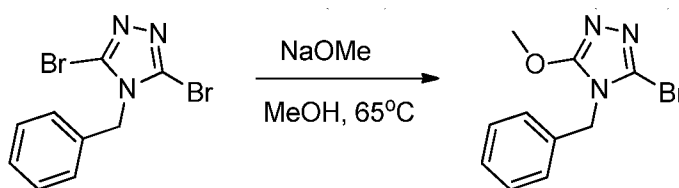
5 4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoico (compuesto **89.9**) y clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**), respectivamente.  $m/z$  (EN+) 446 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,64-13,05 (a, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,61-4,38 (m, 4H), 4,19 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).



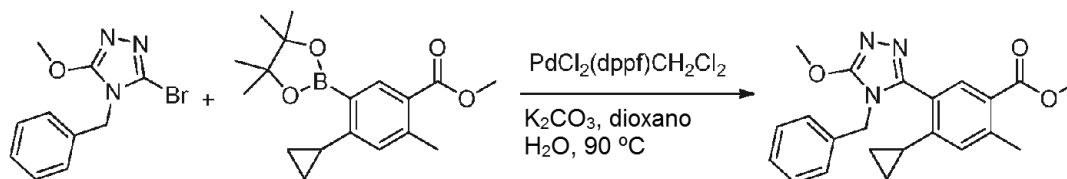
10 **Compuesto intermedio 91.1. 4-Ciclopropil-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo.** Una mezcla de 4-ciclopropil-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **86.2**, 4,0 g, 12,7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,86 g, 15,2 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,52 g, 0,64 mmol) y acetato potásico (3,73 g, 38,10 mmol) en DMSO (50 ml) se desgasificó con argón. La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas en una atmósfera de argón, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La mezcla se lavó con agua, HCl acuoso (1 M), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 50:1 a 30:1) para producir 2,63 g (65,6 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 317 (M+H)<sup>+</sup>.



20 **Compuesto intermedio 91.2. 4-Bencil-3,5-dibromo-4H-1,2,4-triazol.** A una solución de 3,5-dibromo-4H-1,2,4-triazol (3,0 g, 13,3 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,58 g, 14,5 mmol) (**PRECAUCIÓN:** NaH y DMF pueden volverse una reacción de fuga térmica. Se realizaron todas las precauciones de seguridad necesarias). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 30 minutos, se añadió bromuro de bencilo (1,57 ml, 13,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, después la mezcla se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 50:1 a 10:1) para producir 3,71 g (89 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 316, 318, 320 (M+H)<sup>+</sup>.

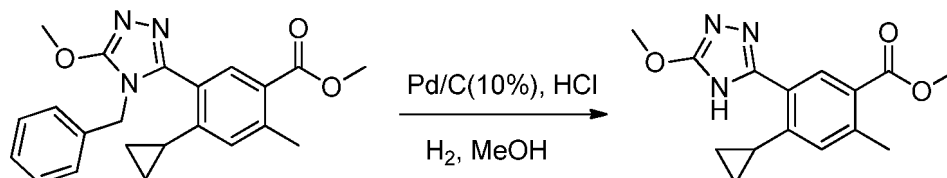


25 **Compuesto intermedio 91.3. 4-Bencil-3-bromo-5-metoxi-4H-1,2,4-triazol.** A una solución de 4-bencil-3,5-dibromo-4H-1,2,4-triazol (compuesto **91.2**, 3,71 g, 11,7 mmol) en MeOH 15 ml se añadió NaOMe (1,26 g, 23,4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió en cierto modo y se añadió más cantidad de NaOMe (1,26 g, 23,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas más, después se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para producir 3,13 g (teórico) del compuesto del título en forma de un aceite transparente.  $m/z$  (EN+) 269 (M+H)<sup>+</sup>.

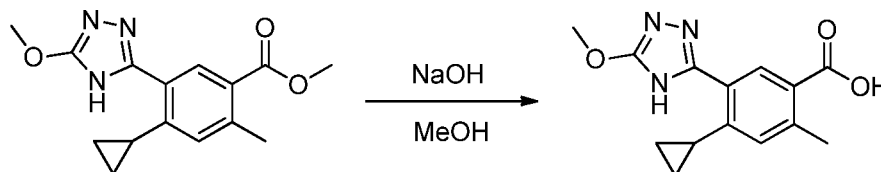


35 **Compuesto intermedio 91.4. 5-(4-Bencil-5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-ciclopropil-2-metilbenzoato de metilo.** Una mezcla de 4-bencil-3-bromo-5-metoxi-4H-1,2,4-triazol (compuesto **91.3**, 1,2 g, 4,48 mmol), 4-ciclopropil-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **91.1**, 1,56 g, 4,93 mmol),

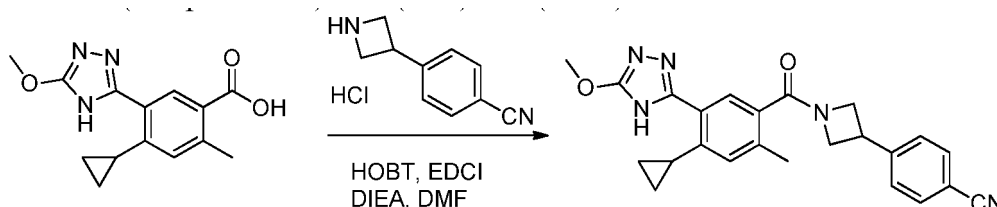
5 PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,37 g, 0,45 mmol) y carbonato potásico (3,10 g, 22,5 mmol) en dioxano (50 ml) y agua (20 ml) se desgasificó con argón. La mezcla se calentó a 90 °C durante 18 horas en una atmósfera de argón, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua, después salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 10:1 a 4:1) para producir 1,51 g (89 %) del compuesto del título en forma de una aceite espeso. *m/z* (EN+) 378 (M+H)<sup>+</sup>.



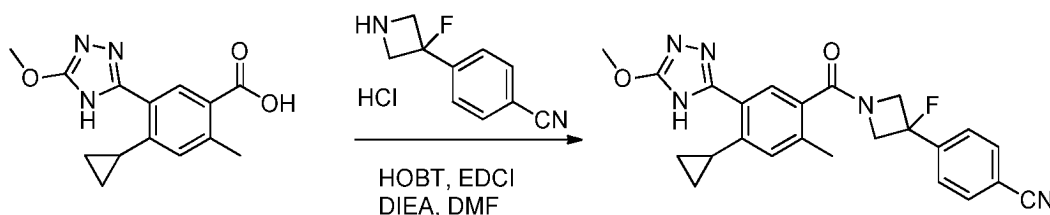
10 **Compuesto intermedio 91.5. 4-Ciclopropil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoato de metilo.** Un matraz que contenía 5-(4-bencil-5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-ciclopropil-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **91.4**, 0,55 g, 1,46 mmol) y Pd/C (10 %, 0,25 g) se purgó con nitrógeno, después se añadieron cuidadosamente MeOH (10 ml) y HCl (4 M en dioxano, 37 µl, 0,15 mmol). Después, el sistema se cargó con hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara, el sistema se purgó con nitrógeno, después la mezcla se neutralizó con unas pocas gotas de NH<sub>4</sub>OH y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando TLC prep. (hexanos: EtOAc 1:1) para producir 0,3 g (71 %) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. *m/z* (EN+) 288 (M+H)<sup>+</sup>.



20 **Compuesto intermedio 91.6. Ácido 4-ciclopropil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 4-ciclopropil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **91.5**) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**). *m/z* (EN+) 274 (M+H)<sup>+</sup>.



25 **Compuesto 91. 4-(1-(4-Ciclopropil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 4-ciclopropil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoico (compuesto **91.6**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**). *m/z* (EN+) 414 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,84-12,92 (a, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).



30 **Compuesto 92. 4-(1-(4-Ciclopropil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usaron ácido 4-ciclopropil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoico (compuesto **91.6**) y 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**), respectivamente. *m/z* (EN+) 432 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,66-13,01

35

(a, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,60-4,38 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 0,94 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Los compuestos en la **TABLA 5** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **78** y **79**.

5

TABLA 5

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
96	4-(1-(4-((1S,3S)-3-metoxiciclobutil)-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)benzocnitrilo		470
97	4-(1-(4-((1R,3R)-3-metoxiciclobutil)-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)benzocnitrilo		470
98	4-(1-(4-((1S,3S)-3-hidroxiciclobutil)-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)benzocnitrilo		456
104	4-(1-(4-((1R,3R)-3-hidroxiciclobutil)-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)benzocnitrilo		456
107	4-(1-(4-((1S,3S)-3-fluorociclobutil)-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)benzocnitrilo		458

(continuación)

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
108	4-(1-(4-((1R,3R)-3-fluorociclobutil)-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoi)piperidin-4-il) benzonitrilo		458
112	4-(1-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(tetrahidrofurano-2-il)benzoi)piperidin-4-il)benzonitrilo		456

Los compuestos en la **TABLA 6** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **89, 90, 91** y **92**.

**TABLA 6**

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
99	4-(1-(4-ciclobutil-5-(5-(2-metoxietoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoi)piperidin-4-il) benzonitrilo		500
100	4-(1-(4-ciclobutil-5-(5-(2-hidroxi-etoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoi)piperidin-4-il) benzonitrilo		486
133	4-(1-(4-ciclopropil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoi)-4-fluoropiperidin-4-il)benzonitrilo		460
134	4-(1-(4-ciclopropil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoi)piperidin-4-il)benzonitrilo		442

(continuación)

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
137	4-(1-(4-ciclopropil-2-etil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil) azetidín-3-il)benzocitrilo		428
138	4-(1-(4-ciclopropil-2-etil-5-(5-metoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il) benzoil)-3-fluoroazetidín-3-il) benzocitrilo		446

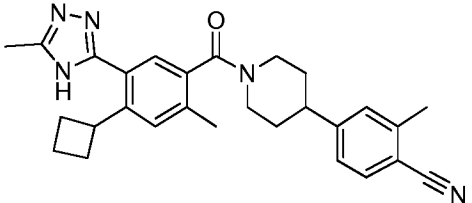
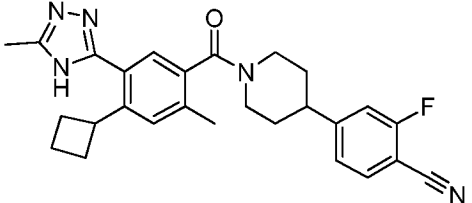
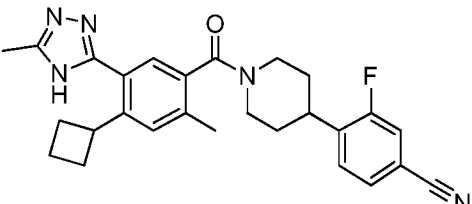
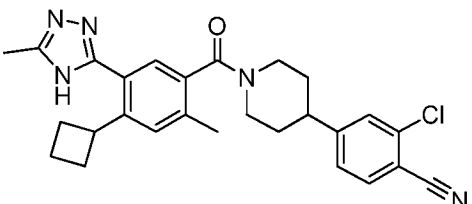
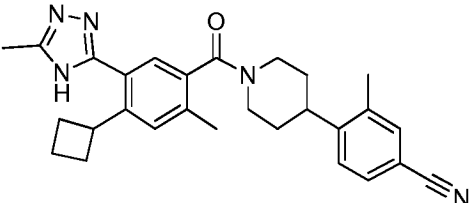
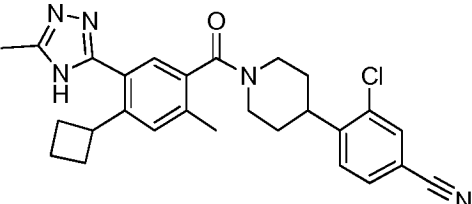
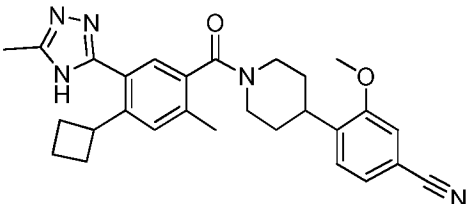
Los compuestos de referencia en la **TABLA 7** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **62**, **63** y **64**.

**TABLA 7**

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
103	5-(4-(4-cianofenil)piperidín-1-carbonil)-2-ciclobutil-4-metilbenzamida		402
106	2-ciclobutil-5-(4-(imidazo[1,2-a]piridín-7-il)piperidín-1-carbonil)-N,4-dimetilbenzamida		431
110	2-ciclobutil-5-(4-(imidazo[1,2-a]piridín-6-il)piperidín-1-carbonil)-N,4-dimetilbenzamida		431
116	5-(4-(benzofuran-7-il)piperidín-1-carbonil)-2-ciclobutil-N,4-dimetilbenzamida		431

Los compuestos en la **TABLA 8** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **78, 79, 80** y **81**.

TABLA 8

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
111	4-(1-(4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)-2-metilbenzonitrilo		454
113	4-(1-(4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)-2-fluorobenzonitrilo		458
114	4-(1-(4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo		458
115	2-cloro-4-(1-(4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		474
117	4-(1-(4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)-3-metilbenzonitrilo		454
118	3-cloro-4-(1-(4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		474
119	4-(1-(4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo		470



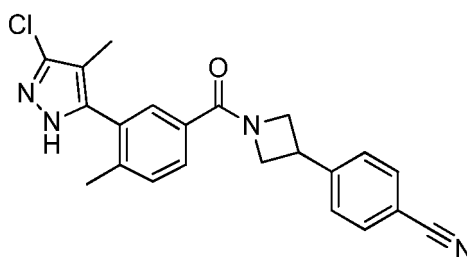
(continuación)

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
120	4-(1-(4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)-2-metoxibenzonitrilo		470
135	(4-(4-bromofenil)piperidin-1-il)(4-ciclobutil-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)metanona		493
150	4-(1-(4-ciclobutil-3-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		398

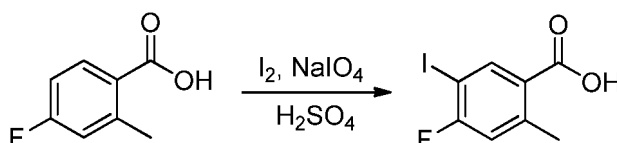
Los compuestos en la **TABLA 9** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **78**, **79**, **80** y **81**.

**TABLA 9**

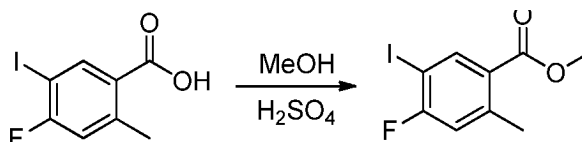
Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
121	4-(1-(4-ciclobutil-5-(5-(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilbenzoil)-4-fluoropiperidin-4-il)benzonitrilo		474
123	5-(5-(4-(4-cianofenil)piperidin-1-carbonil)-2-ciclobutil-4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo		451
130	2-(5-(5-(4-(4-cianofenil)piperidin-1-carbonil)-2-ciclobutil-4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetato de metilo		498
131	ácido 2-(5-(5-(4-(4-cianofenil)piperidin-1-carbonil)-2-ciclobutil-4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acético		484



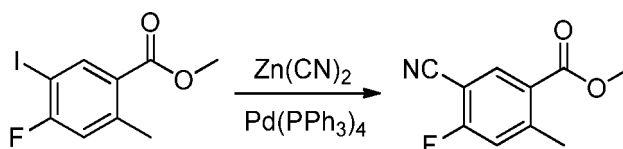
5 **Compuesto 95. 4-(1-(3-(3-Cloro-4-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **250**, excepto porque se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**).  $m/z$  (EN+) 391 (M+H)<sup>+</sup>.



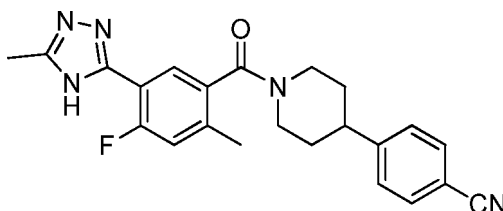
10 **Compuesto intermedio 101.1. Ácido 4-fluoro-5-yodo-2-metilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1.3**, excepto porque se usó ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico en lugar de ácido 2,4-dimetilbenzoico.



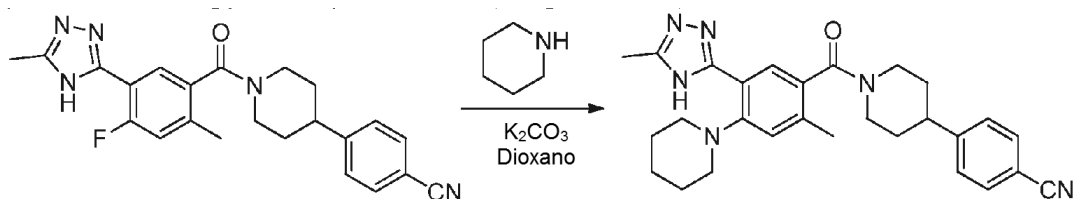
15 **Compuesto intermedio 101.2. 4-Fluoro-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **6.1**, excepto porque se usó ácido 4-fluoro-5-yodo-2-metilbenzoico (compuesto **101.1**) en lugar de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico.



20 **Compuesto intermedio 101.3. 5-Ciano-4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **6.4**, excepto porque se usó 4-fluoro-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **101.2**) en lugar de 4-ciclobutil-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **6.3**).



25 **Compuesto 101.4. 4-(1-(4-Fluoro-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **78**, excepto porque se usó 5-ciano-4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **101.3**) en lugar de 5-ciano-4-ciclobutil-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **6.4**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de 6-clorhidrato de (piperidin-4-il)imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (compuesto **78.5**).



**Compuesto intermedio 101. 4-(1-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(piperidin-1-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **25**, excepto porque se usó 4-(1-(4-fluoro-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **101.4**) en lugar de 4-(1-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-fluorobenzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **25.1**) y se usó piperidina en lugar de clorhidrato de azetidina.  $m/z$  (EN+) 469 (M+H)<sup>+</sup>.

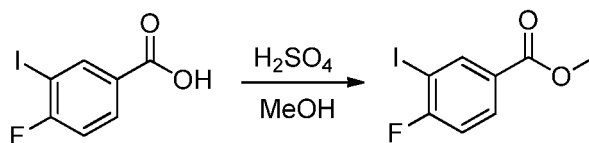
Los compuestos en la **TABLA 10** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **101**.

TABLA 10

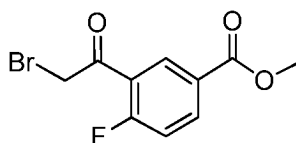
Comp.	Nombre	Estructura	$m/z$ (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
102	4-(1-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-morfolinobenzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo		471
105	4-(1-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(3-metilpirrolidin-1-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo		469
109	4-(1-(4-(dimetilamino)-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo		429
122	4-(1-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo		484
124	(S)-4-(1-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo		469

(continuación)

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
125	(S)-4-(1-(4-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		485
126	(R)-4-(1-(4-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		485
127	(R)-4-(1-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		469
128	4-(1-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(3-metilazetidín-1-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		455
129	4-(1-(4-(diethylamino)-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		457

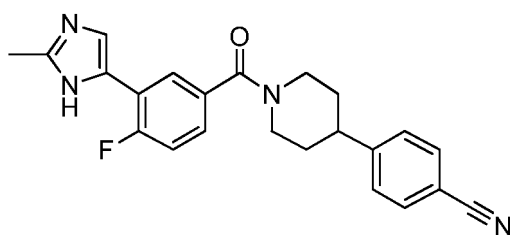


5 **Compuesto intermedio 132.1. 4-Fluoro-3-yodobenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **6.1**, excepto porque se usó ácido 4-fluoro-3-yodobenzoico en lugar de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico.

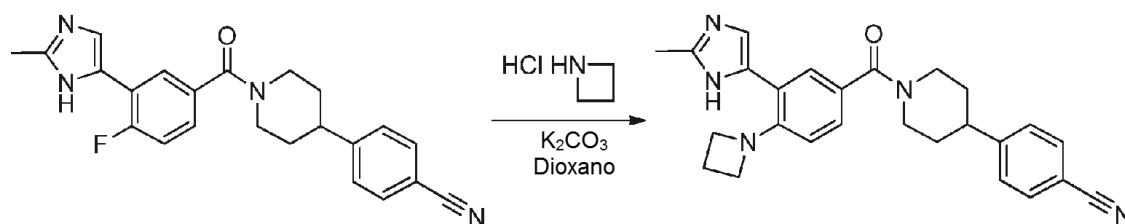


**Compuesto intermedio 132.2. 3-(2-Bromoacetyl)-4-fluorobenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del

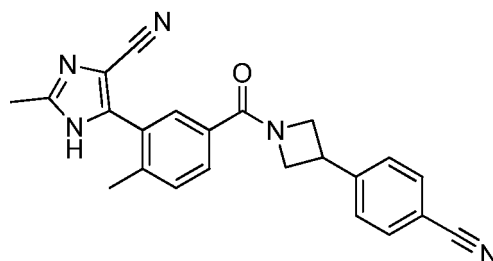
compuesto **27.3**, excepto porque se usó 4-fluoro-3-yodobenzoato de metilo (compuesto **132.1**) en lugar de 3-(2-bromoacetil)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **27.2**).



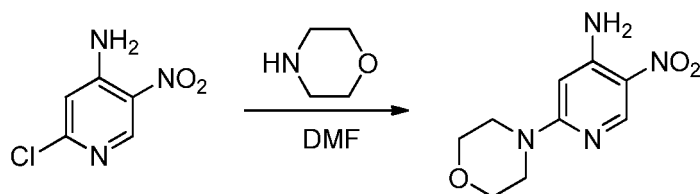
- 5 **Compuesto intermedio 132.3. 4-(1-(4-Fluoro-3-(2-metil-1H-imidazol-5-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1**, excepto porque se usó 3-(2-bromoacetil)-4-fluorobenzoato de metilo (compuesto **132.1**) en lugar de 5-(2-bromopropanoil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **1.6**).



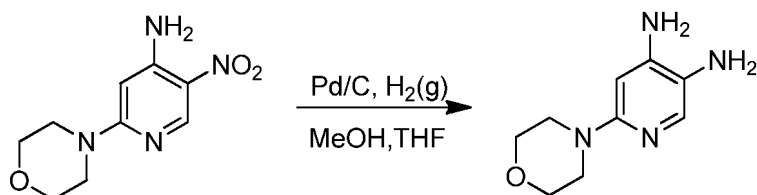
- 10 **Compuesto 132. 4-(1-(4-(Azetidin-1-il)-3-(2-metil-1H-imidazol-5-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **25**, excepto porque se usó 4-(1-(4-fluoro-3-(2-metil-1H-imidazol-5-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **132.3**) en lugar de 4-(1-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-fluorobenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **25.1**).  $m/z$  (EN+) 426 (M+H)<sup>+</sup>.



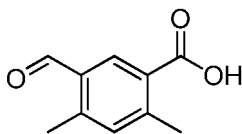
- 15 **Compuesto 139. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**).  $m/z$  (EN+) 382 M+H<sup>+</sup>.



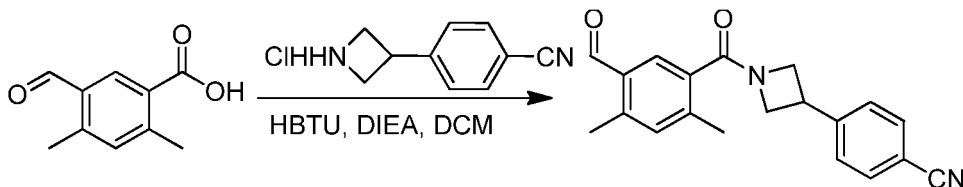
- 20 **Compuesto intermedio 151.1. 2-(Morfolin-4-il)-5-nitropiridin-4-amina.** En un tubo cerrado herméticamente de 50 ml, se pusieron una solución de 2-cloro-5-nitropiridin-4-amina (500 mg, 2,88 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y morfolina (503  $\mu$ l, 5,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 55 °C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 100 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con 3 x 150 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado en 733 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.
- 25



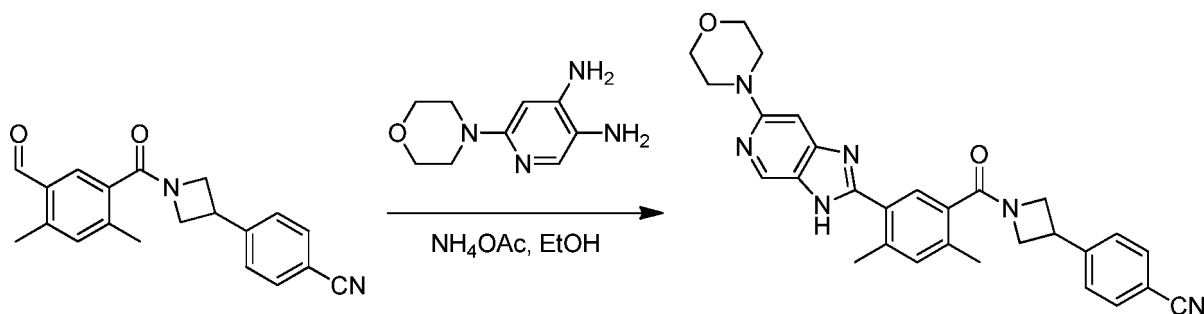
5 **Compuesto intermedio 151.2. 6-Morfolinopiridin-3,4-diamina.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se pusieron 2-(morfolin-4-il)-5-nitropiridin-4-amina (compuesto **151.1**, 350 mg, 1,56 mmol), metanol (20 ml), THF (10 ml) y Pd/C (35 mg). La solución anterior se purgó con  $\text{N}_2$  y después  $\text{H}_2$ . La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 280 mg (92 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa.



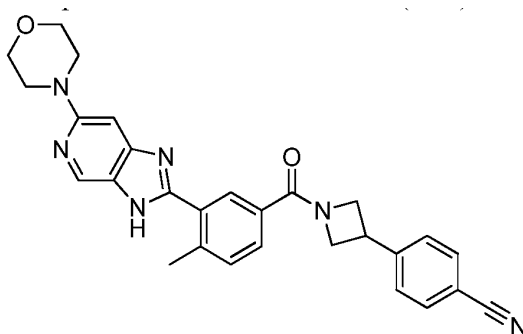
10 **Compuesto intermedio 151.3. Ácido 5-formil-2,4-dimetilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **4.1**, excepto porque se usó ácido 5-yodo-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **1.3**) en lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico.



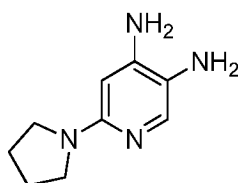
15 **Compuesto intermedio 151.4. 4-(1-(5-Formil-2,4-dimetilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de ácido 5-formil-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **151.3**, 500 mg, 2,81 mmol) en  $\text{DCM}$  (10 ml). se añadieron clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**, 545 mg, 2,80 mmol),  $\text{DIEA}$  (1,4 ml, 8,41 mmol) y  $\text{HBTU}$  (1,60 g, 4,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de  $\text{EtOAc}$ , después se lavó con 2 x 50 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.) y 1 x 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como eluyente para formar 480 mg (54 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



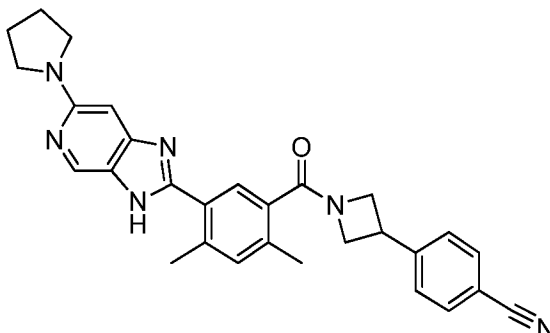
25 **Compuesto 151. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(6-morfolino-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 4-(1-(5-formil-2,4-dimetilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **151.4**, 159 mg, 0,50 mmol) en etanol (16 ml). Se añadieron 6-morfolinopiridin-3,4-diamina (compuesto **151.2**, 194 mg, 1,00 mmol) y  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (308 mg, 4,00 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a 70 °C al aire. El pH de la solución se ajustó a 8-9 con bicarbonato sódico (sat.). La mezcla de reacción se extrajo con 1 x 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 3 x 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (200 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-010(Waters)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 150 mm; fase móvil, AGUA CON 0,05 % de TFA y  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20,0 % de  $\text{CH}_3\text{CN}$  hasta 36,0 % en 10 min, hasta 100,0 % en 1 min, abajo a 20,0 % en 2 min); Detector, UV 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 94,1 mg (38 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.  $m/z$  ( $\text{EN}^+$ ) 493 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



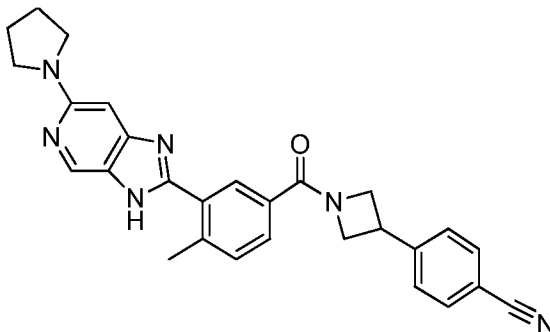
5 **Compuesto 152.** 4-(1-(4-Metil-3-(6-morfolino-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)benzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **151**, excepto porque se usó ácido 3-formil-4-metilbenzoico (compuesto **4.1**) en lugar de ácido 5-formil-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **151.3**).  $m/z$  (EN+) 479 (M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto intermedio 153.1.** 6-(Pirrolidín-1-il)piridín-3,4-diamina. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **151.1** y **151.2**, excepto porque se usó pirrolidina en lugar de morfolina.

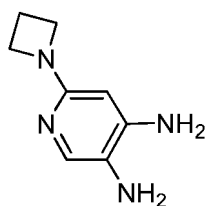


10 **Compuesto 153.** 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(6-(pirrolidín-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridín-2-il)benzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **151**, excepto porque se usó 6-(pirrolidín-1-il)piridín-3,4-diamina (compuesto **153.1**) en lugar de 6-morfolinopiridín-3,4-diamina (compuesto **151.2**).  $m/z$  (EN+) 477 (M+H)<sup>+</sup>.

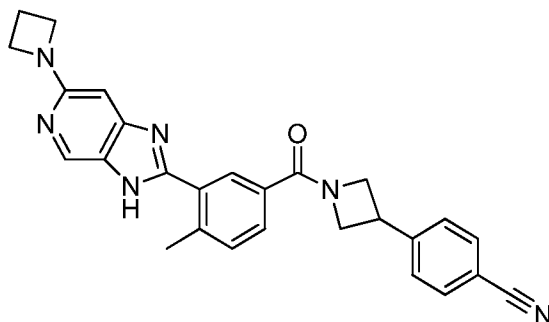


15 **Compuesto 154.** 4-(1-(4-Metil-3-(6-(pirrolidín-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridín-2-il)benzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **151**, excepto porque se usó ácido 3-formil-4-metilbenzoico (compuesto **4.1**) en lugar de ácido 5-formil-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **151.3**) y se usó 6-(pirrolidín-1-il)piridín-3,4-diamina (compuesto **153.1**) en lugar de 6-morfolinopiridín-3,4-diamina (compuesto **151.2**).  $m/z$  (EN+) 463 (M+H)<sup>+</sup>.

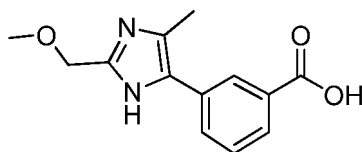
20



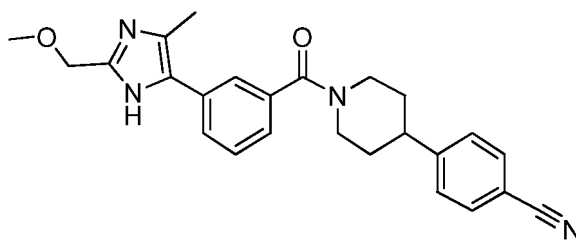
**Compuesto intermedio 155.1. 6-(Azetidin-1-il)piridin-3,4-diamina.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **151.1** y **151.2**, excepto porque se usó azetidina en lugar de morfolina.



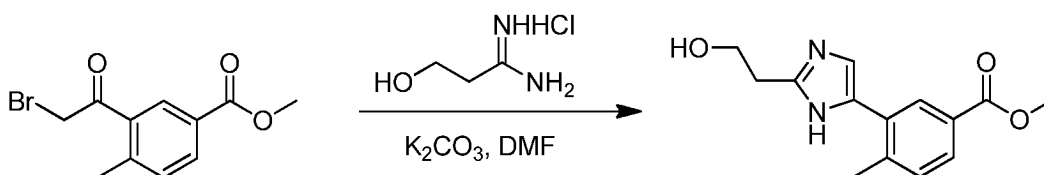
**Compuesto 155. 4-(1-(3-(6-(Azetidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-4-metilbenzoyl)azetidin-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **151**, excepto porque se usó ácido 3-formil-4-metilbenzoico (compuesto **4.1**) en lugar de ácido 5-formil-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **151.3**) y se usó 6-(azetidin-1-il)piridin-3,4-diamina (compuesto **155.1**) en lugar de 6-morfolinopiridin-3,4-diamina (compuesto **151.2**).  $m/z$  (EN+) 449 (M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto intermedio 156.1. Ácido 3-(2-(metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)benzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **2.3**, excepto porque se usó ácido 3-yodobenzoico en lugar de ácido 5-yodo-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **1.3**).



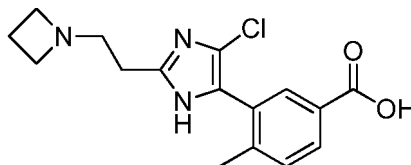
**Compuesto 156. 4-(1-(3-(2-(Metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **2**, excepto porque se usó ácido 3-(2-(metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **156.1**) en lugar de ácido 5-(2-(metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **2.3**).  $m/z$  (EN+) 415 (M+H)<sup>+</sup>.



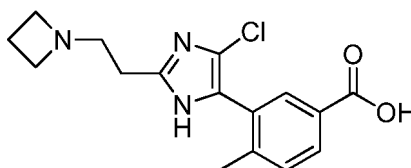
**Compuesto intermedio 157.1. 3-(2-(2-Hidroxietil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(2-bromoacetyl)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **27.2**, 10 g, 36,89 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml).



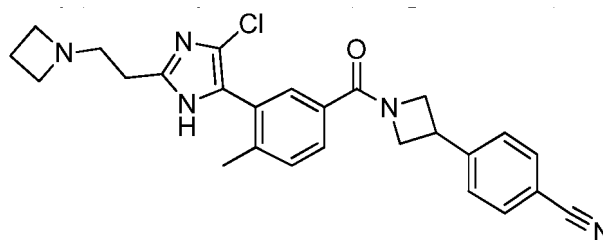
Se añadieron  $K_2CO_3$  (30 g, 215,5 mmol) y clorhidrato de 3-hidroxiopropanimidamida (compuesto **23.1**, 15 g, 120,4 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80 °C, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) como eluyente para formar 2 g (21 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



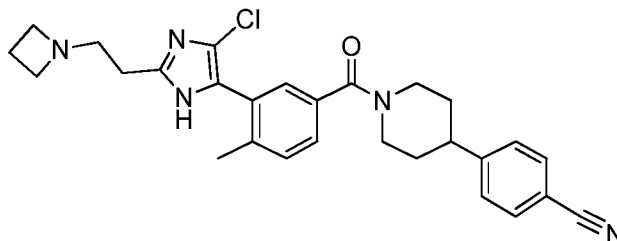
**Compuesto intermedio 157.2. 3-(2-(2-(Azetidin-1-ilet)etil)-1H-imidazol-5-ilet)-4-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **24.1** y **24**, excepto porque se usó 3-(2-(2-hidroxi)etil)-1H-imidazol-5-ilet)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **157.1**) en lugar de 4-(1-(3-(2-(2-hidroxi)etil)-4-metil-1H-imidazol-5-ilet)-4-metilbenzoil)piperidin-4-ilet)benzocitrilo (compuesto **23**) y se usó azetidina en lugar de dimetilamina.



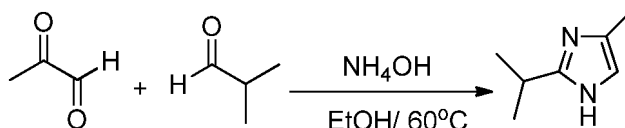
**Compuesto intermedio 157.3. Ácido 3-(2-(2-(azetidin-1-ilet)etil)-4-cloro-1H-imidazol-5-ilet)-4-metilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **27.4** y **27.5**, excepto porque se usó 3-(2-(2-(azetidin-1-ilet)etil)-1H-imidazol-5-ilet)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **157.2**) en lugar de 3-(2-(2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-ilet)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **27.3**).



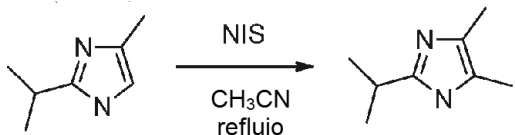
**Compuesto 157. 4-(1-(3-(2-(2-(Azetidin-1-ilet)etil)-4-cloro-1H-imidazol-5-ilet)-4-metilbenzoil)azetidín-3-ilet)benzocitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **27**, excepto porque se usó ácido 3-(2-(2-(azetidin-1-ilet)etil)-4-cloro-1H-imidazol-5-ilet)-4-metilbenzoico (compuesto **157.3**) en lugar de ácido 3-(4-cloro-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-ilet)-4-metilbenzoico (compuesto **27.5**) y se usó clorhidrato de 4-(azetidín-3-ilet)benzocitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-ilet)benzocitrilo (compuesto **1.2**).  $m/z$  (EN+) 460 (M+H)<sup>+</sup>.



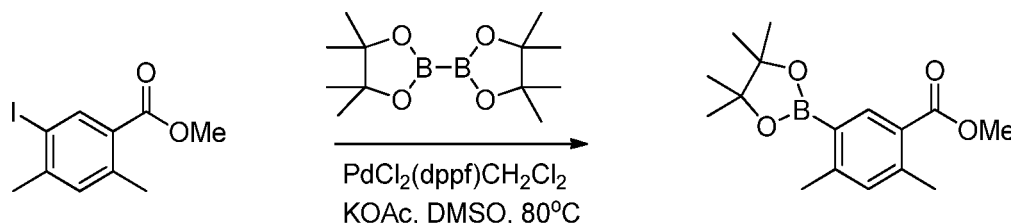
**Compuesto 158. 4-(1-(3-(2-(2-(Azetidin-1-ilet)etil)-4-cloro-1H-imidazol-5-ilet)-4-metilbenzoil)piperidin-4-ilet)benzocitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **27**, excepto porque se usó ácido 3-(2-(2-(azetidin-1-ilet)etil)-4-cloro-1H-imidazol-5-ilet)-4-metilbenzoico (compuesto **157.3**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-ilet)benzocitrilo (compuesto **1.2**).  $m/z$  (EN+) 488 (M+H)<sup>+</sup>.



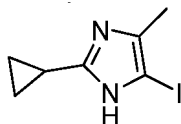
5 **Compuesto intermedio 159.1. 2-Isopropil-4-metil-1H-imidazol.** Una solución de isobutiraldehído (4,5 ml, 50 mmol) en etanol (25 ml) se trató con hidróxido de amonio (28 % p/p, 25 ml) a 55 °C. Se añadió gota a gota metilgloxal (40 % en H<sub>2</sub>O, 28 ml, 63 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; MeOH al 0-4 % en diclorometano) para dar 3,96 g (64 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (EN+) 125 (M+H)<sup>+</sup>.



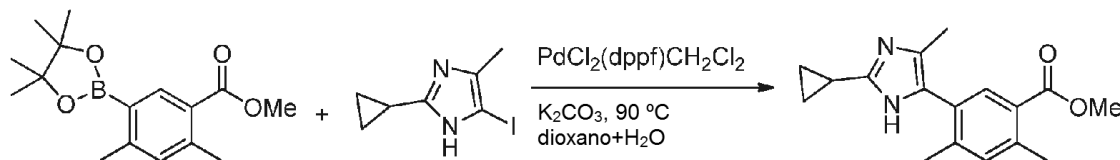
10 **Compuesto intermedio 159.2. 5-Yodo-2-isopropil-4-metil-1H-imidazol.** Se disolvieron 2-isopropil-4-metil-1H-imidazol (3,96 g, 32 mmol) y *N*-yodosuccinimida (8,33 g, 35 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 0-40 % en hexano) para dar 4,87 g (61 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (EN+) 251 (M+H)<sup>+</sup>.



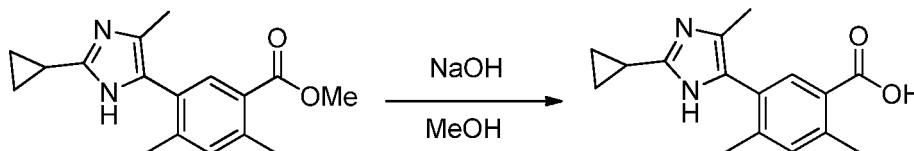
15 **Compuesto intermedio 160.1. 2,4-Dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.4**, excepto porque se usó 5-yodo-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **31.1**) en lugar de 3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.3**). *m/z* (EN+) 291(M+H)<sup>+</sup>.



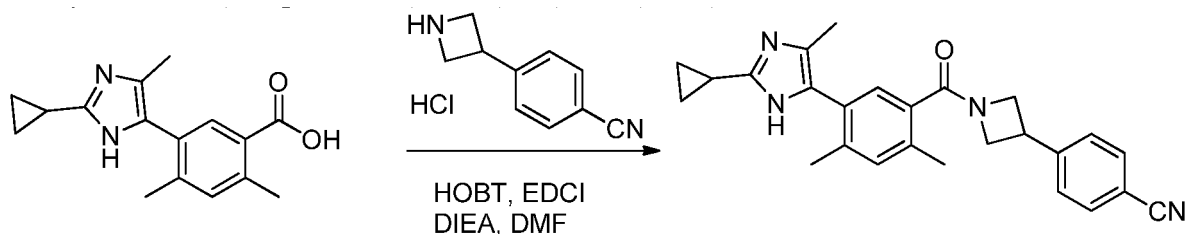
20 **Compuesto intermedio 160.2. 2-Ciclopropil-5-yodo-4-metil-1H-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159.2**, excepto porque se usó ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído.



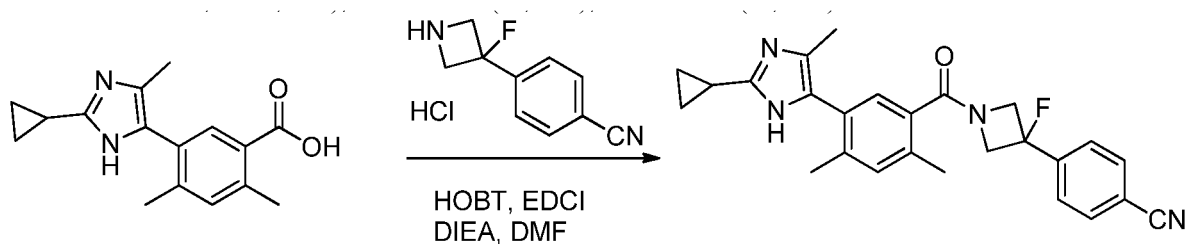
25 **Compuesto intermedio 160.3. 5-(2-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.6**, excepto porque se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) y se usó 2-ciclopropil-5-yodo-4-metil-1H-imidazol (compuesto **160.2**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**). *m/z* (EN+) 285 (M+H)<sup>+</sup>.



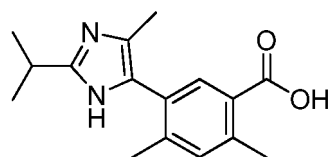
**Compuesto intermedio 160.4. Ácido 5-(2-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 5-(2-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **160.3**) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**).  $m/z$  (EN+) 271 (M+H)<sup>+</sup>.



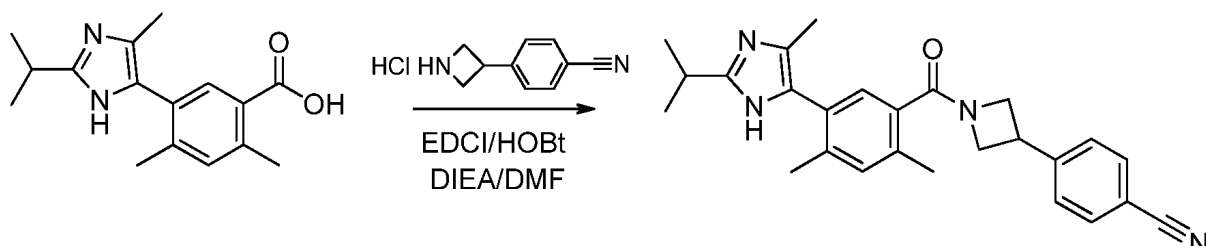
**Compuesto 160. 4-(1-(5-(2-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 5-(2-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **160.4**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**).  $m/z$  (EN+) 411 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,51 (a, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,20 y 7,13 (2 singletes, Ar-H, 1H), 7,10 y 7,07 (2 singletes, Ar-H, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,06-3,88 (m, 3H), 2,33 y 2,30 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,23 y 2,18 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,07 y 1,93 (2 singletes, rotámeros de amida CH<sub>3</sub>, 3H), 1,89-1,82 (m, 1H), 0,88 - 0,74 (m, 4H).



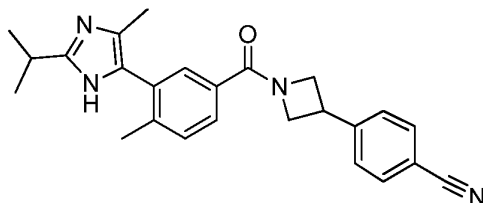
**Compuesto 161. 4-(1-(5-(2-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 5-(2-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **160.4**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 429 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,52 (a, 1H), 7,95 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 8,4 Hz, 3,2 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 6,8Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,56-4,34 (m, 4H), 2,35 y 2,32 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,43 y 2,18 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,07 y 1,93 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 0,88-0,74 (m, 4H).



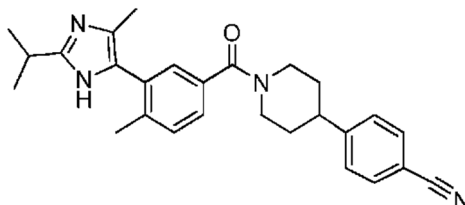
**Compuesto intermedio 159.3. Ácido 5-(2-isopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 5-yodo-2-isopropil-4-metil-1H-imidazol (compuesto **159.2**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).



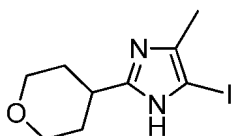
5 **Compuesto 159. 4-(1-(5-(2-Isopropil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2,4-dimetilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** La mezcla de ácido 5-(2-isopropil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2, 4-dimetilbenzoico (compuesto **159.3**, 250 mg, 0,92 mmol), clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**, 195 mg, 1,0 mmol), EDCI (264 mg, 1,4 mmol), HOBt (170 mg, 1,0 mmol) y DIEA (640  $\mu$ l, 3,7 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 X 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con metanol al 8 % en diclorometano y se liofilizó para dar 85 mg (22 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN+) 413 (M+H)<sup>+</sup>.



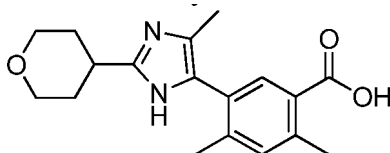
10 **Compuesto 162. 4-(1-(3-(2-Isopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159**, excepto porque se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**). *m/z* (EN+) 399 (M+H)<sup>+</sup>.



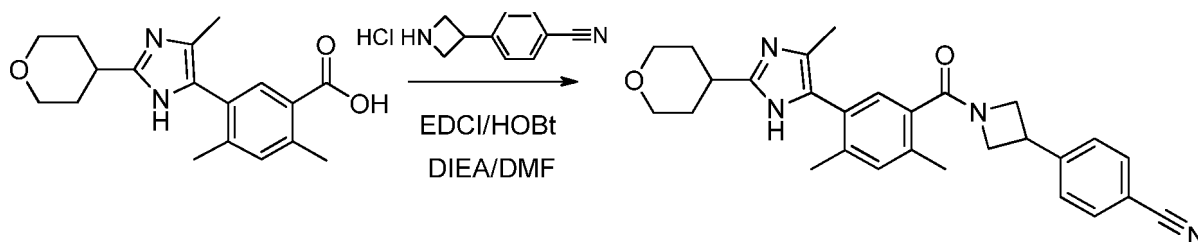
15 **Compuesto 163. 4-(1-(3-(2-Isopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidín-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(piperidín-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) y se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**). *m/z* (EN+) 427 (M+H)<sup>+</sup>.



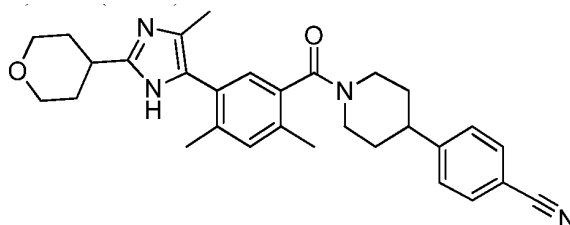
25 **Compuesto intermedio 164.1. 5-Yodo-4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159.2**, excepto porque se usó tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído en lugar de isobutiraldehído.



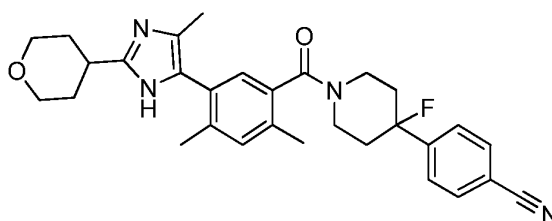
30 **Compuesto intermedio 164.2. Ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol (compuesto **164.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).



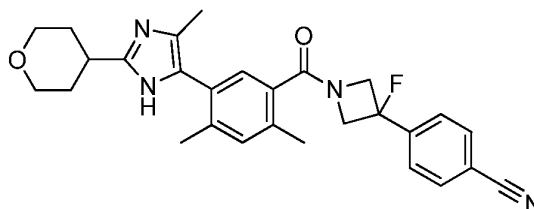
5 **Compuesto 164.** 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoyl)azetidin-3-il)benzotrilo. La mezcla de ácido 2,4-dimetil-5-(5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-il)benzoico (compuesto **164.2**, 157 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzotrilo (compuesto **5.2**, 126 mg, 0,65 mmol), EDCI (143 mg, 0,75 mmol), HOBt (93 mg, 0,55 mmol) y DIEA (345  $\mu$ l, 2,00 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (10 ml) y salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con metanol al 5 % en diclorometano y se liofilizó para dar 95 mg (42 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 455 (M+H)<sup>+</sup>.



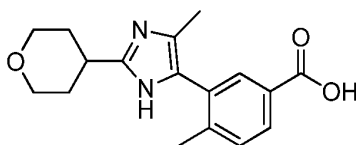
10 **Compuesto 165.** 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzotrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **164**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzotrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzotrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 483 (M+H)<sup>+</sup>.



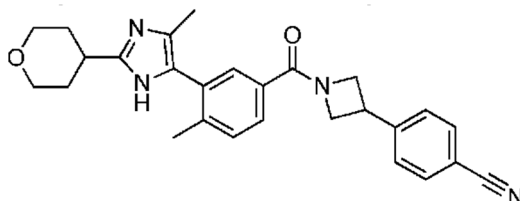
15 **Compuesto 166.** 4-(4-Fluoro-1-(4-metil-3-(4-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoyl)piperidin-4-il)benzotrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **164**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(4-fluoropiperidin-4-il)benzotrilo (compuesto **13.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzotrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 501 (M+H)<sup>+</sup>.



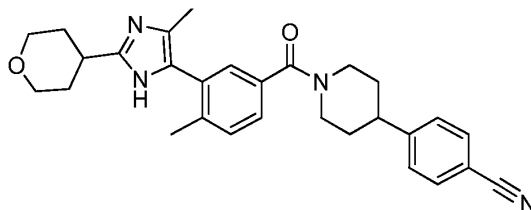
20 **Compuesto 167.** 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoyl)-3-fluoroazetidin-3-il)benzotrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **164**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidin-3-il)benzotrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzotrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 459 (M+H)<sup>+</sup>.



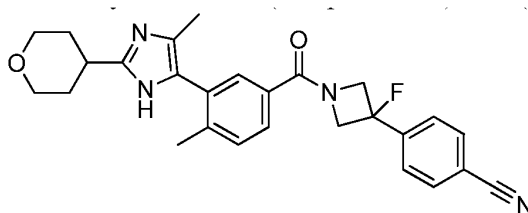
5 **Compuesto intermedio 168.1. Ácido 4-metil-3-(4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol (compuesto **164.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**).



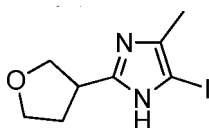
10 **Compuesto 168. 4-(1-(4-Metil-3-(5-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **164**, excepto porque se usó ácido 4-metil-3-(4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **168.1**) en lugar de ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **164.2**).  $m/z$  (EN+) 441 (M+H)<sup>+</sup>.



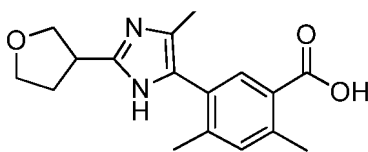
15 **Compuesto 169. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoil)piperidín-4-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **164**, excepto porque se usó ácido 4-metil-3-(4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **168.1**) en lugar de ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **164.2**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidín-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**)  $m/z$  (EN+) 469 (M+H)<sup>+</sup>.



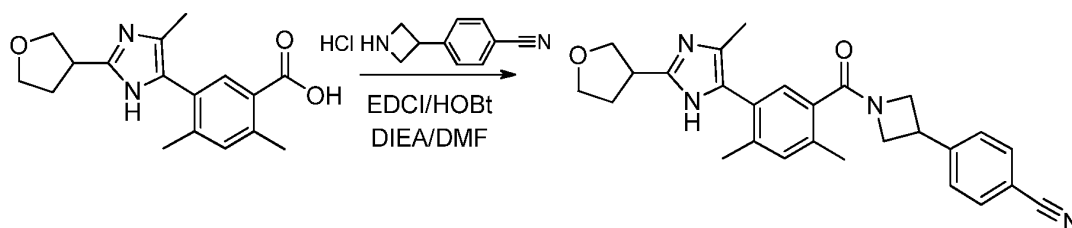
20 **Compuesto 170. 4-(3-Fluoro-1-(4-metil-3-(4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **164**, excepto porque se usó ácido 4-metil-3-(4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **168.1**) en lugar de ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **164.2**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 459 (M+H)<sup>+</sup>.



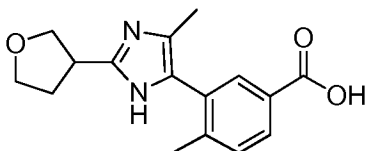
30 **Compuesto intermedio 171.1. 5-Yodo-4-metil-2-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159.2**, excepto porque se usó tetrahydrofuran-3-carbaldehído en lugar de isobutiraldehído.



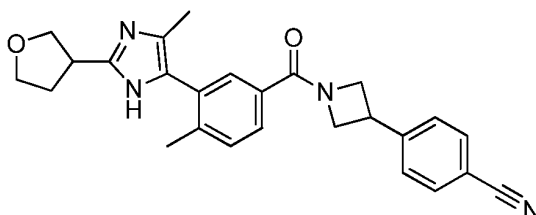
5 **Compuesto intermedio 171.2. Ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-imidazol (compuesto **171.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).



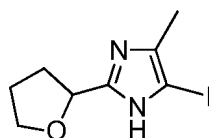
10 **Compuesto 171. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(5-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-imidazol-4-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** La mezcla de ácido 2,4-dimetil-5-(5-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-imidazol-4-il)benzoico (compuesto **171.2**, 100 mg, 0,30 mmol), clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**, 71 mg, 0,37 mmol), EDCI (95 mg, 0,50 mmol), HOBt (20 mg, 0,10 mmol) y DIEA (207  $\mu$ l, 1,20 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con metanol al 6 % en diclorometano y se liofilizó para dar  
15 16 mg (12 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 441 (M+H)<sup>+</sup>.



20 **Compuesto intermedio 172.1. Ácido 4-metil-3-(4-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-imidazol (compuesto **171.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**).

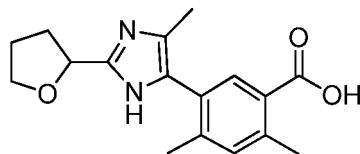


25 **Compuesto 172. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **171**, excepto porque se usó ácido 4-metil-3-(4-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **172.1**) en lugar de ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **171.2**).  $m/z$  (EN+) 427 (M+H)<sup>+</sup>.

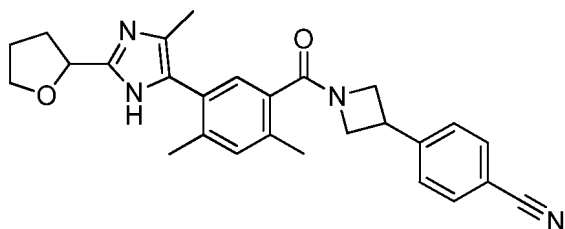


30 **Compuesto intermedio 173.1. 5-Yodo-4-metil-2-(tetrahidrofurano-2-il)-1H-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159.2**, excepto porque se usó tetrahidrofurano-2-carbaldehído en lugar de isobutiraldehído.

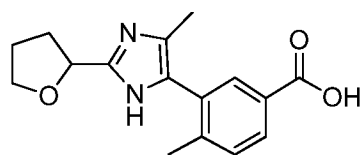
$m/z$  (EN+) 279 (M+H)<sup>+</sup>.



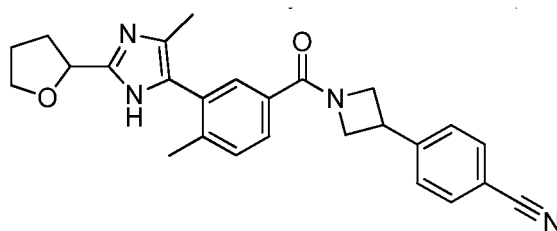
5 **Compuesto intermedio 173.2. Ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahydrofurano-2-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-2-(tetrahydrofurano-2-il)-1H-imidazol (compuesto **173.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilbenzoato de metilo (compuesto **5.4**).



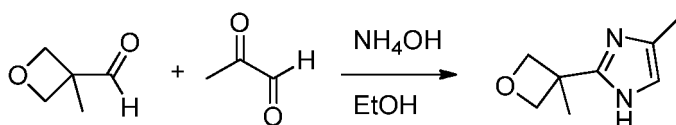
10 **Compuesto 173. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(5-metil-2-(tetrahydrofurano-2-il)-1H-imidazol-4-il)benzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **171**, excepto porque se usó ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahydrofurano-2-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **173.2**) en lugar de ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **171.2**).  $m/z$  (EN+) 441 (M+H)<sup>+</sup>.



15 **Compuesto intermedio 174.1. Ácido 4-metil-3-(4-metil-2-(tetrahydrofurano-2-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-2-(tetrahydrofurano-2-il)-1H-imidazol (compuesto **173.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**).

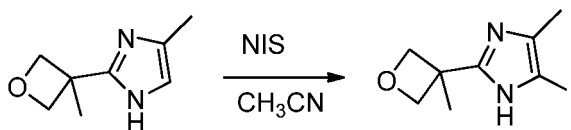


20 **Compuesto 174. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-2-(tetrahydrofurano-2-il)-1H-imidazol-5-il)benzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **171**, excepto porque se usó ácido 4-metil-3-(4-metil-2-(tetrahydrofurano-2-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **174.1**) en lugar de ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **171.2**).  $m/z$  (EN+) 427 (M+H)<sup>+</sup>.

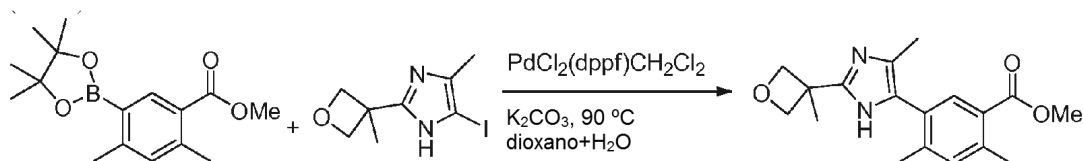


30 **Compuesto intermedio 175.1. 4-Metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16.2**, excepto porque se usó 3-metiloxetano-3-carbaldehído en lugar de acetaldehído y se usó 2-oxopropanal en lugar de 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanal (compuesto **16.1**).  $m/z$  (EN+) 153 (M+H)<sup>+</sup>.

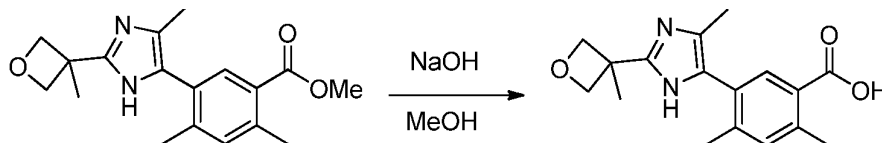




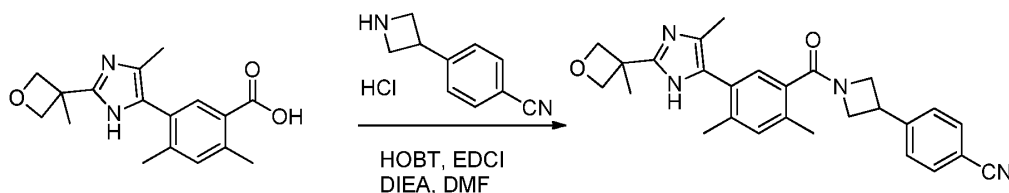
5 **Compuesto intermedio 175.2. 5-Yodo-4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol.** Se añadió en porciones NIS (2,61 g, 11,58 mmol) a una solución de 4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol (compuesto **175.1**, 1,76 g, 11,58 mmol) en acetonitrilo (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (80 ml). La capa orgánica se lavó con tiosulfato sódico saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (3,0 g, 93 %). *m/z* (EN+) 279 (M+H)<sup>+</sup>.



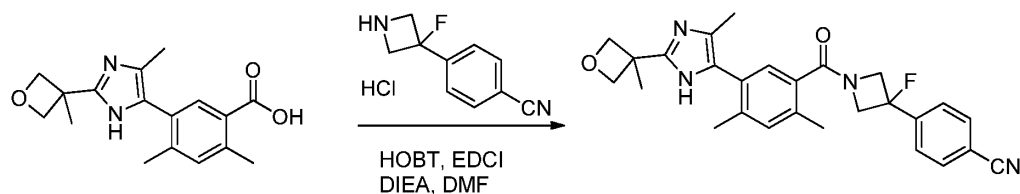
10 **Compuesto intermedio 175.3. 2,4-Dimetil-5-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.6**, excepto porque se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) y se usó 5-yodo-4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol (compuesto **175.2**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**). *m/z* (EN+) 315 (M+H)<sup>+</sup>.



15 **Compuesto intermedio 175.4. Ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo (compuesto **175.3**) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**). *m/z* (EN+) 301 (M+H)<sup>+</sup>.

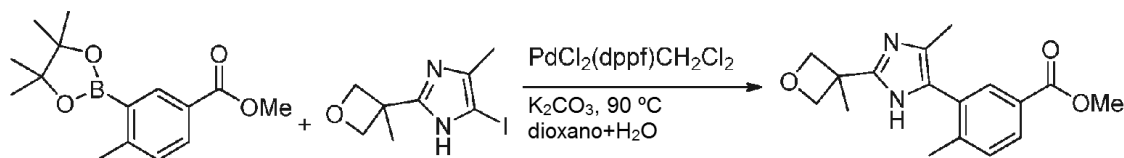


20 **Compuesto 175. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **175.4**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**). *m/z* (EN+) 441 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,72 (a, 1H), 7,83 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 y 7,18 (2 singletes, Ar-H, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,90 (d, J = 4,8Hz, 2H), 4,5-4,43 (m, 1H), 4,12 (d, J = 5,6Hz, 2H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,07-3,90 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 y 2,18 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,13 y 2,00 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 1,67 (s, 3H).

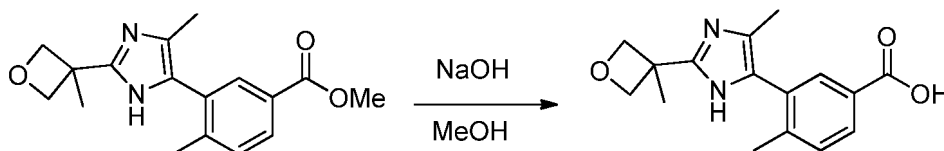


25 **Compuesto 176. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoil)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-

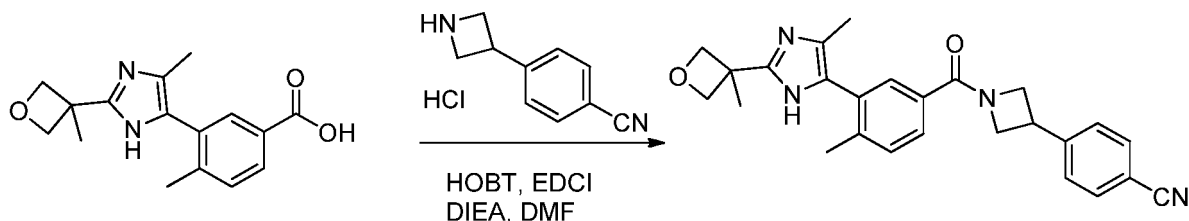
(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **175.4**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**). *m/z* (EN+) 459 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,73 (a, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,25 y 7,24 (2 singletes, Ar-H, 1H), 7,19 y 7,16 (2 singletes, Ar-H, 1H), 4,94-4,86 (m, 2H), 4,57-4,35 (m, 6H), 2,36 y 2,34 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,29 y 2,19 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,14 y 2,00 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 1,67 (s, 3H).



**Compuesto intermedio 177.1. 4-Metil-3-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol-5-il)benzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.6**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol (compuesto **175.2**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1*H*-imidazol (compuesto **5.5**). *m/z* (EN+) 301 (M+H)<sup>+</sup>.

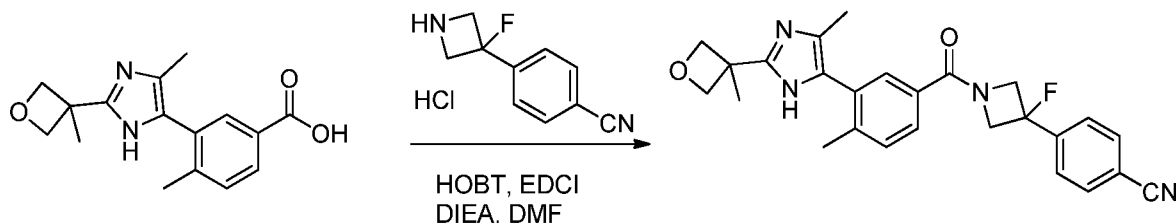


**Compuesto intermedio 177.2. Ácido 4-metil-3-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol-5-il)benzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 4-metil-3-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol-5-il)benzoato de metilo (compuesto **177.1**) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**). *m/z* (EN+) 287 (M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto 177. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.**

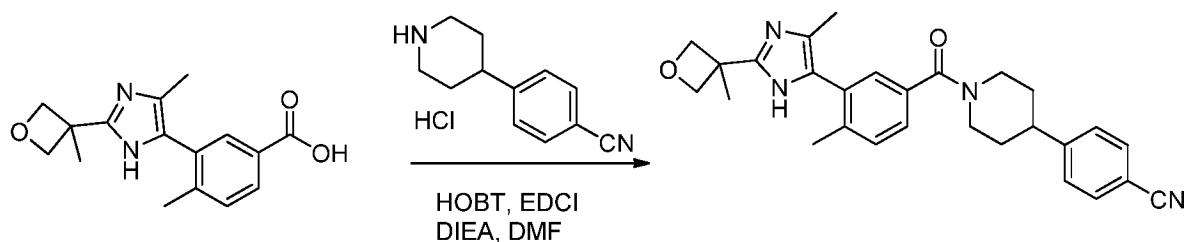
El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 4-metil-3-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **177.2**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**). *m/z* (EN+) 427 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,79 (a, 1H), 7,84 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,60-7,46 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 1H), 4,91 (d, J = 5,2Hz, 2H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,52-4,36 (m, 4H), 4,09-3,97 (m, 2H), 2,34 y 2,24 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,16 y 2,02 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 1,68 (s, 3H).



**Compuesto 178. 4-(3-Fluoro-1-(4-metil-3-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.**

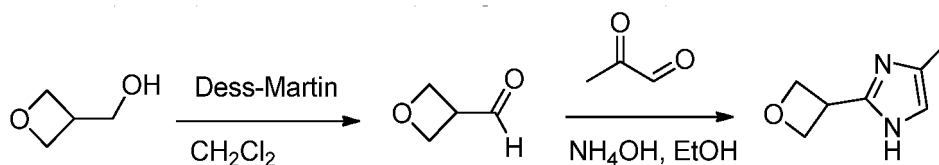
El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 4-metil-3-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **177.2**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**). *m/z* (EN+) 445 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,80 (a, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0Hz, 2,4Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,67-7,52 (m, 2H), 7,44-7,33 (m, 1H), 4,95-

4,89 (m, 2H), 4,89-4,46 (m, 4H), 4,46-4,40 (m, 2H), 3,36 y 2,26 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,17 y 2,03 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 1,69 y 1,68 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H).

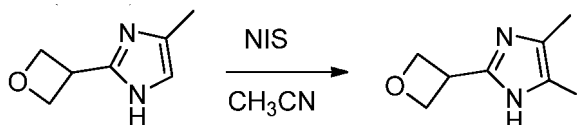


**Compuesto 179.** 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo.

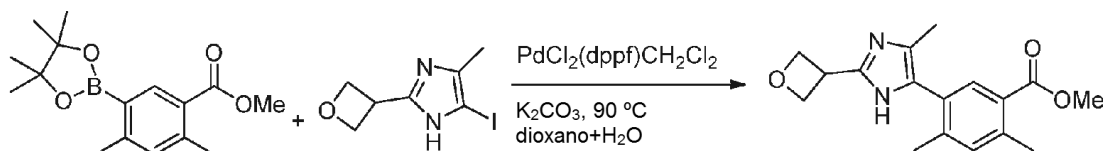
El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 4-metil-3-(4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **177.2**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 455 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,78 (a, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40-7,23 (m, 3H), 4,92 (t, J = 6,0 Hz, 5,2Hz, 2H), 4,78-4,52 (m, 1H), 4,43 (t, J = 5,2Hz, 4,8Hz, 2H), 3,91-3,71 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,34 y 2,25 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,16 y 2,03 (2 singletes, rotámeros de amida, CH<sub>3</sub>, 3H), 1,91-1,59 (m, 4H), 1,69 y 1,68 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H).



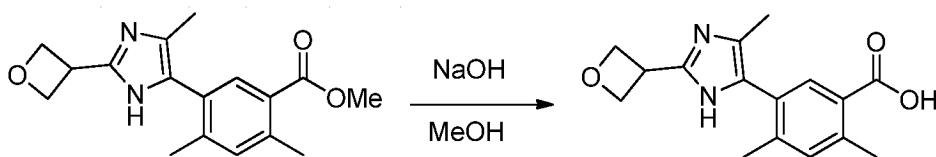
**Compuesto intermedio 180.1. 4-Metil-2-(oxetan-3-il)-1H-imidazol.** Se añadió reactivo de Dess-Martin (4,33 g, 10,21 mmol) a una solución de oxetan-3-ilmetanol (0,9 g, 10,21 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se retiró CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (10 ml). Se añadió NH<sub>4</sub>OH (5 ml), seguido de 2-oxopropanal (40 % en agua, 2,76 ml, 15,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla y la mezcla se liofilizó. El residuo seco se purificó con cromatografía en columna (MeOH al 2,5 % a MeOH al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el producto del título en forma de un aceite de color pardo (0,61 g, 43,3 % en dos etapas).  $m/z$  (EN+) 139 (M+H)<sup>+</sup>.



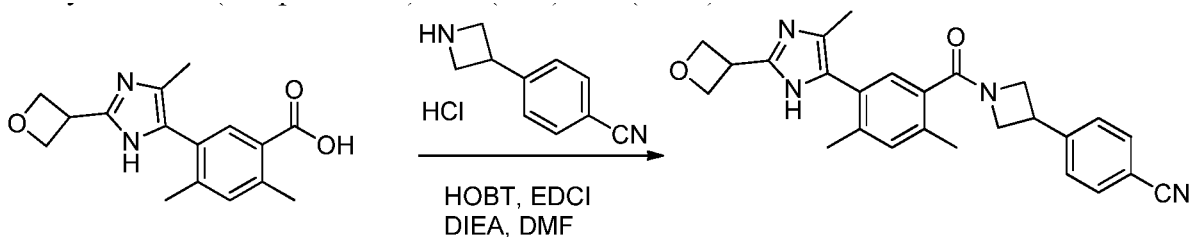
**Compuesto intermedio 180.2. 5-Yodo-4-metil-2-(oxetan-3-il)-1H-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **175.2**, excepto porque se usó 4-metil-2-(oxetan-3-il)-1H-imidazol (compuesto **180.1**) en lugar de 4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol (compuesto **175.1**).  $m/z$  (EN+) 265 (M+H)<sup>+</sup>.



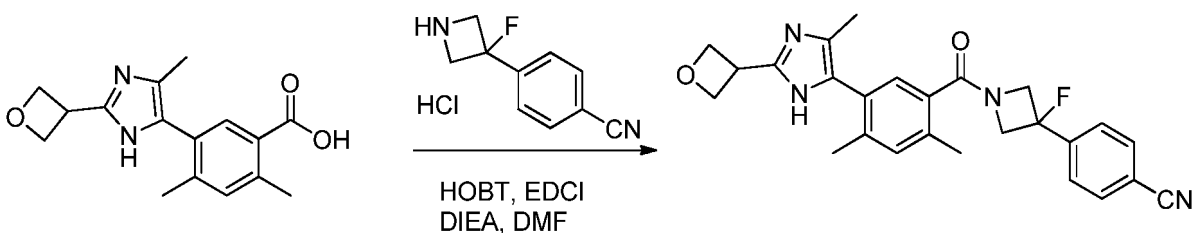
**Compuesto intermedio 180.3. 2,4-Dimetil-5-(4-metil-2-(oxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.6**, excepto porque se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) y se usó 5-yodo-4-metil-2-(oxetan-3-il)-1H-imidazol (compuesto **180.2**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**).  $m/z$  (EN+) 301 (M+H)<sup>+</sup>.



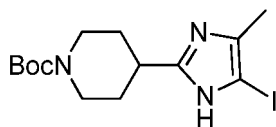
5 **Compuesto intermedio 180.4. Ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(oxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(oxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo (compuesto **180.3**) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**).  $m/z$  (EN+) 287 (M+H)<sup>+</sup>.



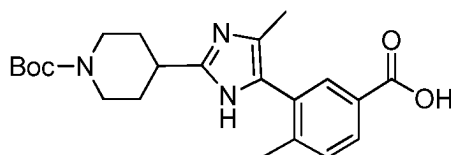
10 **Compuesto 180. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(4-metil-2-(oxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoyl)azetid-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(oxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **180.4**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**).  $m/z$  (EN+) 427 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,81 (a, 1H), 7,84 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,26-7,10 (m, 2H), 4,87-4,75 (m, 4H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,37-4,21 (m, 2H), 4,07-3,91 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 y 2,19 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,12 y 2,02 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H).



15 **Compuesto 181. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(4-metil-2-(oxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoyl)-3-fluoroazetid-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(oxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **180.4**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetid-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetid-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 445 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,80 (a, 1H), 7,96 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,2Hz, 2H), 4,87-4,75 (m, 4H), 4,60-4,36 (m, 4H), 4,31-4,21 (m, 1H), 2,35 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,90 y 2,20 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,13 y 2,02 (2 singletes, CH<sub>3</sub>, 3H).

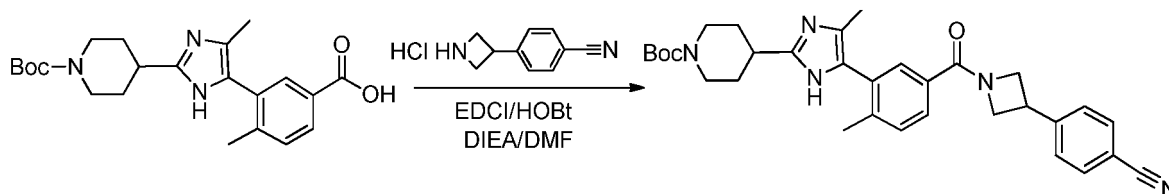


25 **Compuesto intermedio 182.1. 4-(5-Yodo-4-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159.2**, excepto porque se usó 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de isobutiraldehído.  $m/z$  (EN+) 392 (M+H)<sup>+</sup>.



30 **Compuesto intermedio 182.2. Ácido 3-(2-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.**

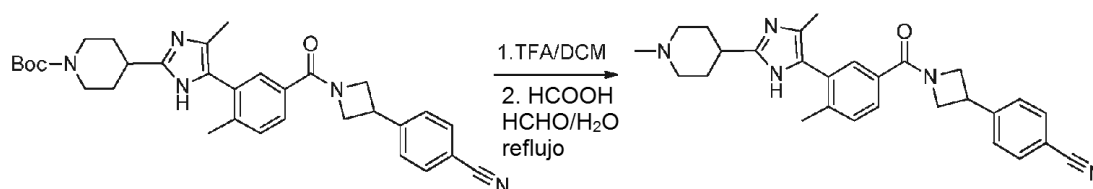
**metilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 4-(5-yodo-4-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **182.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1*H*-imidazol (compuesto **5.5**).



5

**Compuesto intermedio 182.3. 4-(4-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-5-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.** Una mezcla de ácido 3-(2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **182.2**, 506 mg), clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**, 296 mg, 1,52 mmol), EDCI (315 mg, 1,65 mmol), HOBt (107 mg, 0,64 mmol) y DIEA (877  $\mu$ l, 5,08 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 X 10 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con metanol al 8 % en diclorometano para dar 476 mg (69 %) del compuesto del título en forma de una espuma.  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 540 (M+H)<sup>+</sup>.

10



**Compuesto 182. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il)benzoil) azetidín-3-il)benzonitrilo.** A una solución de 4-(4-(5-(3-(4-cianofenil) azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-5-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **182.3**, 475 mg, 0,88 mmol) en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). La reacción se agitó durante 1,5 horas y se concentró a presión reducida, se neutralizó con 10 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 M) y se liofilizó para proporcionar 4-(1-(4-metil-3-(4-metil-2-(piperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. La mezcla de 4-(1-(4-metil-3-(4-metil-2-(piperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo (135 mg, 0,31 mmol), ácido fórmico (300  $\mu$ l, 6,76 mmol), formaldehído (37 % en agua, 300  $\mu$ l, 3,41 mmol) y agua (1,5 ml) se calentó a reflujo durante 10 horas. La reacción se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado hasta pH 9 y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 ml). El residuo se purificó por TLC preparativa con metanol al 10 % e hidróxido de amonio al 1 % en diclorometano y se liofilizó para dar 43 mg (30 % dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 540 (M+H)<sup>+</sup>.

20

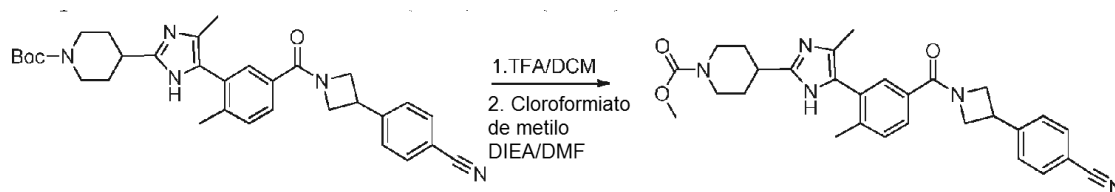
25



**Compuesto 183. 4-(1-(3-(2-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil) azetidín-3-il)benzonitrilo.** A una solución de 4-(4-(5-(3-(4-cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-5-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **182.3**, 475 mg, 0,88 mmol) en 20 ml de DCM, se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). La reacción se agitó durante 1,5 horas, se concentró a presión reducida y se neutralizó con 10 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 M) para obtener un producto en bruto después de liofilización. Una mezcla de 4-(1-(4-metil-3-(4-metil-2-(piperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo (252 mg, 0,57 mmol), anhídrido acético (71  $\mu$ l, 0,75 mmol) y trietilamina (120  $\mu$ l, 0,86 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida, después se diluyó con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con metanol al 10 % en diclorometano y se liofilizó para dar 235 mg (80 %-2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 482 (M+H)<sup>+</sup>.

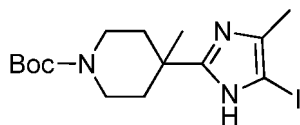
30

35



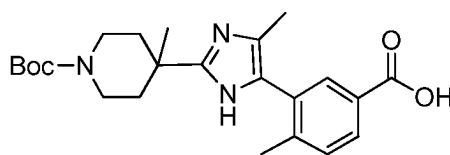
**Compuesto 184. 4-(5-(5-(3-(4-Cianofenil) azetidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il) piperidin-1-carboxilato de metilo.**

A una solución de 4-(4-(5-(3-(4-cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **182.3**, 227 mg, 0,42 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La reacción se agitó durante 1,5 horas y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se neutralizó con 2 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M) para proporcionar el intermedio en bruto después de liofilización. Una mezcla de 4-(1-(4-metil-3-(4-metil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidin-3-il)benzonitrilo (185 mg, 0,42 mmol) y diisopropiletilamina (363 μl, 2,1 mmol) se disolvió en DMF (6 ml). Se añadió cloroformiato de metilo (36 μl, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró, se diluyó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con metanol al 10 % en diclorometano y se liofilizó para dar 141 mg (67 %, en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN+) 498 (M+H)<sup>+</sup>.



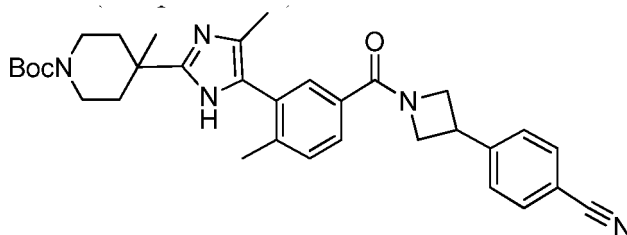
**Compuesto intermedio 185.1. 4-(5-Yodo-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.**

El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159.2**, excepto porque se usó 4-formil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de isobutiraldehído. *m/z* (EN+) 406 (M+H)<sup>+</sup>.



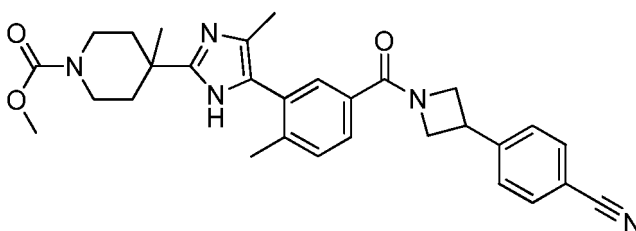
**Compuesto intermedio 185.2. Ácido 3-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.**

El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 4-(5-yodo-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **185.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**).

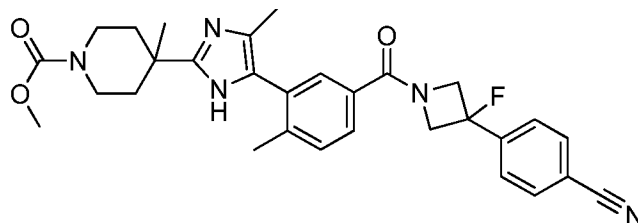


**Compuesto intermedio 185.3. 4-(5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.**

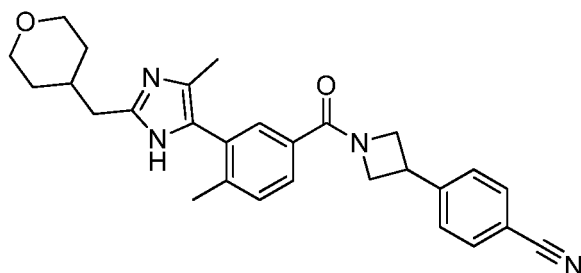
El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **182.3**, excepto porque se usó ácido 3-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **185.2**) en lugar de ácido 3-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **182.2**).



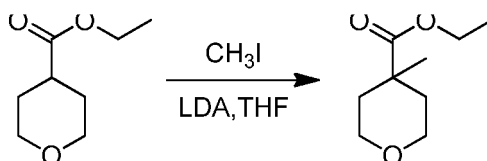
**Compuesto 185.** 4-(5-(5-(3-(4-Cianofenil) azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-metilpiperidín-1-carboxilato de metilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **184**, excepto porque se usó 4-(5-(5-(3-(4-cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-metilpiperidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **185.3**) en lugar de 4-(4-(5-(3-(4-cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-5-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **182.3**). *m/z* (EN+) 512 M+H<sup>+</sup>.



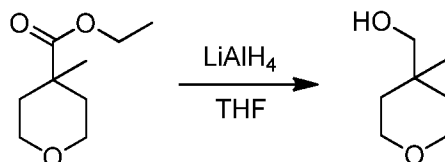
**Compuesto 186.** 4-(5-(5-(3-(4-Cianofenil)-3-fluoroazetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-metilpiperidín-1-carboxilato de metilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **184**, excepto porque se usó 4-(5-(5-(3-(4-cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-metilpiperidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **185.3**) en lugar de 4-(4-(5-(3-(4-cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-5-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **182.3**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**). *m/z* (EN+) 530 (M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto 187.** 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159**, excepto porque se usó 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetaldehído en lugar de isobutiraldehído y se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**). *m/z* (EN+) 455 (M+H)<sup>+</sup>.



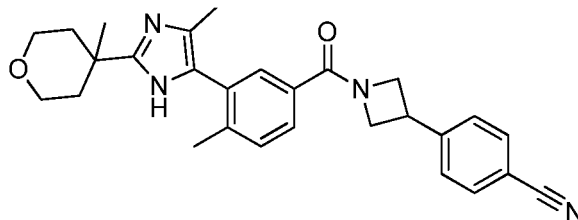
**Compuesto intermedio 188.1.** 4-Metiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de etilo. En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 500 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de etilo (8 g, 50,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de LDA (50 ml, 101,1 mmol, 2 M en THF) a -78 °C y se agitó durante 3 h. A esto se le añadió gota a gota una solución de CH<sub>3</sub>I (9,5 ml, 151,9 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -78 °C, después se inactivó cuidadosamente con 400 ml de NH<sub>4</sub>Cl (sat.). La fase acuosa se extrajo con 300 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 8 g (92 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



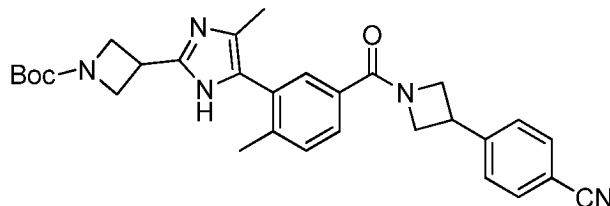
**Compuesto intermedio 188.2. (4-Metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanol.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (compuesto **188.1**, 500 mg, 2,90 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml). Esto se siguió de la adición en porciones de hidruro de litio y aluminio (221 mg, 5,82 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó cuidadosamente con 1,2 ml de H<sub>2</sub>O, 1,2 ml de NaOH (15 %), 3,5 ml de H<sub>2</sub>O. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 300 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



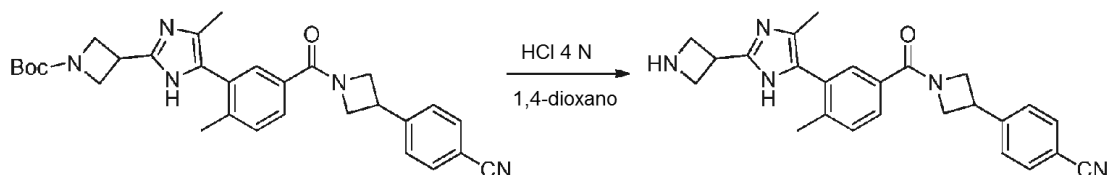
**Compuesto intermedio 188.3. 4-Metiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml, se puso una solución de (4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (compuesto **188.2**, 300 mg, 2,30 mmol) en diclorometano (15 ml). Se añadió reactivo de Dess-Martin (1,17 g, 2,76 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se inactivó con 15 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 200 mg (68 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



**Compuesto 188. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159**, excepto porque se usó 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (compuesto **188.3**) en lugar de isobutiraldehído y se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 455 (M+H)<sup>+</sup>.

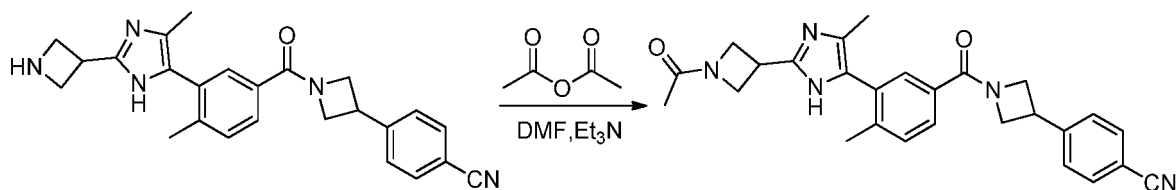


**Compuesto intermedio 189.1. 3-(5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **182.3**, excepto porque se usó 3-formilazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 4-formilpiperidín-1-carboxilato de *tert*-butilo.



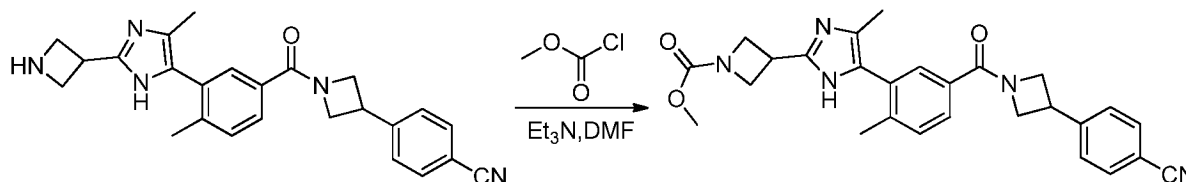
**Compuesto 189.2. 4-(1-(3-(2-(Azetidín-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 3-(5-(5-(3-(4-cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **189.1**, 2 g, 3,91 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M) (10 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 30 °C, después se concentró a presión reducida. El pH de la solución se ajustó a 7-8 con bicarbonato sódico (sat.). La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar 800 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.





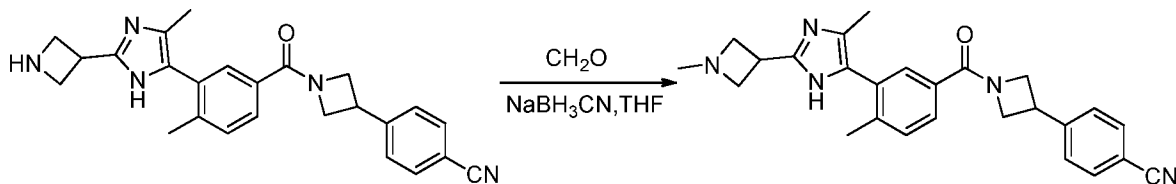
**Compuesto 189.** 4-(1-(3-(2-(1-Acetilazetidín-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzocitrilo.

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de 4-(1-(3-(2-(azetidín-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzocitrilo (compuesto **189.2**, 80 mg, 0,19 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml). Se añadieron trietilamina (27  $\mu$ l, 0,20 mmol) y anhídrido acético (19  $\mu$ l, 0,20 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se inactivó con 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 3 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (100 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-020): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; fase móvil, Agua con  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  50 mmol y MeCN (28 % de MeCN hasta 40 % en 7 min, hasta 100 % en 2 min, abajo a 28 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 255 y 220 nm. Esto dio como resultado 32,8 mg (37 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 454 (M+H)<sup>+</sup>.



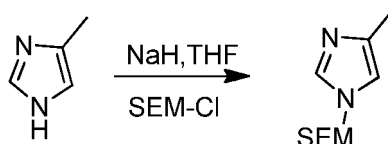
**Compuesto 190.** 3-(5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il)azetidín-1-carboxilato de metilo.

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de 4-(1-(3-(2-(azetidín-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzocitrilo (compuesto **189.2**, 100 mg, 0,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Se añadieron cloroformiato de metilo (33  $\mu$ l, 0,42 mmol) y trietilamina (34  $\mu$ l, 0,25 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se inactivó con 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 5 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 3 ml de salmuera y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). El producto en bruto (100 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-020): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; fase móvil, Agua con  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  50 mmol y MeCN (33,0 % de MeCN hasta 45,0 % en 7 min, hasta 100,0 % en 2 min, abajo a 33,0 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 21,5 mg (19 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 470 (M+H)<sup>+</sup>.

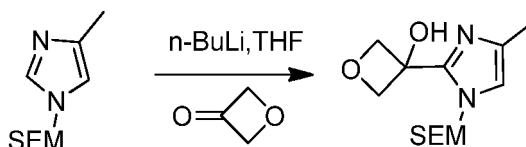


**Compuesto 191.** 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-2-(1-metilazetidín-3-il)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzocitrilo.

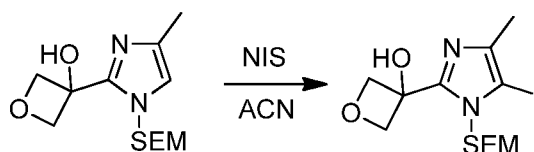
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 4-(1-(3-(2-(azetidín-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzocitrilo (compuesto **189.2**, 50 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron formaldehído (65  $\mu$ l, 37 % en peso, 0,57 mmol) y  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (30 mg, 0,48 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con 3 x 3 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 3 x 1 ml de salmuera y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (20 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-020): Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; fase móvil, AGUA CON 0,03 % de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  y MeCN (26,0 % de MeCN hasta 40,0 % en 7 min, hasta 100,0 % en 2 min, abajo a 26,0 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 1,8 mg (3 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 426 (M+H)<sup>+</sup>.



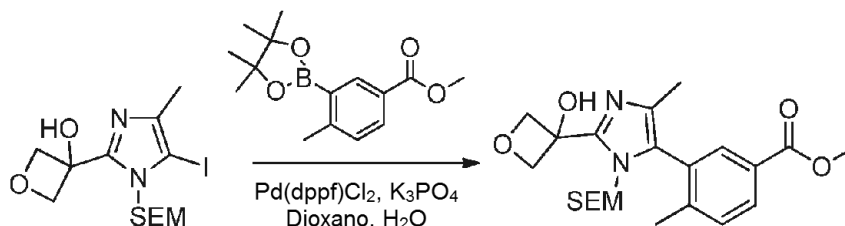
**Compuesto intermedio 192.1. 4-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1 l, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-metil-1H-imidazol (10 g, 121,8 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). Esto se siguió de la adición en varios lotes de hidruro sódico (7,32 g, 182,7 mmol, 60 %) a 0 °C y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esto se le añadió SEM-C1 (30,5 g, 199,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó cuidadosamente con 50 ml de salmuera. La fase acuosa se extrajo con 1 x 800 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1 x 300 ml de salmuera, 2 x 300 ml de bicarbonato sódico (sat.), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) acetato de etilo como eluyente para formar 9 g (35 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



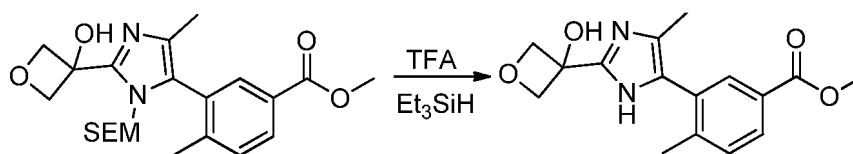
**Compuesto intermedio 192.2. 3-(4-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)oxetan-3-ol.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1000 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (compuesto **192.1**, 9 g, 42,38 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de n-BuLi (34 ml, 2,5 M en THF) a -78 °C y se agitó durante 1 h. A esto se le añadió gota a gota una solución de oxetan-3-ona (6,11 g, 84,79 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C, después se inactivó con 50 ml de NH<sub>4</sub>Cl (sat.). La fase acuosa se extrajo con 1 x 600 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 3 x 300 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 13 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



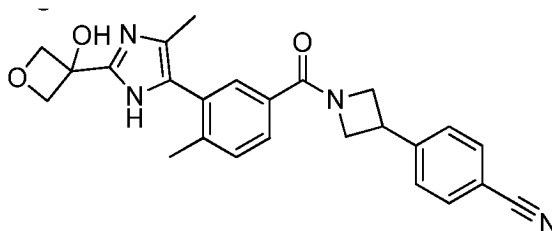
**Compuesto intermedio 192.3. 3-(5-Yodo-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)oxetan-3-ol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)oxetan-3-ol (compuesto **192.2**, 200 mg, 0,70 mmol) en ACN (10 ml). Se añadió NIS (237,7 mg, 1,06 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con 40 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 3 x 20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:3) como eluyente para formar 100 mg (35 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.



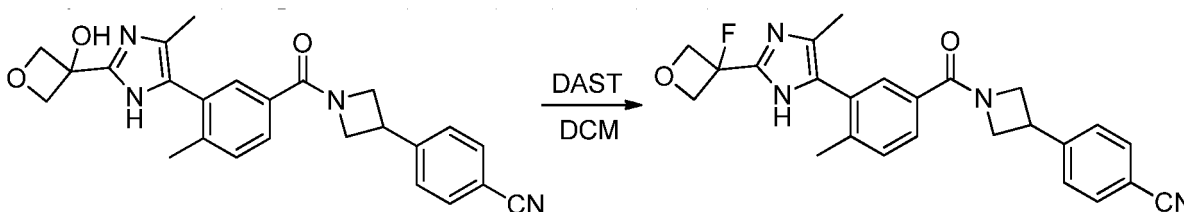
**Compuesto intermedio 192.4. 3-(2-(3-Hidroxi oxetan-3-il)-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-metil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**, 282,7 mg, 1,02 mmol) en dioxano (12 ml). Se añadieron una solución de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (904,9 mg, 4,26 mmol) en agua (1,2 ml), 3-(5-yodo-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)oxetan-3-ol (compuesto **192.3**, 350 mg, 0,85 mmol) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (62,4 mg, 0,09 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió, después se diluyó con 60 ml de EtOAc. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo (2:3) para formar 220 mg (60 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.



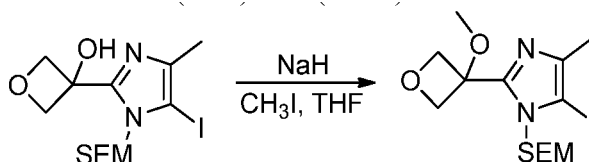
**Compuesto intermedio 192.5.** 3-(2-(3-Hidroxioxetan-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 3-(2-(3-hidroxioxetan-3-il)-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **192.4**, 180 mg, 0,42 mmol), Et<sub>3</sub>SiH (1 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 8 con hidróxido sódico (1 M). La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de salmuera. La fase acuosa se extrajo con 2 x 30 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 150 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.



**Compuesto 192.** 4-(1-(3-(2-(3-Hidroxioxetan-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 3-(2-(3-hidroxioxetan-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **192.5**) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**). *m/z* (EN+) 429 (M+H)<sup>+</sup>.

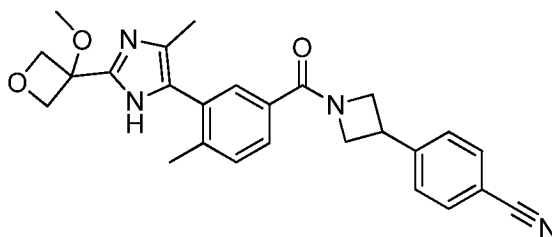


**Compuesto 193.** 4-(1-(3-(2-(3-Fluorooxetan-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(1-(3-(2-(3-hidroxioxetan-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **192**, 200 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (5 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de DAST (76,2 µl, 0,58 mmol) en diclorometano (1 ml) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó mediante la adición de 2 ml de bicarbonato sódico (sat.). La solución resultante se diluyó con 60 ml de EtOAc y más cantidad de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. El producto en bruto (50 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-020): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, AGUA CON 0,05 % de TFA y MeCN (18,0 % de MeCN hasta 28,0 % en 9 min, hasta 100,0 % en 2 min, abajo a 18,0 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 15,1 mg (8 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN+) 431 (M+H)<sup>+</sup>.

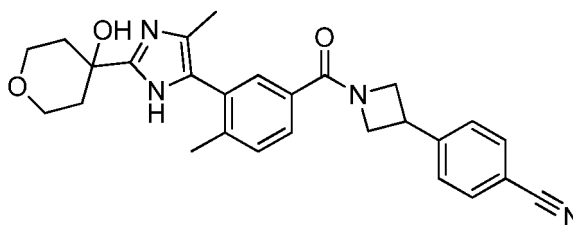


**Compuesto intermedio 194.1.** 5-Yodo-2-(3-metoxioxetan-3-il)-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(5-yodo-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)oxetan-3-ol (compuesto **192.3**, 800 mg, 1,95 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Esto se siguió de la adición de hidruro sódico (156,2 mg, 3,9 mmol, 60 %) a 0 °C y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. A esto se le añadió CH<sub>3</sub>I (554,1 mg, 3,90 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 5h a temperatura ambiente, después se inactivó con 30 ml de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (sat.). La fase acuosa se extrajo con 3 x 40 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 40 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se

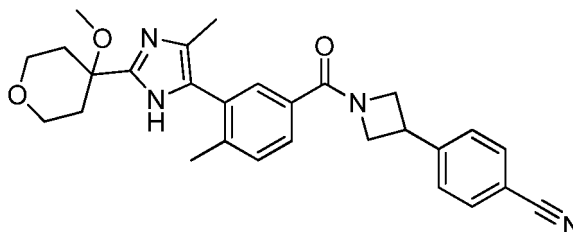
concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para formar 700 mg (85 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



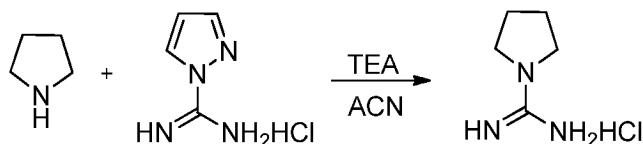
- 5 **Compuesto 194.** 4-(1-(3-(2-(3-Metoxioxetan-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **192**, excepto porque se usó 5-yodo-2-(3-metoxioxetan-3-il)-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (compuesto **194.1**) en lugar de 3-(5-yodo-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)oxetan-3-ol (compuesto **192.3**).  $m/z$  (EN+) 443 (M+H)<sup>+</sup>.



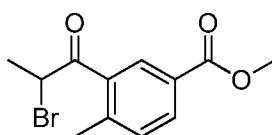
- 10 **Compuesto 195.** 4-(1-(3-(2-(4-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **192**, excepto porque se usó dihidro-2H-piran-4(3H)-ona en lugar de oxetan-3-ona.  $m/z$  (EN+) 457 (M+H)<sup>+</sup>.



- 15 **Compuesto 196.** 4-(1-(3-(2-(4-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **194**, excepto porque se usó dihidro-2H-piran-4(3H)-ona en lugar de oxetan-3-ona.  $m/z$  (EN+) 471 (M+H)<sup>+</sup>.

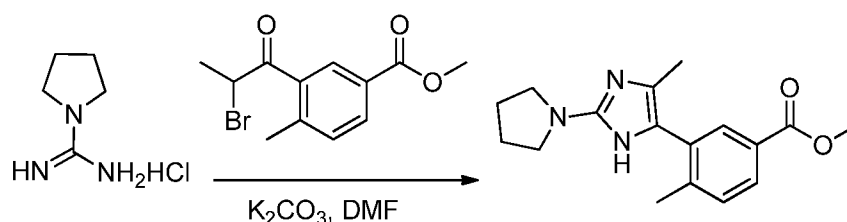


- 20 **Compuesto intermedio 197.1. Clorhidrato de pirrolidin-1-carboximidamida.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de pirrolidina (5,8 ml, 70,30 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml). Se añadieron trietilamina (9,8 ml, 70,17 mmol) y clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamida (10,2 g, 69,59 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. El producto se recogió por filtración para producir 7,5 g (71 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

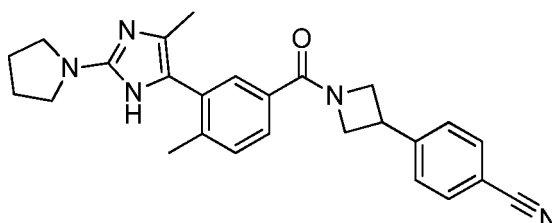


- 25 **Compuesto intermedio 197.2. 3-(2-Bromopropanoil)-4-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se

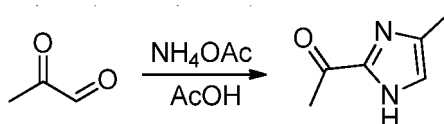
preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1.6**, excepto porque se usó ácido 4-metilbenzoico en lugar de ácido 2,4-dimetilbenzoico.



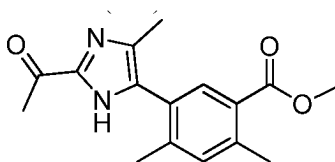
5 **Compuesto intermedio 197.3. 4-Metil-3-(4-metil-2-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(2-bromopropanoil)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **197.2**, 500,0 mg, 1,75 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml). Se trató clorhidrato de pirrolidin-1-carboximidamida (compuesto **197.1**, 260,8 mg, 1,75 mmol) con  $K_2CO_3$ , después se añadió a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de  $H_2O$ . La fase acuosa se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EP/EtOAc (1:1)~EtOAc/metanol (15:1) como eluyente para formar 230,0 mg (44 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color azul oscuro.



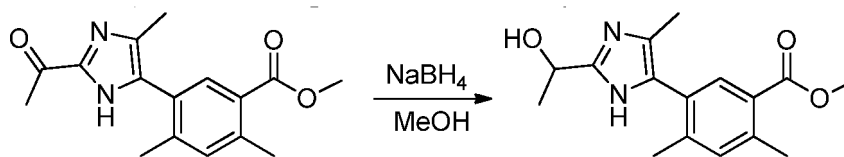
15 **Compuesto 197. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-2-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazol-5-il)benzoyl)azetidin-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **1**, excepto porque se usó 4-metil-3-(4-metil-2-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo (compuesto **197.3**) en lugar de 5-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **1.7**) y se usó clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**).  $m/z$  (EN+) 426 (M+H)<sup>+</sup>.



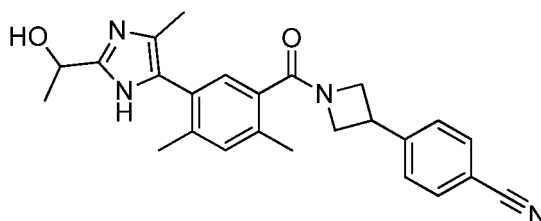
20 **Compuesto intermedio 198.1. 1-(4-Metil-1H-imidazol-2-il)etanona.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una solución acuosa de 2-oxopropanal (25,2 ml, 222,0 mmol, 50 %). Se añadieron acetato de amonio (85 g, 1,10 mol) y ácido acético (200 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100 °C, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 300 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 4 x 30 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:1) como eluyente para formar 1,5 g (11 % del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



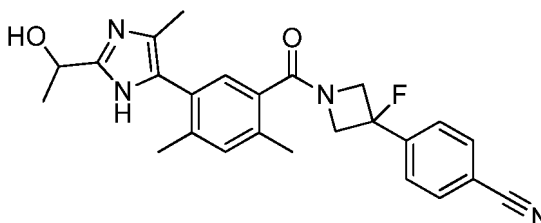
30 **Compuesto intermedio 198.2. 5-(2-Acetil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.6**, excepto porque se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) y se usó 1-(4-etil-1H-imidazol-2-il)etanona (compuesto **198.1**) en lugar de 2,4-dimetil-1H-imidazol.



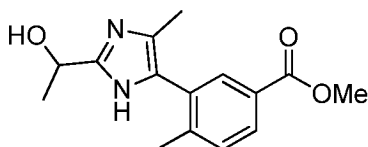
5 **Compuesto intermedio 198.3. 5-(2-(1-Hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 5-(2-acetil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **198.2**, 300 mg, 1,10 mmol) en metanol (30 ml). Esto se siguió de la adición en porciones de NaBH<sub>4</sub> (84 mg, 2,22 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó cuidadosamente con 1 ml de cloruro de hidrógeno acuoso (2 M). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 330 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



10 **Compuesto 198. 4-(1-(5-(2-(1-Hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoyl)azetidin-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-(2-(1-hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **198.3**) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 415 (M+H)<sup>+</sup>.

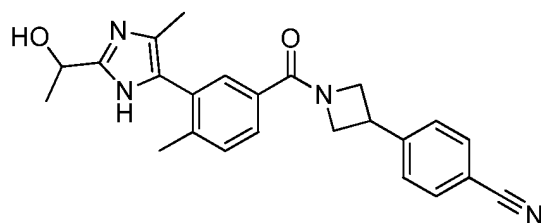


15 **Compuesto 199. 4-(3-Fluoro-1-(5-(2-(1-hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoyl)azetidin-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **198**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 433 (M+H)<sup>+</sup>.



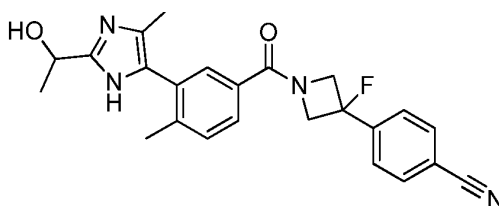
20 **Compuesto intermedio 200.1. 3-(2-(1-Hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **198.3**, excepto porque se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**).

25

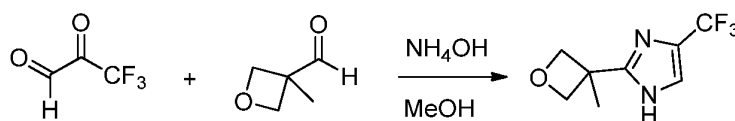


**Compuesto 200. 4-(1-(3-(2-(1-Hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoyl)azetidin-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **198**, excepto porque se usó 3-(2-(1-hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-

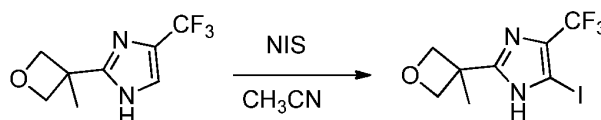
4-metilbenzoato de metilo (compuesto **200.1**) en lugar de 5-(2-(1-hidroxietil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **198.3**).  $m/z$  (EN+) 401 (M+H)<sup>+</sup>.



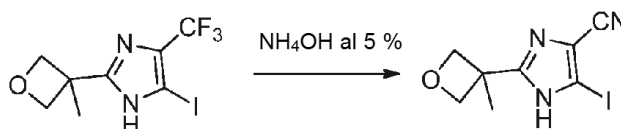
- 5 **Compuesto 201. 4-(3-Fluoro-1-(3-(2-(1-hidroxietil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **200**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 419 (M+H)<sup>+</sup>.



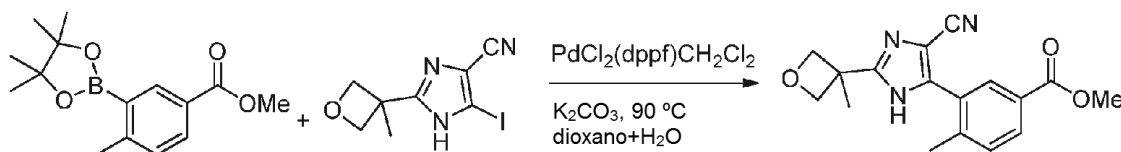
- 10 **Compuesto intermedio 202.1. 2-(3-Metiloxetan-3-il)-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16.2**, excepto porque se usó 3-metiloxetano-3-carbaldehído en lugar de acetaldehído.  $m/z$  (EN+) 207(M+H)<sup>+</sup>.



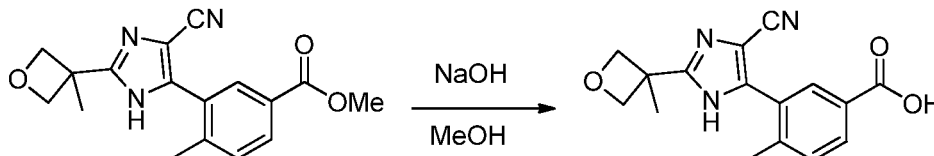
- 15 **Compuesto intermedio 202.2. 5-Yodo-2-(3-metiloxetan-3-il)-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **175.2**, excepto porque se usó 2-(3-metiloxetan-3-il)-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (compuesto **202.1**) en lugar de 4-metil-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol (compuesto **175.1**).  $m/z$  (EN+) 333 (M+H)<sup>+</sup>.



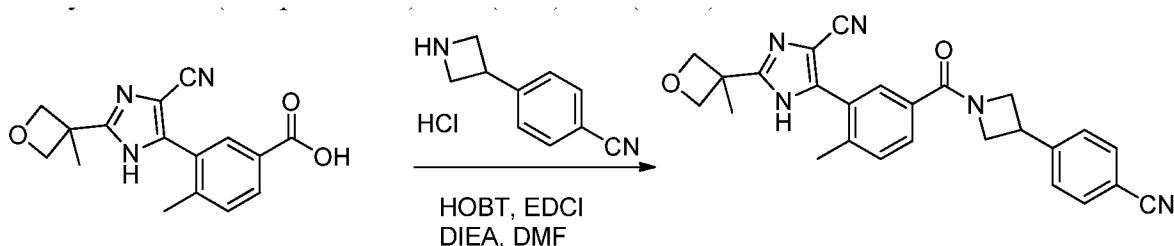
- 20 **Compuesto intermedio 202.3. 5-Yodo-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16.3**, excepto porque se usó 5-yodo-2-(3-metiloxetan-3-il)-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (compuesto **202.2**) en lugar de 2-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (compuesto **16.2**).  $m/z$  (EN+) 290 (M+H)<sup>+</sup>.



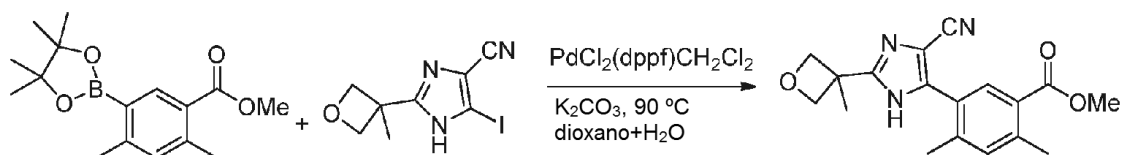
- 25 **Compuesto intermedio 202.4. 3-(4-Ciano-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.6**, excepto porque se usó 5-yodo-2-(3-metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo (compuesto **202.3**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1*H*-imidazol (compuesto **5.5**).  $m/z$  (EN+) 312 (M+H)<sup>+</sup>.



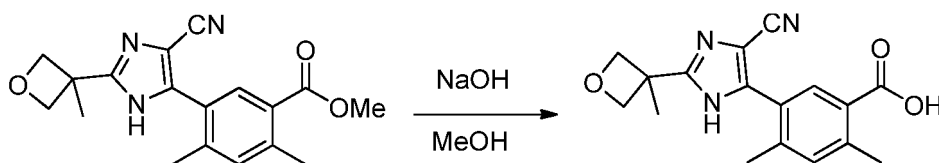
5 **Compuesto intermedio 202.5. Ácido 3-(4-ciano-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 3-(4-ciano-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **202.4**) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**).  $m/z$  (EN+) 298 (M+H)<sup>+</sup>.



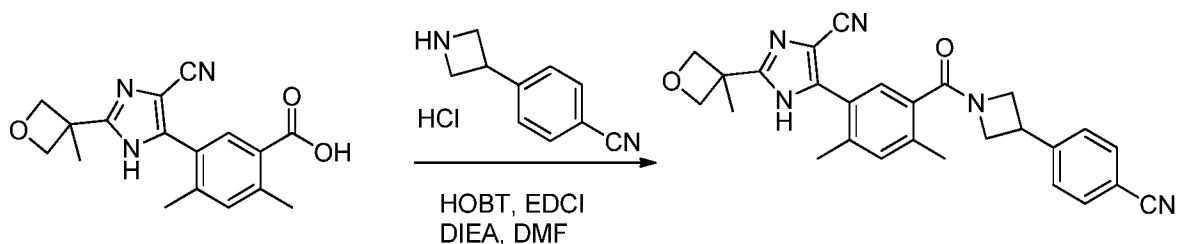
10 **Compuesto 202. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 3-(4-ciano-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **202.5**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**).  $m/z$  (EN+) 438 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,13 (a, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,6Hz, 2H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,57-4,45 (m, 2H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,11-4,01 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).



15 **Compuesto intermedio 203.1. 5-(4-Ciano-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.6**, excepto porque se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) y se usó 5-yodo-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (compuesto **202.3**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**).  $m/z$  (EN+) 326 (M+H)<sup>+</sup>.



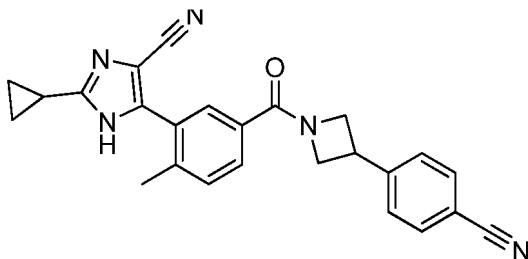
25 **Compuesto intermedio 203.2. Ácido 5-(4-ciano-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.7**, excepto porque se usó 5-(4-ciano-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **203.1**) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**).  $m/z$  (EN+) 312 (M+H)<sup>+</sup>.



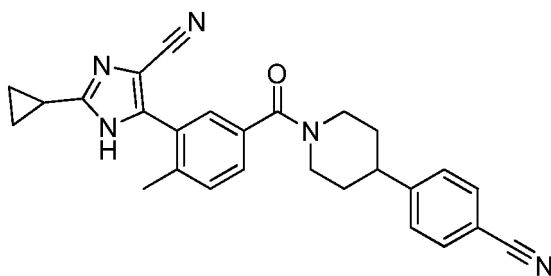
30 **Compuesto 203. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 5-(4-ciano-2-(3-



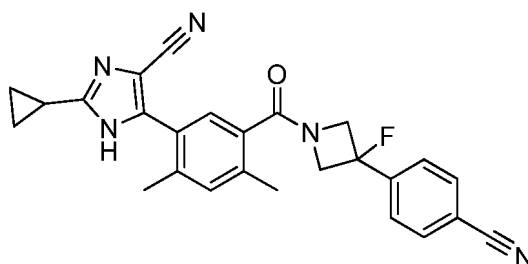
metiloxetan-3-il)-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **203.2**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**).  $m/z$  (EN+) 452 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,01 (a, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,94 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,53-4,32 (m, 4H), 4,09-3,96 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).



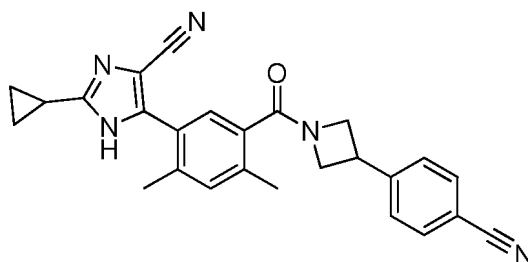
5 **Compuesto 204. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-2-ciclopropil-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó ciclopropanocarbaldehído en lugar de acetaldehído y se usó clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidín-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**).  $m/z$  (EN+) 408 (M+H)<sup>+</sup>.



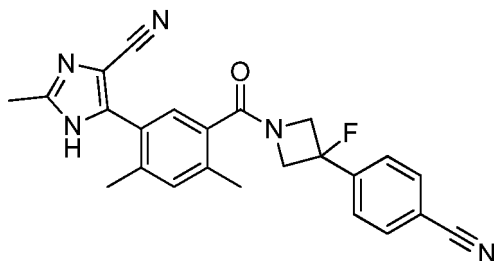
15 **Compuesto 205. 5-(5-(4-(4-Cianofenil)piperidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-2-ciclopropil-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó ciclopropanocarbaldehído en lugar de acetaldehído.  $m/z$  (EN+) 436 (M+H)<sup>+</sup>.



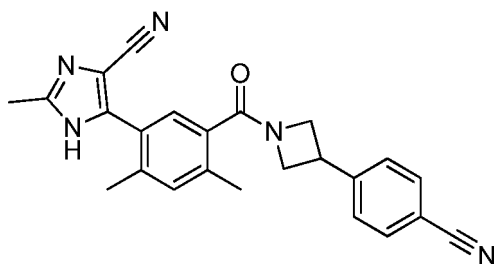
20 **Compuesto 206. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)-3-fluoroazetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-2-ciclopropil-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó ciclopropanocarbaldehído en lugar de acetaldehído y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidín-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 440 (M+H)<sup>+</sup>.



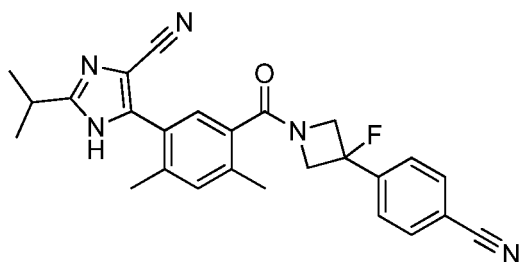
- 5 **Compuesto 207.** 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó ciclopropanocarbaldehído en lugar de acetaldehído, se usó clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidín-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 422 (M+H)<sup>+</sup>.



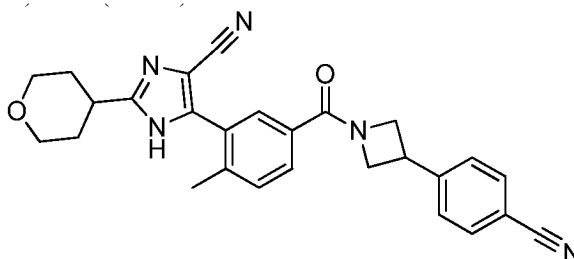
- 10 **Compuesto 208.** 5-(5-(3-(4-Cianofenil)-3-fluoroazetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidín-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 414 (M+H)<sup>+</sup>.



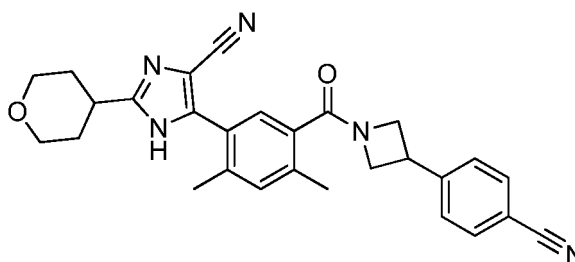
- 15 **Compuesto 209.** 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidín-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 396 (M+H)<sup>+</sup>.



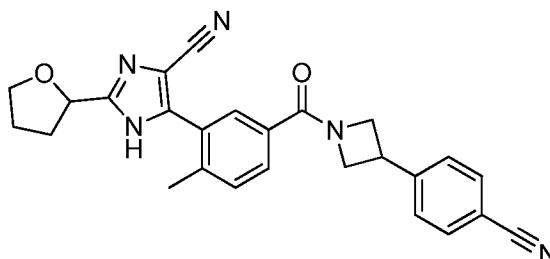
- 20 **Compuesto 210.** 5-(5-(3-(4-Cianofenil)-3-fluoroazetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-2-isopropil-1H-imidazol-4-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidín-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**), se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo y se usó isobutiraldehído en lugar de acetaldehído.  $m/z$  (EN+) 442 (M+H)<sup>+</sup>.



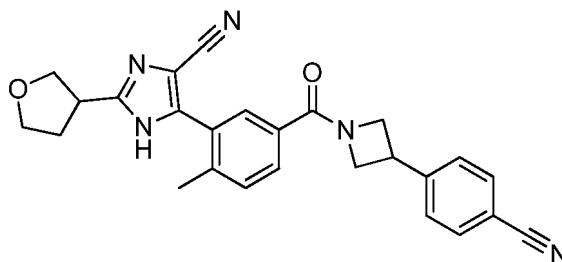
- 5 **Compuesto 211.** 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) y se usó tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído en lugar de acetaldehído.  $m/z$  (EN+) 452 (M+H)<sup>+</sup>.



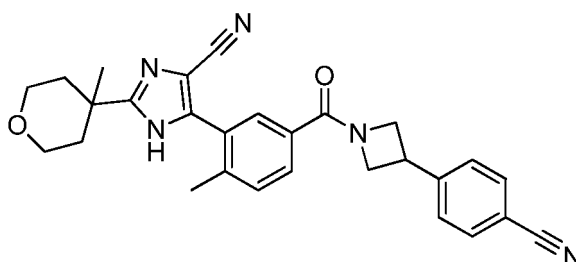
- 10 **Compuesto 212.** 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**), se usó tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído en lugar de acetaldehído y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 466 (M+H)<sup>+</sup>.



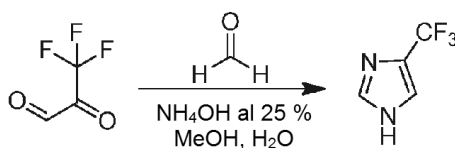
- 15 **Compuesto 213.** 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydrofurano-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, se usó clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) y se usó tetrahydrofurano-2-carbaldehído en lugar de acetaldehído.  $m/z$  (EN+) 438 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20



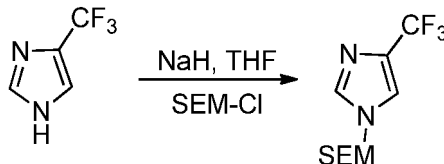
- 25 **Compuesto 214.** 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) y se usó tetrahydrofurano-3-carbaldehído en lugar de acetaldehído.  $m/z$  (EN+) 438 (M+H)<sup>+</sup>.



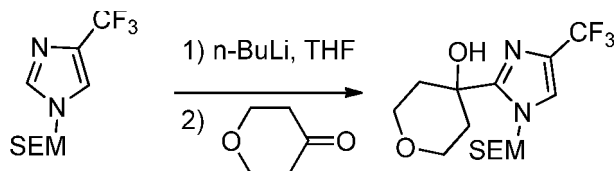
5 **Compuesto 215.** 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) y se usó 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (compuesto **188.3**) en lugar de acetaldehído.  $m/z$  (EN+) 466 (M+H)<sup>+</sup>.



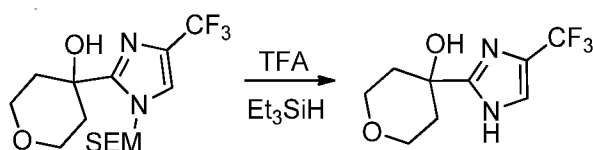
10 **Compuesto intermedio 216.1.** 4-(Trifluorometil)-1H-imidazol. En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se puso una solución de 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanal (143 ml, 111,1 mmol) en un disolvente mezcla de metanol y agua (200/200 ml). Se añadieron a la reacción una solución acuosa de formaldehído (350 ml, 116,67 mmol, 35 %) e hidróxido de amonio (30 ml, 25 %). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. Los sólidos se recogieron por filtración para dar 2 g (13 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



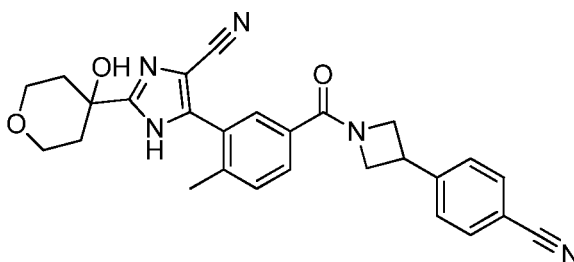
15 **Compuesto intermedio 216.2.** 4-(Trifluorometil)-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil-1H-imidazol. En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (compuesto **216.1**, 5 g, 36,74 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Esto se siguió de la adición en porciones de hidruro sódico (1,6 g, 40,00 mmol, 60 %) a 0 °C y se agitó durante 1 h a 0 °C. A esto se le añadió gota a gota SEMCl (7,1 ml, 40,36 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a 0 °C, después se inactivó cuidadosamente con 100 ml de salmuera. El pH de la solución se ajustó a 7-8 con cloruro de hidrógeno (1 M). La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyente para formar 6 g (61 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



25 **Compuesto intermedio 216.3.** 4-(4-(Trifluorometil)-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol. En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(trifluorometil)-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil-1H-imidazol (compuesto **216.2**, 5 g, 18,77 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de n-butilitio (9 ml, 22,5 mmol, 2,5 N en hexano) a -78 °C y se agitó durante 1 h a -60 °C. A esto se le añadió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (6 g, 59,93 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 0 °C en un baño de hielo/sal, después se inactivó con 10 ml de agua. La solución resultante se diluyó con 100 ml de NH<sub>4</sub>Cl (sat.). La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como eluyente para formar 6 g (87 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

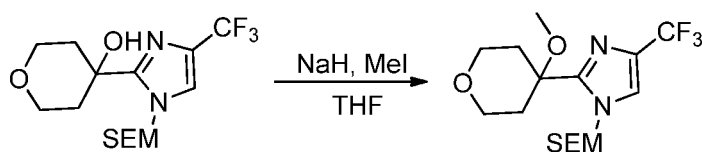


5 **Compuesto intermedio 216.4. 4-(4-(Trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso 4-(4-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoximetil)-1H-imidazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (compuesto **216.3**, 2 g, 5,46 mmol), Et<sub>3</sub>SiH (2 ml) y ácido trifluoroacético (4 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 8 con hidróxido sódico (1 M). La solución resultante se diluyó con 100 ml de salmuera. La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 1,2 g (93 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



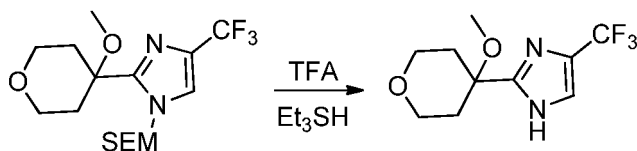
10 **Compuesto 216. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidina-1-carbonil)-2-metilfenil)-2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó 4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (compuesto **216.4**) en lugar de 2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (compuesto **16.2**) y se usó clorhidrato de 4-(azetidina-3-il)benzocarbonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidina-4-il)benzocarbonitrilo (compuesto **1.2**). m/z (EN<sup>+</sup>) 468 (M+H)<sup>+</sup>.

15



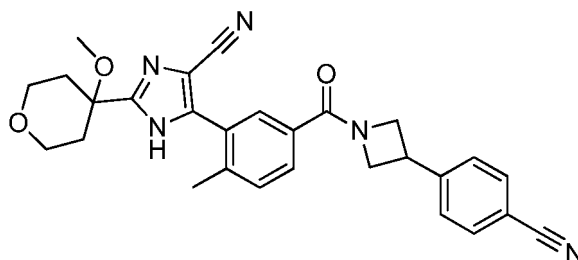
20 **Compuesto intermedio 217.1. 2-(4-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(4-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (compuesto **216.3**, 2 g, 5,46 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Esto se siguió de la adición de hidruro sódico (262 mg, 6,55 mmol, 60 %) a -70 °C y se agitó durante 30 min. A esto se le añadió MeI (930 mg, 6,55 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó cuidadosamente con 10 ml de agua. La mezcla resultante se diluyó con 50 ml de salmuera. La fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como eluyente para formar 1,6 g (77 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro.

25

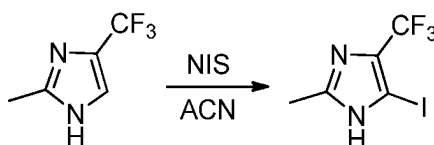


30 **Compuesto intermedio 217.2. 2-(4-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (compuesto **217.1**, 1,3 g, 3,42 mmol), ácido trifluoroacético (4 ml), Et<sub>3</sub>SiH (2 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 20 °C, después se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 8 con hidróxido sódico (1 M). La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 1 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

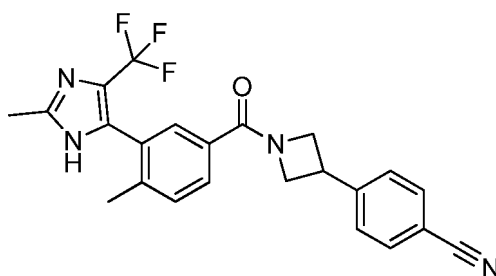
35



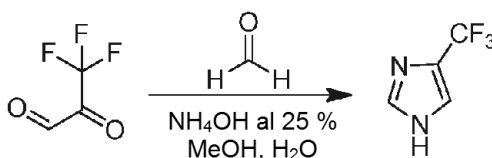
5 **Compuesto 217.** 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-2-(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó 2-(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (compuesto **217.2**) en lugar de 2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (compuesto **16.2**) y se usó clorhidrato de 4-(azetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**). m/z (EN+) 482 (M+H)<sup>+</sup>.



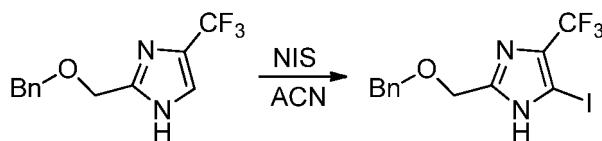
10 **Compuesto intermedio 218.1.** 5-Yodo-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (compuesto **16.2**, 1,72 g, 11,46 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (25 ml). Se añadió NIS (3,87 g, 17,20 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 85 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 20 ml de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(sat.) y 2 x 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 4,32 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.



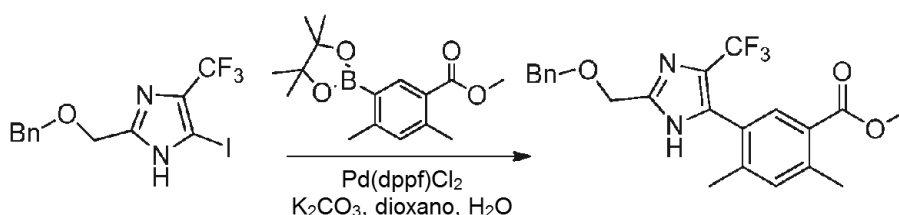
20 **Compuesto 218.** 4-(1-(4-Metil-3-(2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidin-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó 5-yodo-2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (compuesto **218.1**) en lugar de 2-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo (Compuesto **16.3**). m/z (EN+) 425 (M+H)<sup>+</sup>.



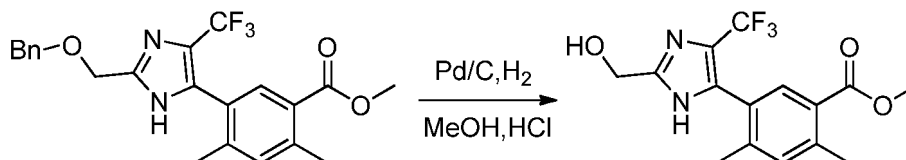
25 **Compuesto intermedio 219.1.** 2-((Benciloxi)metil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanal (2 g, 15,87 mmol) en metanol (30 ml). Se añadieron 2-(benciloxi)acetaldehído (2,8 g, 18,64 mmol) e hidróxido de amonio (25 %) (36 ml, 63,48 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a 20 °C, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 20 ml de H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con 2 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 4,2 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite en bruto de color amarillo.



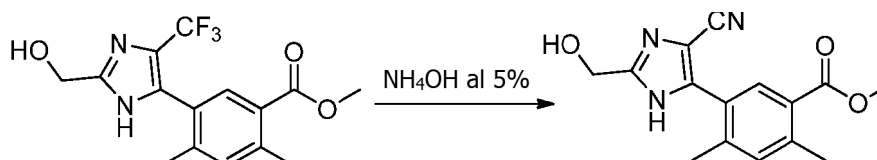
**Compuesto intermedio 219.2. 2-((Benciloxi)metil)-5-yodo-4-(trifluorometil)-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-((benciloxi)metil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (compuesto **219.1**, 1,5 g, 5,85 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (18 ml). Se añadió NIS (1,6 g, 7,02 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a 85 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con 2 x 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 20 ml de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(sat.) y 2 x 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:2) como eluyente para formar 0,7 g (31 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



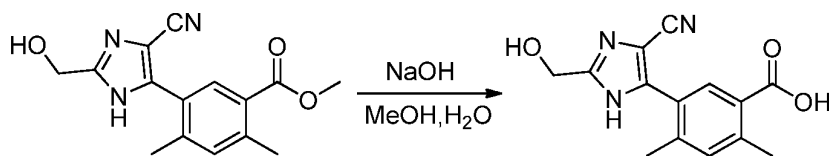
**Compuesto intermedio 219.3. 5-(2-((Benciloxi)metil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-((benciloxi)metil)-5-yodo-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (compuesto **219.2**, 500 mg, 1,31 mmol) en dioxano (8 ml). Se añadieron 2,4-dimetil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**, 450 mg, 1,55 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,1 g) y una solución acuosa de carbonato potásico (2 M) (3,25 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 80 °C, después se diluyó con 20 ml de H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con 2 x 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 30 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20-1/4) como eluyente para producir 0,2 g (37 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



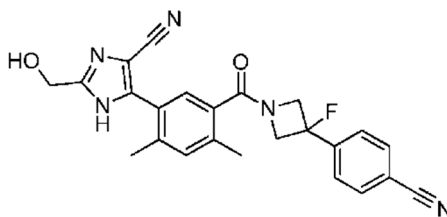
**Compuesto intermedio 219.4. 5-(2-(Hidroximetil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, en una atmósfera de nitrógeno, se puso una solución de 5-(2-((benciloxi)metil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **219.3**, 150 mg, 0,36 mmol) en metanol (8 ml). Se añadieron paladio sobre carbono (150 mg, 1,00 equiv.) y HCl (4 M, 2 ml) a la reacción en una atmósfera de nitrógeno. En lo anterior se introdujo hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El sistema se purgó con nitrógeno, después los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 100 mg (85 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



**Compuesto intermedio 219.5. 5-(4-Ciano-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 5-(2-((benciloxi)metil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **219.4**, 100 mg, 0,30 mmol) en hidróxido de amonio (5 %) (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 60 °C. La mezcla de reacción se extrajo con 2 x 50 ml de diclorometano, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 80 mg (92 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

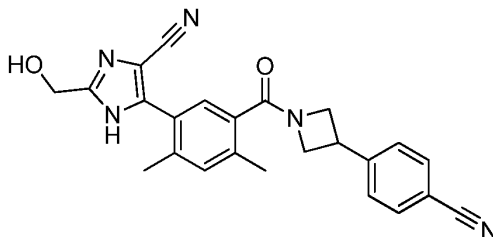


5 **Compuesto intermedio 219.6. Ácido 5-(4-ciano-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de 5-(4-ciano-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **219.6**, 100 mg, 0,35 mmol) en metanol (10 ml) y una solución de NaOH (0,14 g, 3,5 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El pH de la solución se ajustó a 1-2 con cloruro de hidrógeno (4 M). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (5 ml) al residuo. La sal se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 200 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

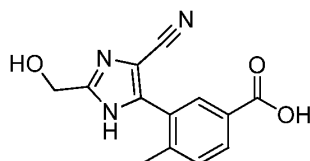


10 **Compuesto 219. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)-3-fluoroazetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 5-(4-ciano-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **219.6**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 430 (M+H)<sup>+</sup>.

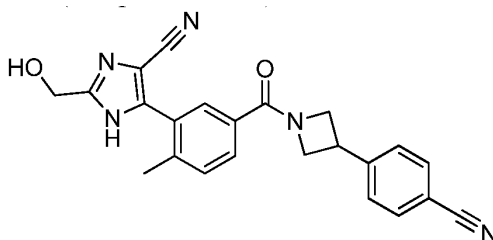
15



20 **Compuesto 220. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 5-(4-ciano-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **219.6**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**).  $m/z$  (EN+) 412 (M+H)<sup>+</sup>.

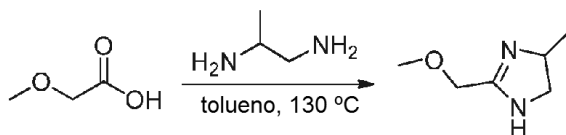


25 **Compuesto intermedio 221.1. Ácido 3-(4-ciano-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **219.6**, excepto porque se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**).

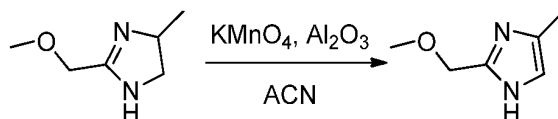




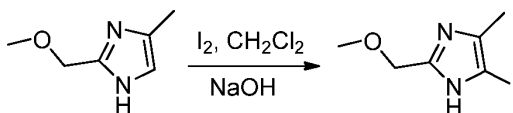
5 **Compuesto 221. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-2-(pirrolidin-1-il)-1H-imidazol-5-il)benzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 3-(4-ciano-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **221.1**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**). *m/z* (EN+) 398 (M+H)<sup>+</sup>.



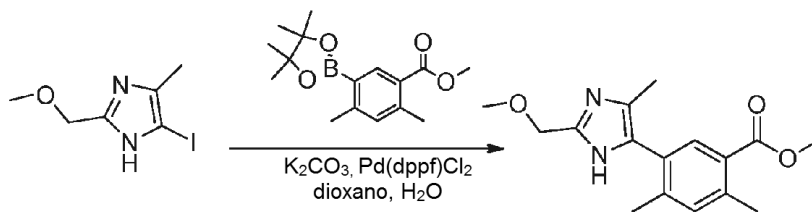
10 **Compuesto intermedio 222.1. 2-(Metoximetil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una solución de ácido 2-metoxiacético (20 g, 222,0 mmol) en tolueno (200 ml). Se añadió propano-1,2-diamina (50 g, 674,5 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 130 °C, después se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 25 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



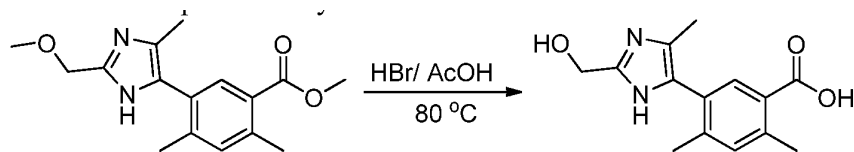
15 **Compuesto intermedio 222.2. 2-(Metoximetil)-4-metil-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una solución de 2-(metoximetil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol (compuesto **222.1**, 19 g, 148,4 mmol) en acetonitrilo (200 ml). Se añadió Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (19 g, 182,7 mmol) a la reacción. Esto se siguió de la adición de permanganato potásico (58 g, 367,1 mmol) en varios lotes a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C, después se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con 20 ml de sulfito sódico (sat.). Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 19 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



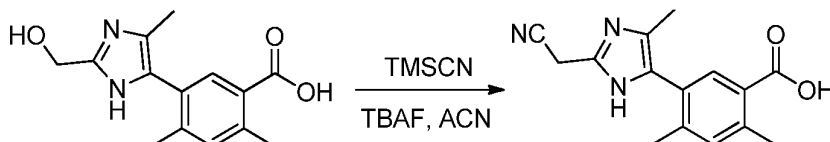
20 **Compuesto intermedio 222.3. 5-Yodo-2-(metoximetil)-4-metil-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 2-(metoximetil)-4-metil-1H-imidazol (compuesto **222.2**, 1,9 g, 15,06 mmol) en una solución acuosa de hidróxido sódico (30 ml, 2 M). Esto se siguió de la adición de una solución de yodo (7,7 g, 30,34 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La fase acuosa se recogió y el pH se ajustó a 4 con cloruro de hidrógeno (2 M). La mezcla de reacción se extrajo con 4 x 30 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2 x 20 ml de sulfito sódico (sat.) y 3 x 30 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 1,2 g (32 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



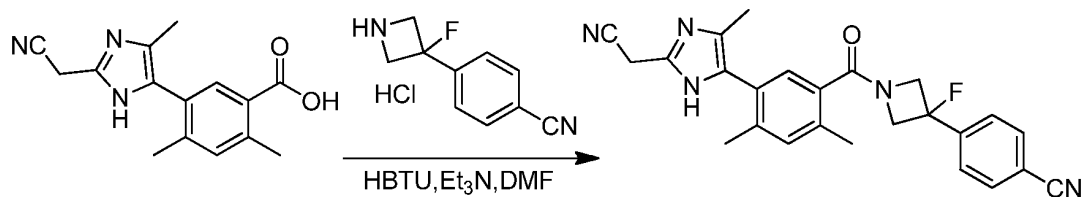
30 **Compuesto intermedio 222.4. 5-(2-(Metoximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 5-yodo-2-(metoximetil)-4-metil-1H-imidazol (compuesto **222.3**, 400 mg, 1,59 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). Se añadieron 2,4-dimetil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160**, 1,510 mg, 1,76 mmol), una solución de carbonato potásico (662 mg, 4,79 mmol) en agua (1 ml) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (234 mg, 0,32 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (1:1) como eluyente para formar 220 mg 48 % del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



5 **Compuesto intermedio 222.5. Ácido 5-(2-(hidroximetil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 5-(2-(metoximetil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **222.4**, 220 mg, 0,76 mmol) y HBr (20 ml, 40 % en HOAc). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 190 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.



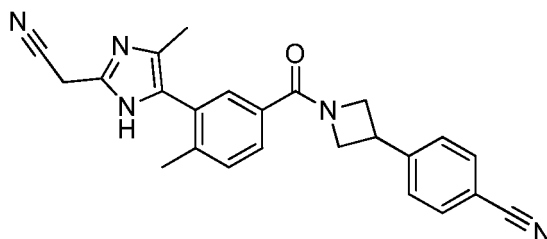
10 **Compuesto intermedio 222.6. Ácido 5-(2-(cianometil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de trimetilsilanocarbonitrilo (376 mg, 3,79 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (3,8 ml, 1 M en THF) a la reacción. Esto se siguió de la adición en porciones de ácido 5-(2-(hidroximetil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **222.5**, 190 mg, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como eluyente para formar 190 mg (97 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



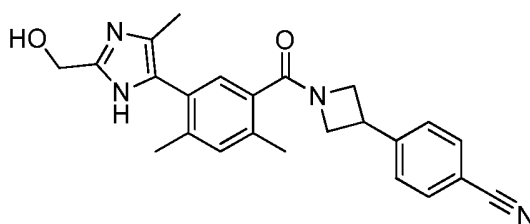
15 **Compuesto 222. 4-(1-(5-(2-(Cianometil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de ácido 5-(2-(cianometil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **222.6**, 190 mg, 0,71 mmol) y HBTU (538 mg, 1,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). A lo anterior se añadieron gota a gota una solución de clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**, 160 mg, 0,75 mmol) y trietilamina (197  $\mu$ l, 1,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en bruto (150 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; fase móvil, Agua con  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  50 mmol y acetonitrilo (30 % de acetonitrilo hasta 44 % en 7 min, parada a 44 % en 1 min, hasta 100 % en 1 min, abajo a 30 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 45,9 mg (15 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN+) 428 (M+H)<sup>+</sup>.

20

25

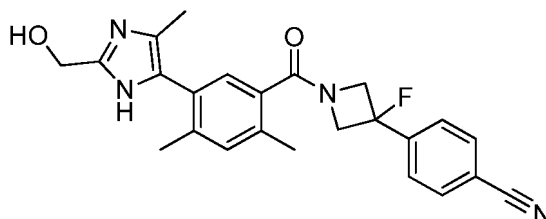


30 **Compuesto 223. 4-(1-(3-(2-(Cianometil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **222**, excepto porque se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) y se usó clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**). *m/z* (EN+) 396 (M+H)<sup>+</sup>.



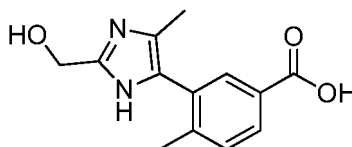
**Compuesto 224. 4-(1-(5-(2-(Hidroximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo.**

5 El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **222**, excepto porque se usó ácido 5-(2-(hidroximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **222.5**) en lugar de ácido 5-(2-(cianometil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **222.6**) y se usó clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzoniitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzoniitrilo (compuesto **43.4**).  $m/z$  (EN+) 401 (M+H)<sup>+</sup>.

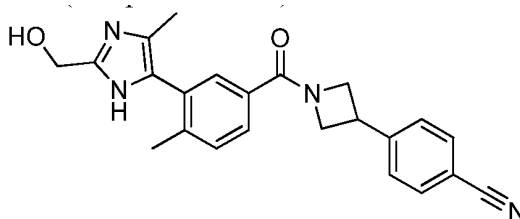


**Compuesto 225. 4-(3-Fluoro-1-(5-(2-(hidroximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo.**

10 El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **222**, excepto porque se usó ácido 5-(2-(hidroximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **222.5**) en lugar de ácido 5-(2-(cianometil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **222.6**).  $m/z$  (EN+) 419 (M+H)<sup>+</sup>.

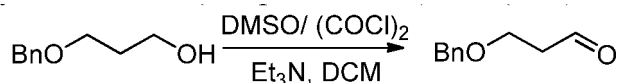


15 **Compuesto intermedio 226.1. Ácido 3-(2-(hidroximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de ácido 5-(2-(hidroximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **222.5**), excepto porque se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**).



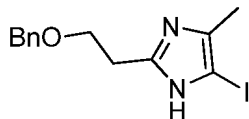
**Compuesto 226. 4-(1-(3-(2-(Hidroximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo.**

20 El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **222**, excepto porque se usó ácido 3-(2-(hidroximetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **226.1**) en lugar de ácido 5-(2-(cianometil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **222.6**).  $m/z$  (EN+) 387 (M+H)<sup>+</sup>.

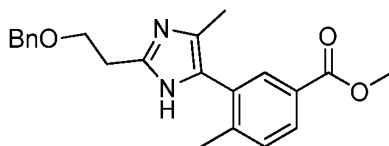


30 **Compuesto intermedio 227.1. 3-(Benciloxi)propanal.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso DMSO (5,1 ml, 71,79 mmol) en diclorometano (40 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (3,1 ml, 54,16 mmol) a -78 °C y se agitó durante 30 min a -78 °C. A esto se le añadió gota a gota una solución de 3-(benciloxi)propan-1-ol (4,8 ml, 30,08 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C, después se añadió trietilamina

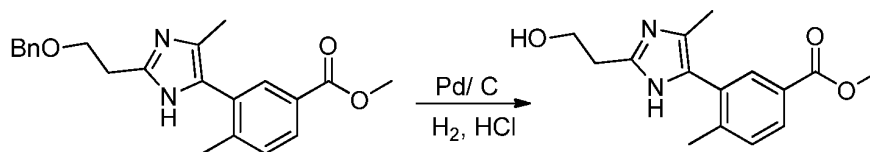
(16,5 ml, 118,59 mmol) a la reacción. La solución resultante se agitó durante 1 h a entre -78 y -20 °C, después se inactivó con 50 ml de NH<sub>4</sub>Cl (sat.). La fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc:PE (1:5) como eluyente para formar 2,0 g (40 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



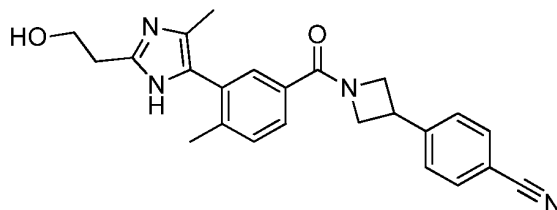
**Compuesto intermedio 227.2. 2-(2-(Benciloxi)etil)-5-yodo-4-metil-1H-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **160.2**, excepto porque se usó 3-(benciloxi)propanal (compuesto **227.1**) en lugar de ciclopropanocarbaldehído.



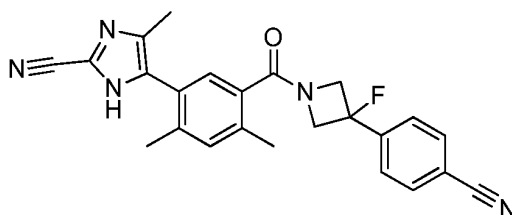
**Compuesto intermedio 227.3. 3-(2-(2-(Benciloxi)etil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.6**, excepto porque se usó 2-(2-(benciloxi)etil)-5-yodo-4-metil-1H-imidazol (compuesto **227.2**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**).



**Compuesto intermedio 227.4. 3-(2-(2-Hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(2-(2-(benciloxi)etil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **227.3**, 100 mg, 0,27 mmol) en metanol (10 ml). Se añadieron paladio sobre carbono (100 mg), cloruro de hidrógeno (4 M) (2,5 ml) a la reacción en una atmósfera de N<sub>2</sub>. En lo anterior se introdujo hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El pH de la solución se ajustó a 7 con bicarbonato sódico (sat.). La solución resultante se extrajo con 4 x 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 60 mg (80 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

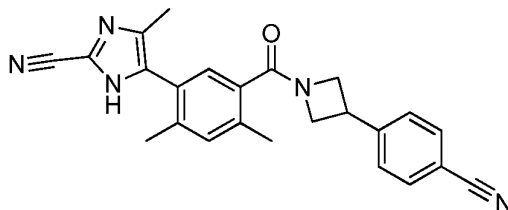


**Compuesto 227. 4-(1-(3-(2-(2-Hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 3-(2-(2-hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **227.4**) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 401 (M+H)<sup>+</sup>.

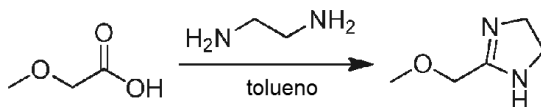


**Compuesto 228. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)-3-fluoroazetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-**

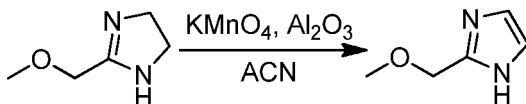
**carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **14**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 414 (M+H)<sup>+</sup>.



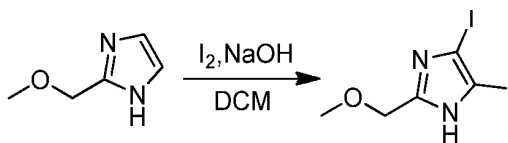
**Compuesto 229. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **14**, excepto porque se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 396 (M+H)<sup>+</sup>.



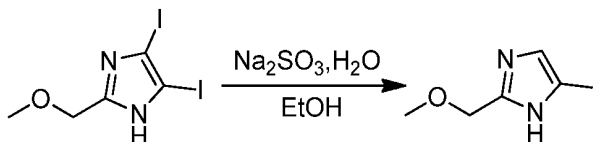
**Compuesto intermedio 230.1. 2-(Metoximetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de ácido 2-metoxiacético (20 g, 222,03 mmol) en tolueno (60 ml). Se añadió etano-1,2-diamina (133 g, 2,22 mol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a 130 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 20 g (79 %) del compuesto del título en forma de un aceite en bruto de color amarillo.



**Compuesto intermedio 230.2. 2-(Metoximetil)-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml, se puso una solución de 2-(metoximetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (compuesto **230.1**, 20 g, 175,21 mmol) en ACN (150 ml). Se añadieron Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (9 g, 87,6 mmol), KMnO<sub>4</sub> (27,7 g, 175,21 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente, después se inactivó con 30 ml de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (sat). Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 15 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

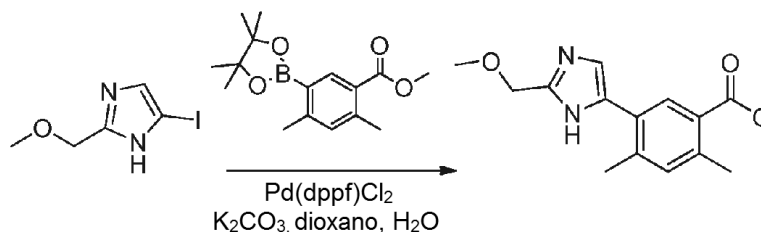


**Compuesto intermedio 230.3. 4,5-Diyodo-2-(metoximetil)-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una solución de 2-(metoximetil)-1H-imidazol (compuesto **230.2**, 15 g, 133,77 mmol) en una solución acuosa de hidróxido sódico (100 ml, 2 M). Se añadió una solución de I<sub>2</sub> (60 g, 236,22 mmol) en diclorometano (100 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25 °C. La fase acuosa se recogió y se diluyó con 50 ml de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(ac.). El pH de la solución se ajustó a 6-7 con cloruro de hidrógeno (2 M). La mezcla de reacción se extrajo con 3 x 50 ml de diclorometano. Las capas acuosas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:2) como eluyente para formar 4 g (8 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

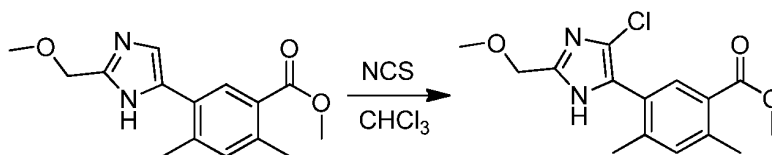


**Compuesto intermedio 230.4. 5-Yodo-2-(metoximetil)-1H-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se

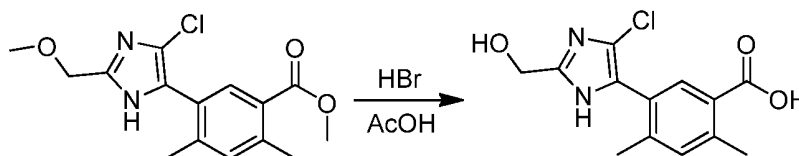
puso una solución de 4,5-diiodo-2-(metoximetil)-1*H*-imidazol (compuesto **230.3**, 2 g, 5,50 mmol) en etanol (40 ml). Se añadió una solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5,9 g, 46,83 mmol) en agua (80 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 1 g (76 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



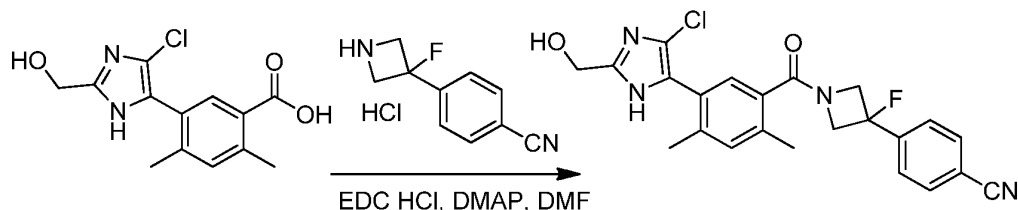
**Compuesto intermedio 230.5. 5-(2-(Metoximetil)-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 5-yodo-2-(metoximetil)-1*H*-imidazol (compuesto **230.4**, 70 mg, 0,29 mmol) en dioxano (10 ml). Se añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22 mg, 0,029 mmol), una solución de carbonato potásico (160 mg, 1,16 mmol) en agua (2 ml), 2,4-dimetil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**, 168 mg, 0,58 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C, después se inactivó con 10 ml de H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 x 10 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como eluyente para formar 70 mg (87 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



**Compuesto intermedio 230.6. 5-(4-Cloro-2-(metoximetil)-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 5-(2-(metoximetil)-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **230.5**, 70 mg, 0,26 mmol) en cloroformo (6 ml). Se añadió NCS (35 mg, 0,26 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se inactivó con 1 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 5 ml de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para producir 30 mg (38 %) del compuesto del título en forma de un sólido en bruto de color blanco.

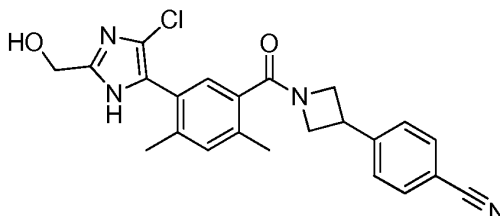


**Compuesto intermedio 230.7. Ácido 5-(4-cloro-2-(hidroximetil)-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 5-(4-cloro-2-(metoximetil)-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **230.5**, 20 mg, 0,06 mmol) en HBr (5 ml, 40 % en AcOH). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 10 mg (55 %) del compuesto del título en forma de un sólido en bruto de color amarillo.

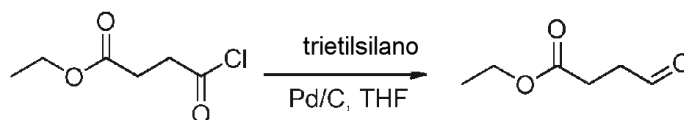


**Compuesto 230. 4-(1-(5-(4-Cloro-2-(hidroximetil)-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)-3-fluoroazetidin-3-il)benzonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de ácido 5-(4-cloro-2-(hidroximetil)-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **230.6**, 180 mg, 0,64 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml). Se añadieron clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidin-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**, 165 mg, 0,78 mmol), EDCHCl (245 mg,

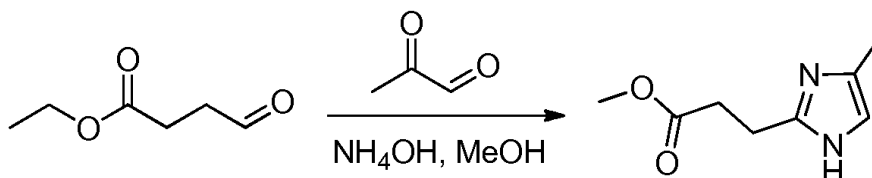
1,28 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (310 mg, 2,54 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 25 °C. Después, la reacción se interrumpió con 5 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 5 x 10 ml de salmuera. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto en bruto (200 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, AGUA CON 0,05 % de TFA y ACN (26,0 % de ACN hasta 39,0 % en 10 min, hasta 100,0 % en 2 min, abajo a 26,0 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 84 mg (30 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 439 (M+H)<sup>+</sup>.



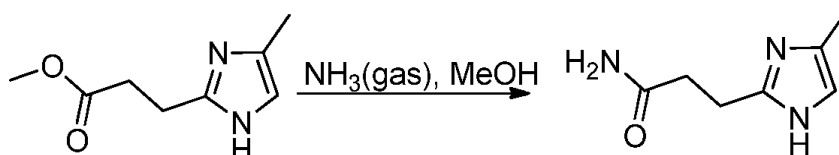
**Compuesto 231. 4-(1-(5-(4-Cloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzotrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **230**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzotrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzotrilo (compuesto **43.4**).  $m/z$  (EN+) 421 (M+H)<sup>+</sup>.



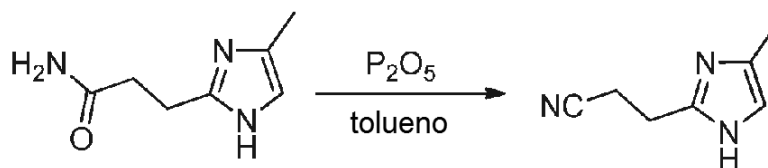
**Compuesto intermedio 232.1. 4-Oxobutanoato de etilo.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-cloro-4-oxobutanoato de etilo (12 g, 72,91 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). El sistema se purgó con nitrógeno y se añadió paladio sobre carbono (2 g) a la reacción. Esto se siguió de la adición gota a gota de trietilsilano (16,5 ml, 103,20 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 18 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



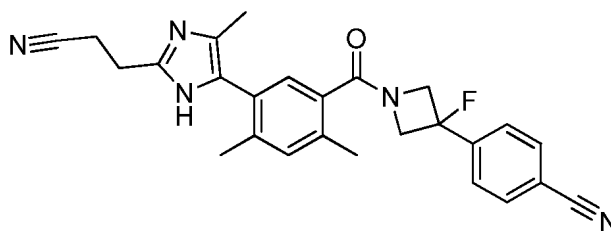
**Compuesto intermedio 232.2. 3-(4-Metil-1H-imidazol-2-il)propanoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una solución de 4-oxobutanoato de etilo (compuesto **232.1**, 5,4 g, 41,49 mmol) en metanol (125 ml). Se añadieron una solución acuosa de 2-oxopropanal (35 %) (28,5 ml, 49,96 mmol) e hidróxido de amonio (25 %) (100 ml, 165,9 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente para formar 600 mg (8 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



**Compuesto intermedio 232.3. 3-(4-Metil-1H-imidazol-2-il)propanamida.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)propanoato de etilo (compuesto **232.2**, 500 mg, 2,97 mmol) en metanol (10 ml). En lo anterior se burbujeó NH<sub>3</sub>(g) a través de la solución. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 346 mg (82 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



- Compuesto intermedio 232.4. 3-(4-Metil-1*H*-imidazol-2-il)propanonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron una solución de 3-(4-metil-1*H*-imidazol-2-il)propanamida (compuesto **232.3**, 2 g, 13,06 mmol) en tolueno (100 ml) y P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (2 g, 14,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 120 °C, después se inactivó con 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 100 ml de carbonato sódico (sat.), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 1 g (57 %) de 3-(4-metil-1*H*-imidazol-2-il)propanonitrilo en forma de un aceite de color amarillo.



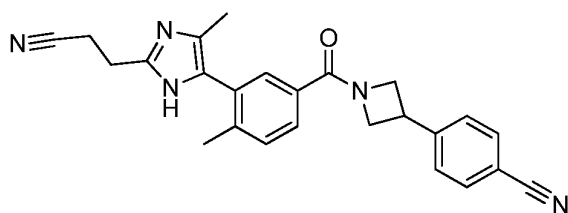
- Compuesto 232. 4-(1-(5-(2-(2-Cianoetil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 3-(4-metil-1*H*-imidazol-2-il)propanonitrilo (compuesto **232.4**) en lugar de 2,4-dimetil-1*H*-imidazol, se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 442 (M+H)<sup>+</sup>.

Los compuestos en la **TABLA 11** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **222**, **223**, **231** y **232**.

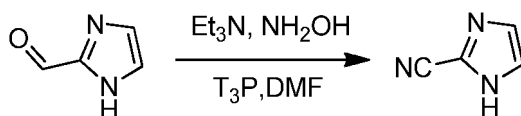


TABLA 11

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
93	4-(1-(3-(4-cloro-2-(cianometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		444
143	4-(1-(3-(4-cloro-2-(2-cianoetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		430
144	4-(1-(3-(4-cloro-2-(2-cianoetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidin-4-il)benzonitrilo		458
149	4-(1-(3-(4-cloro-2-(cianometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		416

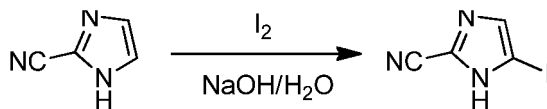


5 **Compuesto 233. 4-(1-(3-(2-(2-Cianoetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)propanonitrilo (compuesto **232.4**) en lugar de 2,4-dimetil-1H-imidazol. m/z (EN+) 410 (M+H)<sup>+</sup>.

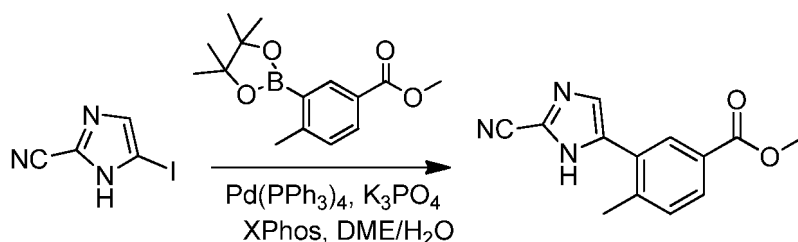


10 **Compuesto intermedio 234.1. 1H-imidazol-2-carbonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 1 l, se puso una solución de 1H-imidazol-2-carbaldehído (5 g, 52,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml). Se añadieron trietilamina (10,8 ml, 77,97 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (3,95 g, 56,84 mmol, 1,10 equiv.), una solución de anhídrido 1-propanofosfónico y una solución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano (T<sub>3</sub>P) (36,4 g, 114,40 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 100 °C, se enfrió y después se inactivó con 500 ml de agua/hielo. La fase acuosa se extrajo con 3 x 1 l de acetato de etilo, después las capas orgánicas

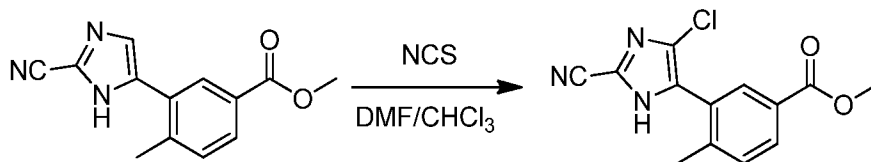
combinadas se lavaron con 2 x 1 l de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) como eluyente para formar 2 g (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.



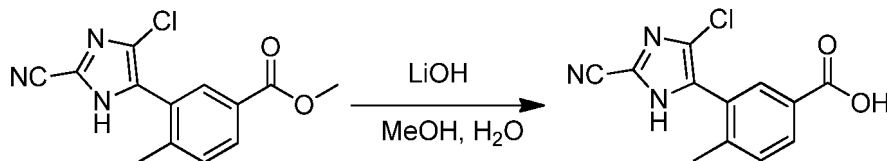
- 5 **Compuesto intermedio 234.2. 5-Yodo-1H-imidazol-2-carbonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 1H-imidazol-2-carbonitrilo (compuesto **234.1**, 3,39 g, 36,42 mmol) en hidróxido sódico (54,7 ml, 2 M). Se añadió yodo (9,26 g, 36,46 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 5 con HCl (2 M). La fase acuosa se extrajo con 3 x 80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1,5) como eluyente para formar 1,02 g (13 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



- 15 **Compuesto intermedio 234.3. 3-(2-Ciano-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 5-yodo-1H-imidazol-2-carbonitrilo (compuesto **234.2**, 700 mg, 3,20 mmol) en un disolvente mezcla de DME y H<sub>2</sub>O (30/3 ml). Se añadieron 4-metil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**, 1,06 g, 3,84 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,71 g, 12,8 mmol), Xphos (152 mg, 0,32 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (369 mg, 0,32 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 50 ml de acetato de etilo, después se lavó con 3 x 20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) como eluyente para formar 160 mg (21 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 20

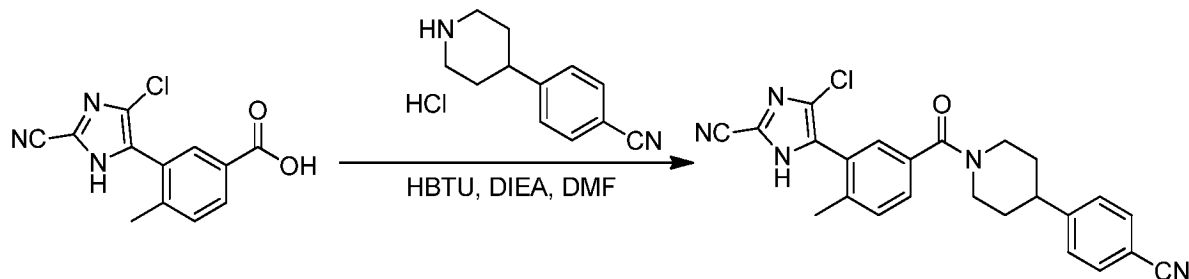


- 25 **Compuesto intermedio 234.4. 3-(4-Cloro-2-ciano-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(2-ciano-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **234.3**, 290 mg, 1,20 mmol) en un disolvente mezcla de DMF y CHCl<sub>3</sub> (4/20 ml). Se añadió NCS (161 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv.) a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 30 ml de EtOAc, después se lavó con 3 x 15 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10-1/7) como eluyente para formar 160 mg (48 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.
- 30

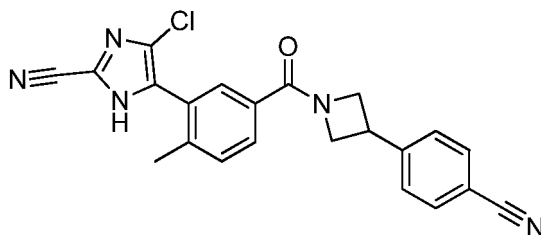


- 35 **Compuesto intermedio 234.5. Ácido 3-(4-cloro-2-ciano-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de 3-(4-cloro-2-ciano-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **234.4**, 130 mg, 0,47 mmol) en metanol (4 ml). Después se añadió una solución de LiOH (45,4 mg, 1,90 mmol) en agua (2 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 30 °C, después se concentró a presión reducida. El pH de la solución se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno (1 M) y se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (5 ml) al residuo. La sal se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar

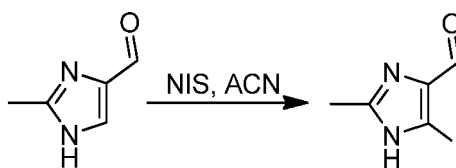
150 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



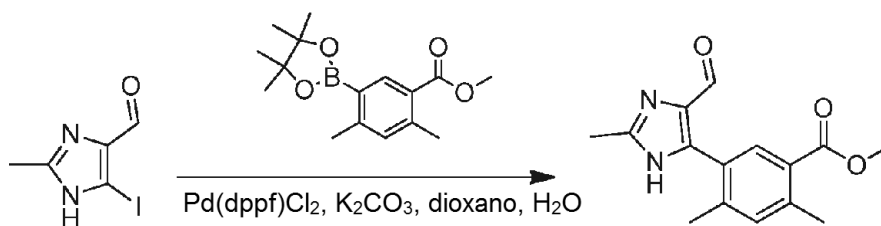
- 5 **Compuesto 234. 4-Cloro-5-(5-(4-(4-cianofenil)piperidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-1H-imidazol-2-carbonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de ácido 3-(4-cloro-2-ciano-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **234.5**, 60 mg, 0,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Se añadieron clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**, 61 mg, 0,27 mmol), HBTU (131 mg, 0,35 mmol), DIEA (123  $\mu$ l, 0,69 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 15 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 40 ml de EtOAc, después se lavó con 2 x 30 ml de salmuera y 2 x 30 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (160 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes
- 10 condiciones (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; fase móvil, AGUA CON 0,05 % de TFA y MeCN (49,0 % de MeCN hasta 62,0 % en 7 min, hasta 100,0 % en 3 min, abajo a 49,0 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 25,1 mg (25 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 430 (M+H)<sup>+</sup>.



- 15 **Compuesto 235. 4-Cloro-5-(5-(3-(4-cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-1H-imidazol-2-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **234**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**).  $m/z$  (EN+) 402 (M+H)<sup>+</sup>.

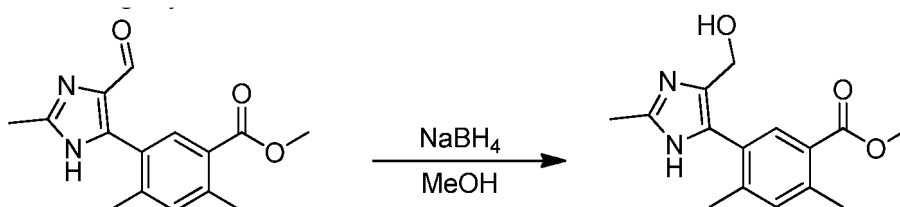


- 20 **Compuesto intermedio 236.1. 5-Yodo-2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído (1,5 g, 13,6 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml). Se añadió NIS (3,7 g, 16,4 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80 °C, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3:1) como eluyente para formar 2,11 g (66 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.
- 25

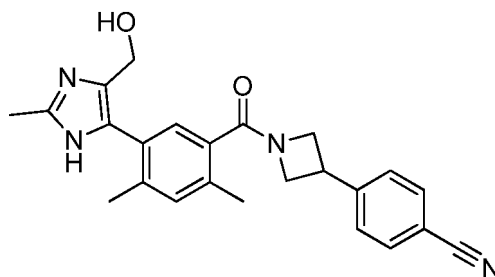


**Compuesto intermedio 236.2. 5-(4-Formil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz

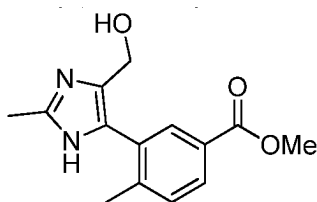
de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 5-yodo-2-metil-1*H*-imidazol-4-carbaldehído (compuesto **236.1**, 600 mg, 2,54 mmol) en dioxano (30 ml). Se añadieron 2,4-dimetil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**, 800 mg, 2,76 mmol), una solución de carbonato potásico (1,8 g, 13,0 mmol) en agua (10 ml) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (400 mg, 0,55 mmol, 0,20 equiv.) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C, después se inactivó con 20 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3:1) como eluyente para formar 400 mg (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



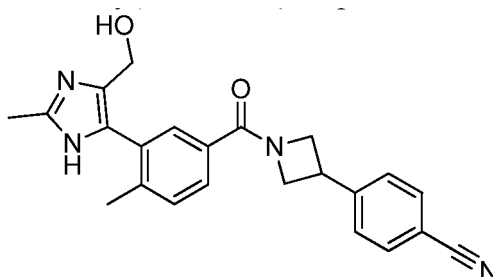
**Compuesto intermedio 236.3. 5-(4-(Hidroximetil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 5-(4-formil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **236.2**, 400 mg, 1,47 mmol) en metanol (20 ml). Esto se siguió de la adición de NaBH<sub>4</sub> (100 mg, 2,64 mmol) en varios lotes a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se usó directamente para la siguiente etapa.



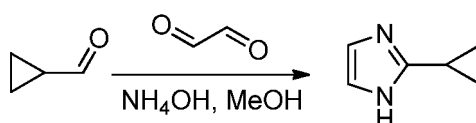
**Compuesto 236. 4-(1-(5-(4-(Hidroximetil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-(4-(hidroximetil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **236.3**) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.6**). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 401 (M+H)<sup>+</sup>.



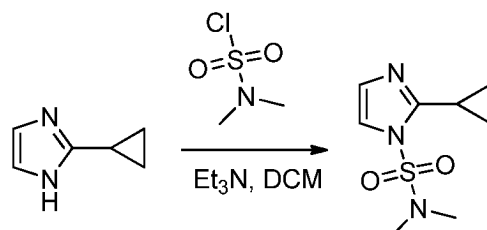
**Compuesto intermedio 237.1. 3-(4-(Hidroximetil)-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **236.3**, excepto porque se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**).



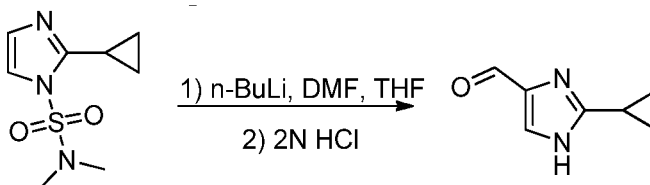
5 **Compuesto 237.** 4-(1-(3-(4-(Hidroximetil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto 5, excepto porque se usó 3-(4-(hidroximetil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto 237.1) en lugar de 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto 5.6).  $m/z$  (EN+) 387 (M+H)<sup>+</sup>.



10 **Compuesto intermedio 238.1.** 2-Ciclopropil-1H-imidazol. En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una solución de ciclopropanocarbaldehído (10,7 ml, 142,7 mmol) en metanol (60 ml). Se añadió una solución acuosa de oxalaldehído (18,0 ml, 157,1 mmol, 40 %) a la reacción. Esto se siguió de la adición gota a gota de NH<sub>4</sub>OH (89 ml, 571,4 mmol) a 0 °C en 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 30 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 12 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

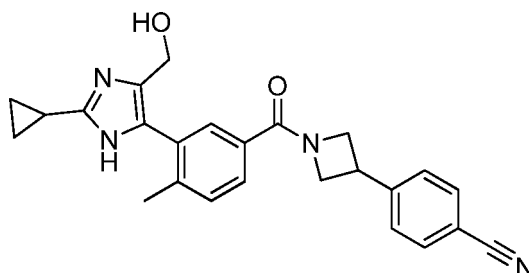


20 **Compuesto intermedio 238.2.** 2-Ciclopropil-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida. En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una solución de 2-ciclopropil-1H-imidazol (compuesto 238.1, 12 g, 110,9 mmol) en diclorometano (60 ml). Se añadieron trietilamina (31,4 ml, 225,3 mmol), cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (13,2 ml, 121,87 mmol, 1,10 equiv.) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después se inactivó con 20 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como eluyente para formar 16 g (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



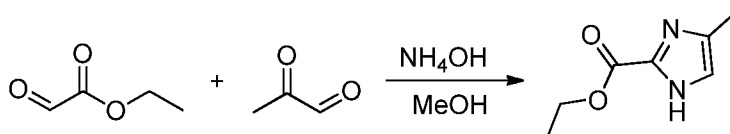
25 **Compuesto intermedio 238.3.** 2-Ciclopropil-1H-imidazol-4-carbaldehído. En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 500 ml, que se purgó con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-ciclopropil-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (compuesto 238.2, 5 g, 23,23 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de n-butillitio (11,2 ml, 2,5 M en THF) a -78 °C durante un periodo de 30 min. A esto se le añadió DMF (11,8 ml, 152,55 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a -50 °C, después se añadió cloruro de hidrógeno (50 ml, 1 M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 7-8 con bicarbonato sódico (sat). La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2 x 10 ml de salmuera. La mezcla se

secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 3 g (97 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



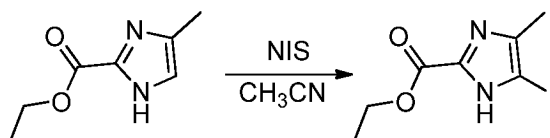
5 **Compuesto 238. 4-(1-(3-(2-Ciclopropil-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **236**, excepto porque se usó 2-ciclopropil-1H-imidazol-4-carbaldehído (compuesto **238.3**) en lugar de 2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído y se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**).  $m/z$  (EN+) 413 (M+H)<sup>+</sup>.

10



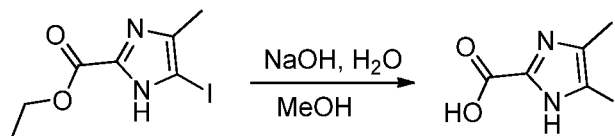
15

**Compuesto intermedio 239.1. 4-Metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-oxoacetato de etilo (400 mg, 3,92 mmol) en metanol (4 ml). Se añadieron una solución acuosa de 2-oxopropanal (565 mg, 3,92 mmol, 50 %), amoníaco (25 %) (8,8 ml, 15,68 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como eluyente para formar 200 mg (33 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



20

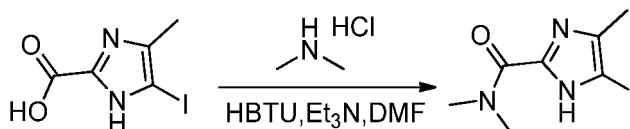
**Compuesto intermedio 239.2. 5-Yodo-4-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 4-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (compuesto **239.1**, 100 mg, 0,65 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml). Se añadió NIS (218 mg, 0,97 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió con 30 ml de EtOAc, después se lavó con 2 x 20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 80 mg (44 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



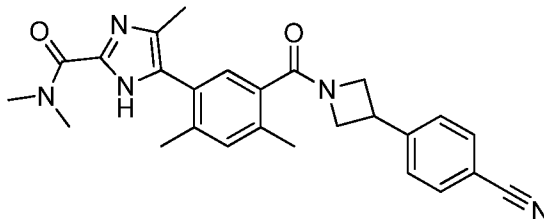
25

**Compuesto intermedio 239.3. Ácido 5-yodo-4-metil-1H-imidazol-2-carboxílico.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 5-yodo-4-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (compuesto **239.2**, 200 mg, 0,71 mmol) en metanol (4 ml). Se añadió una solución de hidróxido sódico (114 mg, 2,85 mmol) en agua (2 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 60 °C. El pH de la solución se ajustó a 1-2 con cloruro de hidrógeno (1 M). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (5 ml) al residuo. La sal se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 290 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

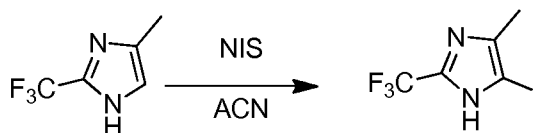
30



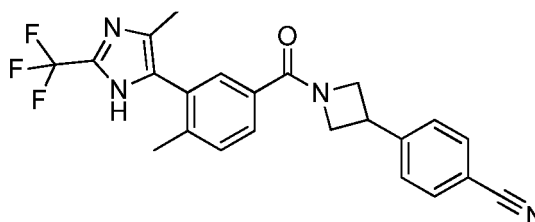
5 **Compuesto intermedio 239.4. 5-Yodo-*N,N*,4-trimetil-1*H*-imidazol-2-carboxamida.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de ácido 5-yodo-4-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico (compuesto **239.3**, 200 mg, 0,79 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). Se añadieron HBTU (602 mg, 1,59 mmol), clorhidrato de dimetilamina (96 mg, 1,18 mmol) y trietilamina (552  $\mu$ l, 3,96 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con 50 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 2 x 20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 150 mg (68 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



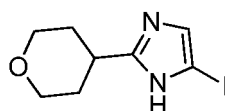
10 **Compuesto 239. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-*N,N*,4-trimetil-1*H*-imidazol-2-carboxamida.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-yodo-*N,N*,4-trimetil-1*H*-imidazol-2-carboxamida (compuesto **239.4**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1*H*-imidazol (compuesto **5.5**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 442 (M+H)<sup>+</sup>.



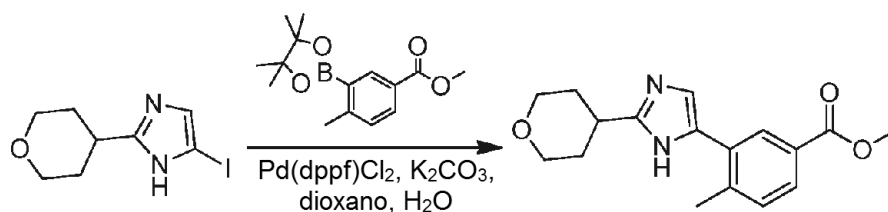
15 **Compuesto intermedio 240.1. 5-Yodo-4-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 4-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (compuesto **14.1**, 4,41 g, 29,38 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (100 ml). Se añadió NIS (6,6 g, 29,34 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 3 x 150 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-1/20) como eluyente para formar 2,125 g (26 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.



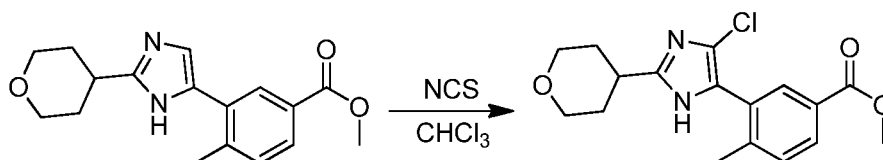
25 **Compuesto 240. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il)benzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **16**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (compuesto **240.1**) en lugar de 5-yodo-2-metil-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo (compuesto **16.4**).  $m/z$  (EN+) 425 (M+H)<sup>+</sup>.



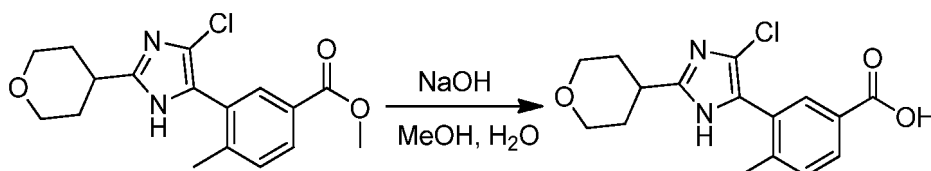
30 **Compuesto intermedio 241.1. 5-Yodo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **44.3**, excepto porque se usó tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído en lugar de ciclopropanocarbaldehído.



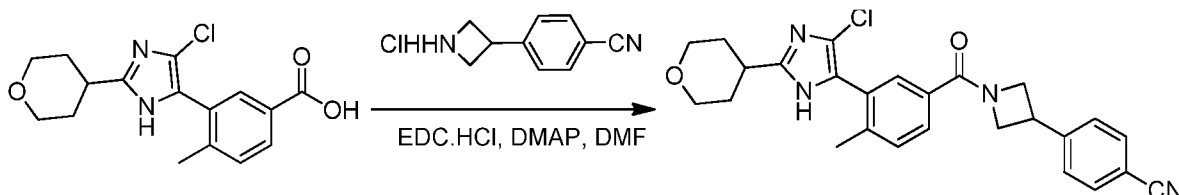
5 **Compuesto intermedio 241.2. 4-Metil-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 5-yodo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol (compuesto **241.1**, 400 mg, 1,44 mmol) en dioxano (15 ml). Se añadieron 4-metil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**, 397 mg, 1,44 mmol), carbonato potásico (993 mg, 7,18 mmol), agua (1,5 ml) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (105 mg, 0,14 mmol, 0,10 equiv.) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C, después se diluyó con 120 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 3 x 40 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente para formar 260 mg (60 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color rojo.



15 **Compuesto intermedio 241.3. 3-(4-Cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de 4-metil-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo (compuesto **241.2**, 260 mg, 0,87 mmol) en cloroformo (3 ml). Se añadió NCS (116 mg, 0,87 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 25 °C, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 50 ml de EtOAc, después se lavó con 3 x 20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 313 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.



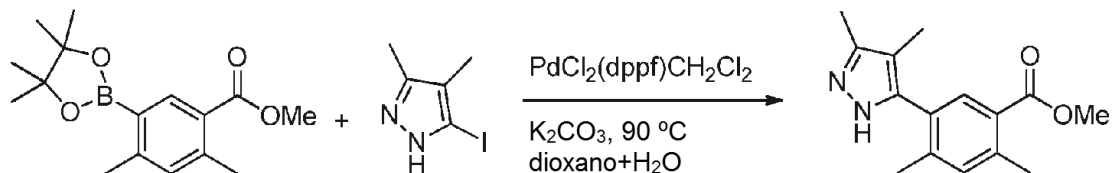
20 **Compuesto intermedio 241.4. Ácido 3-(4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **241.3**, 290 mg, 0,87 mmol) en metanol (6 ml). Después, se añadió una solución de hidróxido sódico (139 mg, 3,48 mmol) en agua (3 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 60 °C, después se concentró a presión reducida. El pH de la solución se ajustó a 1 con cloruro de hidrógeno (2 M). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (10 ml) al residuo. La sal se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 300 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.



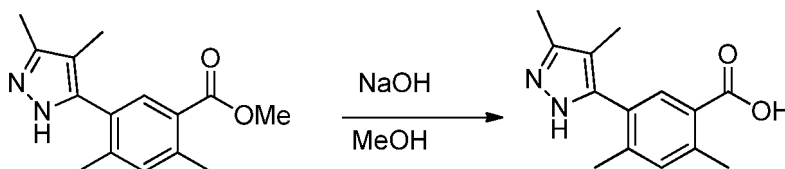
30 **Compuesto 241. 4-(1-(3-(4-Cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzoniitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de ácido 3-(4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **241.4**, 150 mg, 0,47 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). Se añadieron clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzoniitrilo (compuesto **5.2**, 91 mg, 0,47 mmol), EDCHCl (180 mg, 0,94 mmol), 4-dimetilaminopiridina (114 mg, 0,93 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25 °C, después se diluyó con 80 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 3 x 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (300 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, AGUA CON 0,05 % de TFA y ACN (25,0 % de ACN hasta 39,0 % en 8 min, parada a 39,0 %



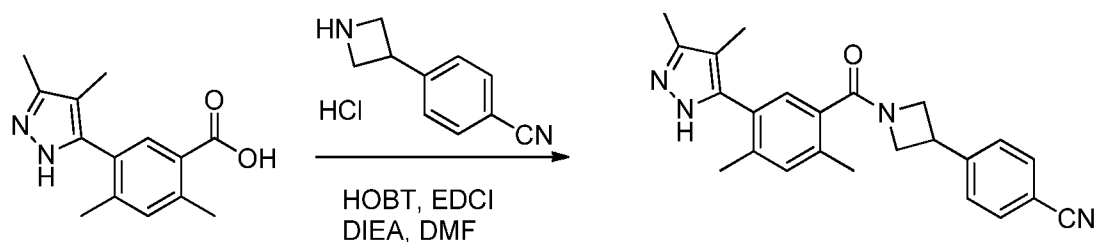
en 1 min, hasta 100,0 % en 3 min, abajo a 25,0 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 133,3 mg (62 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.  $m/z$  (EN+) 461 (M+H)<sup>+</sup>.



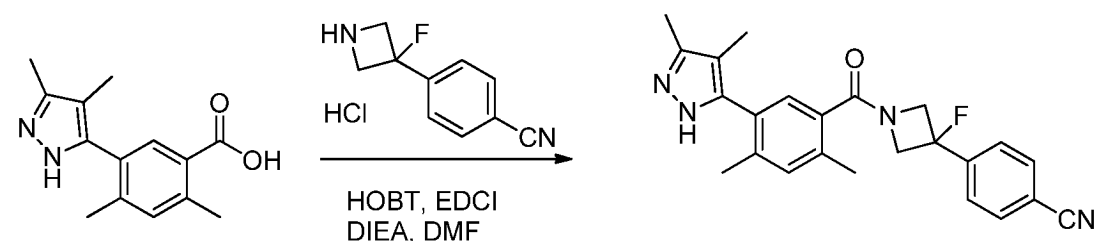
- 5 **Compuesto intermedio 242.1. 5-(3,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **59.2**, excepto porque se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 259 (M+H)<sup>+</sup>.



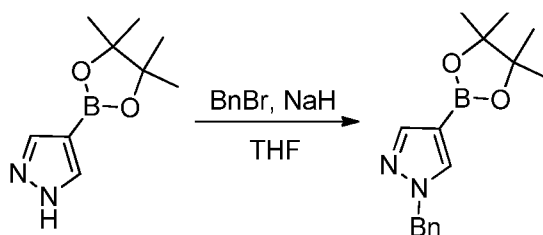
- 10 **Compuesto intermedio 242.2. Ácido 5-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **59.3**, excepto porque se usó 5-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **242.1**) en lugar de 3-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **59.2**).  $m/z$  (EN+) 245 (M+H)<sup>+</sup>.



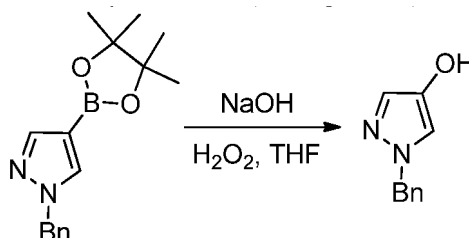
- 20 **Compuesto 242. 4-(1-(5-(3,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **59**, excepto porque se usó ácido 5-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **242.2**) en lugar de ácido 3-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **59.3**).  $m/z$  (EN+) 385 (M+H)<sup>+</sup>.



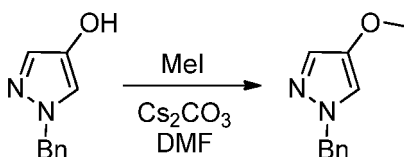
- 25 **Compuesto 243. 4-(1-(5-(3,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoyl)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **60**, excepto porque se usó ácido 5-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **242.2**) en lugar de ácido 3-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **59.3**).  $m/z$  (EN+) 403 (M+H)<sup>+</sup>.



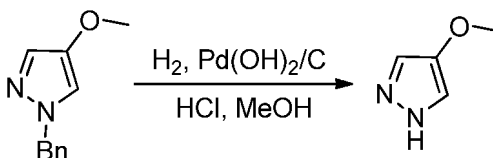
**Compuesto intermedio 244.1. 1-Bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, se puso una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3,60 g, 18,6 mmol) en THF (50 ml). Se añadió cuidadosamente en porciones hidruro sódico (742 mg, 18,6 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, después se añadió bromuro de bencilo (2,21 ml, 18,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se inactivó cuidadosamente con agua (10 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 9-10 con HCl acuoso (2 M) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,47 g, 66 %).



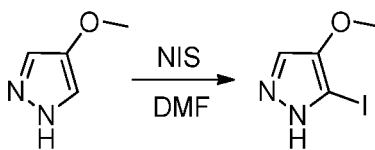
**Compuesto intermedio 244.2. 1-Bencil-1H-pirazol-4-ol.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, se puso una solución de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (compuesto **244.1**, 3,47 g, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml). Se añadió hidróxido sódico (980 mg, 24,5 mmol) y después la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cuidadosamente gota a gota peróxido de hidrógeno (2,51 ml, 24,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió cuidadosamente con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso (sat.) (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como eluyente para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,64 g, 77 %).



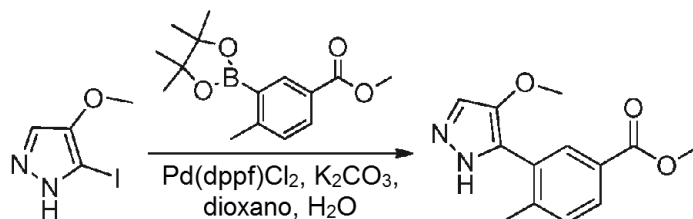
**Compuesto intermedio 244.3. 1-Bencil-4-metoxi-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 1-bencil-1H-pirazol-4-ol (compuesto **244.2**, 1,40 g, 8,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). Se añadieron yodometano (703 µl, 11,3 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,68 g, 11,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla se lavó con salmuera (3 x 80 ml) y la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,30 g, 86 %).



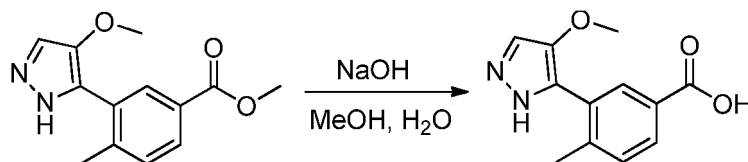
**Compuesto intermedio 244.4. 4-Metoxi-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 1-bencil-4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.3**, 666 mg, 3,54 mmol) en metanol (10 ml). Se añadieron cloruro de hidrógeno (1 M, 1 ml) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 % en peso, 670 mg) y la mezcla se purgó con nitrógeno, después se cargó con hidrógeno. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche a temperatura ambiente, después se purgó con nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (0,36 g, en bruto).



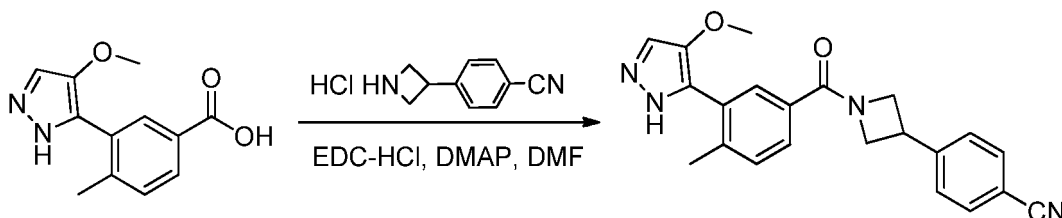
5 **Compuesto intermedio 244.5. 3-Yodo-4-metoxi-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso 4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.4**, 360 mg, 3,67 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). Se añadió en porciones NIS (830 mg, 3,69 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 ml), después se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,54 g, 66 %).



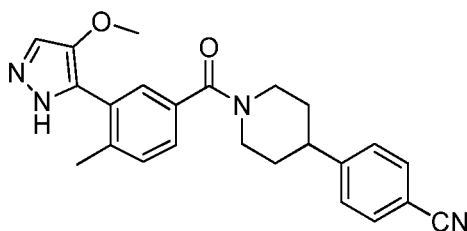
10 **Compuesto intermedio 244.6. 3-(4-Metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 50 ml, purgado y mantenido con nitrógeno, se puso una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (414 mg, 1,50 mmol) en dioxano (6 ml). Se añadieron carbonato potásico (2 M, 2,5 ml, 5,00 mmol), 3-yodo-4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.5**, 224 mg, 1,00 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (73 mg, 0,10 mmol) a la reacción y la mezcla resultante se agitó durante una noche a 90 °C. La mezcla resultante se enfrió, después se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por a cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (180 mg, 73 %).



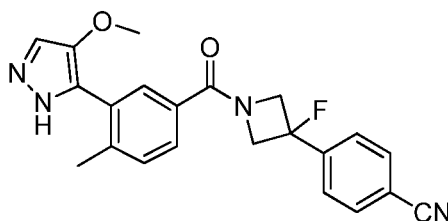
20 **Compuesto intermedio 244.7. Ácido 3-(4-metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(4-metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **244.6**, 180 mg, 0,73 mmol) en metanol (4 ml). Se añadió hidróxido sódico (117 mg, 2,92 mmol) en agua (2 ml) y la solución resultante se agitó durante 3 h a 60 °C, después se concentró a presión reducida. El pH del residuo se ajustó a 1 con cloruro de hidrógeno acuoso (1 M), después se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (5 ml) al residuo y los sólidos se filtraron de la solución. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (353 mg, en bruto).



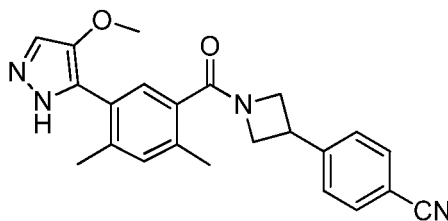
30 **Compuesto 244. 4-(1-(3-(4-Metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de ácido 3-(4-metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **244.7**, 60 mg, 0,26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Se añadieron clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (75 mg, 0,39 mmol), EDCHCl (99 mg, 0,52 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (63 mg, 0,52 mmol) y la solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con salmuera (3 x 15 ml), secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (150 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (1#-Pre-HPLC-010(Waters)): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 0,05 % de TFA y CH<sub>3</sub>CN (35,0 % de CH<sub>3</sub>CN hasta 50,0 % en 10 min, hasta 100 % en 1 min, abajo a 35,0 % en 2 min); Detector, UV 254 y 220nm. Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (44,3 mg, 46 %). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 373 (M+H<sup>+</sup>).



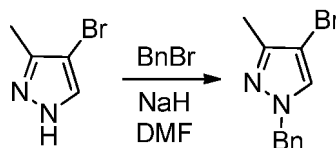
5 **Compuesto 245.** 4-(1-(3-(4-Metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoyl)piperidin-4-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 401 (M+H<sup>+</sup>).



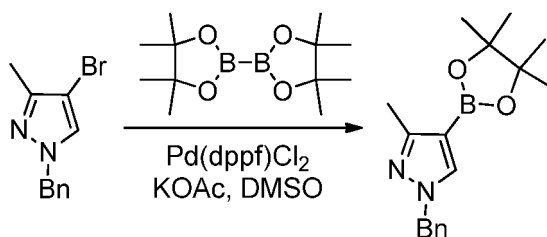
10 **Compuesto 246.** 4-(3-Fluoro-1-(3-(4-metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 391 (M+H<sup>+</sup>).



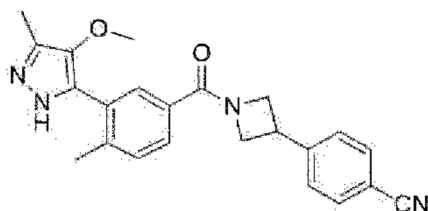
15 **Compuesto 247.** 4-(1-(5-(4-Metoxi-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 387 (M+H<sup>+</sup>).



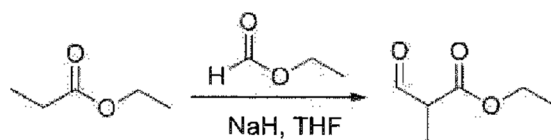
20 **Compuesto intermedio 248.1.** 1-Bencil-4-bromo-3-metil-1H-pirazol. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml, se puso una solución de 4-bromo-3-metil-1H-pirazol (20,0 g, 124 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml). El sistema se purgó con nitrógeno, después la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió cuidadosamente en porciones hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 10,0 g, 250 mmol) y después la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota bromuro de bencilo (22,1 ml, 186 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de agua (40 ml), después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 x 100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (24,9 g, 80 %).



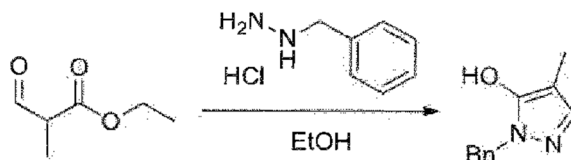
5 **Compuesto intermedio 248.2. 1-Bencil-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1-bencil-4-bromo-3-metil-1H-pirazol (compuesto **248.1**, 24,5 g, 97,6 mmol) en DMSO (160 ml). Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (29,9 g, 118 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7,16 g, 9,79 mmol) y KOAc (28,8 g, 293 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 90 °C, después se enfrió y se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 x 100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (10,64 g, 37 %).



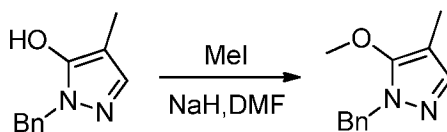
15 **Compuesto 248. 4-(1-(3-(4-Metoxi-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzónitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 1-bencil-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (compuesto **248.2**) en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (compuesto **244.1**). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 387 (M+H<sup>+</sup>).



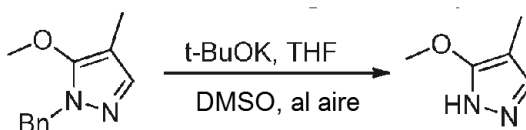
20 **Compuesto intermedio 249.1. 2-Metil-3-oxopropanoato de etilo.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de propionato de etilo (11,3 ml, 97,9 mmol) en tetrahidrofurano (160 ml). La solución se enfrió a 0 °C, después se añadió en porciones hidruro sódico (4,1 g, 103 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, después se añadió formiato de etilo (7,92 ml, 98,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió cuidadosamente con agua (100 ml) mediante adición gota a gota y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por destilación a presión reducida (50 mm de Hg) y la fracción entre 70-80 °C se recogió para obtener el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (3,0 g, 24 %).



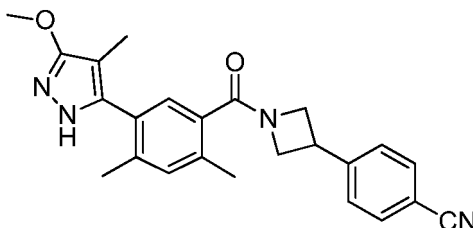
30 **Compuesto intermedio 249.2. 1-Bencil-4-metil-1H-pirazol-5-ol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 2-metil-3-oxopropanoato de etilo (compuesto **249.1**, 500 mg, 3,84 mmol) en etanol (15 ml). Se añadió clorhidrato de bencilhidrazina (730 mg, 4,66 mmol) y la reacción se agitó durante 5 h a 80 °C, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (30:1) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (430 mg, 59 %).



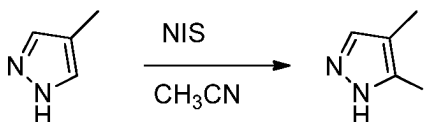
5 **Compuesto intermedio 249.3. 1-Bencil-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 1-bencil-4-metil-1H-pirazol-5-ol (compuesto **249.2**, 2,0 g, 10,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml). La solución se enfrió a 0 °C, después se añadió en porciones hidruro sódico (600 mg, 15,00 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió yodometano (878 µl, 14,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de agua (10 ml). La mezcla se extrajo acetato de etilo (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (500 mg, 23 %).



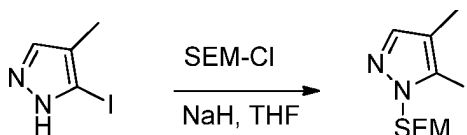
15 **Compuesto intermedio 249.4. 5-Metoxi-4-metil-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 1-bencil-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol (compuesto **249.3**, 300 mg, 1,48 mmol) en DMSO (10 ml). Se añadió lentamente *tert*-butóxido potásico (11 ml, 11 mmol, 1 M en THF) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente en condiciones de aire seco. El pH de la solución se ajustó a 7-8 con HCl acuoso (2 M), se diluyó con más agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (150 mg, 90 %).



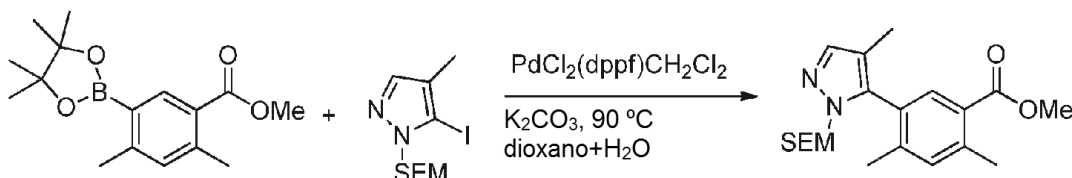
20 **Compuesto 249. 4-(1-(5-(3-Metoxi-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetid-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 5-metoxi-4-metil-1H-pirazol (compuesto **249.4**) en lugar de 4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.4**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) *m/z* (EN+) 401 (M+H)<sup>+</sup>.



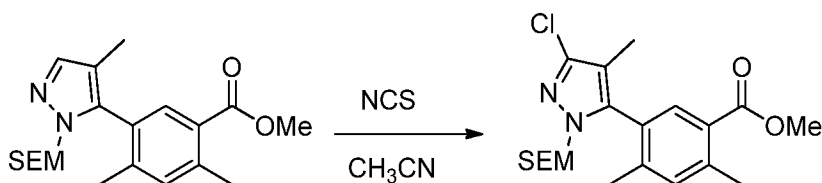
30 **Compuesto intermedio 250.1. 5-Yodo-4-metil-1H-pirazol.** Se añadió en porciones NIS (5,62 g, 24,98 mmol) a una solución de 4-metil-1H-pirazol (Aldrich, 2,05 g, 24,97 mmol) en acetonitrilo (50 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (80 ml). La capa orgánica se lavó con tiosulfato sódico saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, 5:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,3 g, 45 %). *m/z* (EN+) 209 (M+H)<sup>+</sup>.



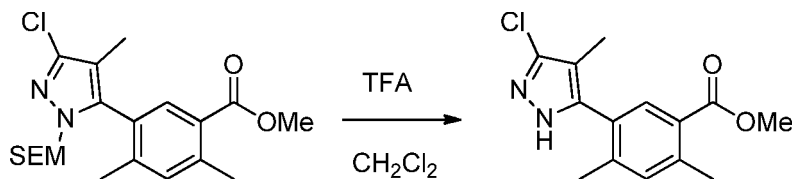
5 **Compuesto intermedio 250.2. 5-Yodo-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol.** Se añadió NaH (0,48 g, 12,2 mmol, 60 %) a una solución de 5-yodo-4-metil-1H-pirazol (compuesto **250.1**, 2,3 g, 11,1 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (2,15 ml, 12,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se inactivó cuidadosamente con una pequeña cantidad de agua y se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, 10:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (3,15 g, 84 %). *m/z* (EN+) 339 (M+H)<sup>+</sup>.



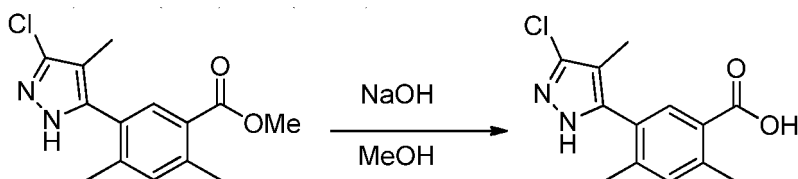
10 **Compuesto intermedio 250.3. 2,4-Dimetil-5-(4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-pirazol-5-il)benzoato de metilo.** Se añadieron 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**, 2,7 g, 9,32 mmol), 5-yodo-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (compuesto **250.2**, 3,15 g, 9,32 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,42 g, 46,6 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,76 g, 0,93 mmol) a un matraz de fondo redondo. El matraz se purgó con argón, después se añadieron dioxano (50 ml) y agua (20 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos: EtOAc, 10:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro (3,0 g, 86 %). *m/z* (EN+) 375(M+H)<sup>+</sup>.



20 **Compuesto intermedio 250.4. 5-(3-Cloro-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** A una solución de 2,4-dimetil-5-(4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)benzoato de metilo (compuesto **250.3**, 3,0 g, 8,02 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió NCS (1,07 g, 8,02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con tiosulfato sódico saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, 20:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,0 g, 61 %). *m/z* (EN+) 409 (M+H)<sup>+</sup>.

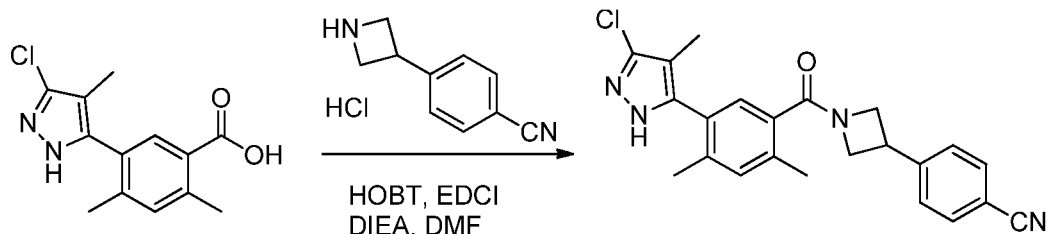


30 **Compuesto intermedio 250.5. 5-(3-Cloro-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** Se añadió cuidadosamente TFA (10 ml) a una solución de 5-(3-cloro-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato (compuesto **250.4**, 2,0 g, 4,90 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, 4:1) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (1,13 g, 83 %). *m/z* (EN+) 279(M+H)<sup>+</sup>.

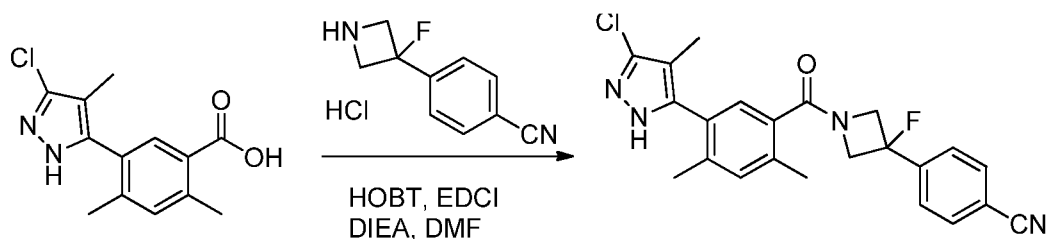


**Compuesto intermedio 250.6. Ácido 5-(3-cloro-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** Se añadió NaOH (2

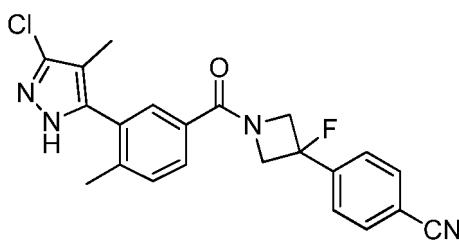
M en agua, 8 ml, 16 mmol) a una solución de 5-(3-cloro-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **250.5**, 1,10 g, 3,96 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH ~3-4 con HCl 1 M en agua. Los sólidos de color blanco resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,07 g, 90 %).  $m/z$  (EN+) 265 (M+H)<sup>+</sup>.



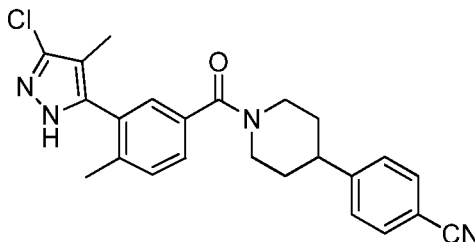
**Compuesto 250.** 4-(1-(5-(3-Cloro-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 5-(3-cloro-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **250.6**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**).  $m/z$  (EN+) 405 (M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto 251.** 4-(1-(5-(3-Cloro-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 5-(3-cloro-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **250.6**) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 423 (M+H)<sup>+</sup>.



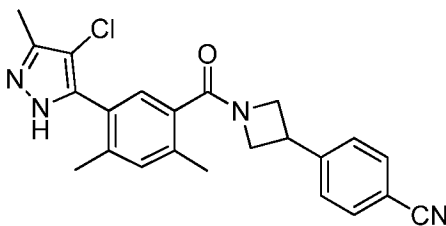
**Compuesto 252.** 4-(1-(3-(3-Cloro-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-metilbenzoil)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **250**, excepto porque se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 409 (M+H)<sup>+</sup>.



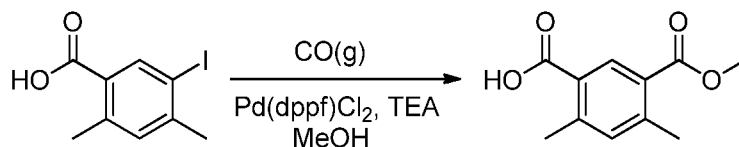
**Compuesto 253.** 4-(1-(3-(3-Cloro-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-metilbenzoil)piperidín-4-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **250**, excepto porque se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-



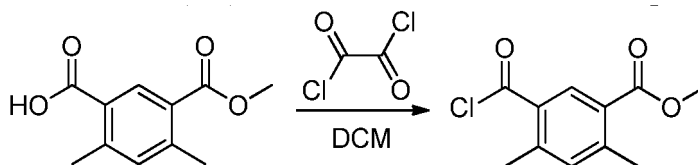
il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) y se usó clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzocitrilo (compuesto **1.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzocitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 419 (M+H<sup>+</sup>).



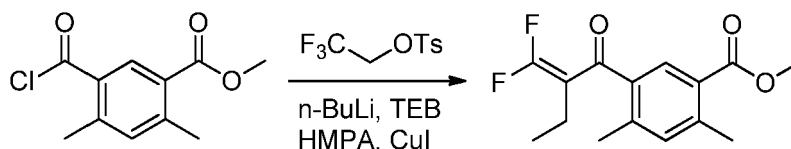
- 5 **Compuesto 136. 4-(1-(5-(4-Cloro-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)azetidín-3-il)benzocitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **51**, excepto porque se usó 5-bromo-3-metil-1H-pirazol en lugar de 5-yodo-1H-pirazol.  $m/z$  (EN+) 405 (M+H<sup>+</sup>).



- 10 **Compuesto intermedio 255.1. Ácido 5-(metoxicarbonil)-2,4-dimetilbenzoico.** Una solución de ácido 5-yodo-2,4-dimetilbenzoico (5,0 g, 18,1 mmol) en metanol (45 ml) se añadió a un reactor de tanque de presión de 100 ml (40 atm). Se añadieron trietilamina (7,57 ml, 54,3 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,3 g, 1,8 mmol) y el sistema se purgó con nitrógeno. Se introdujo muy cuidadosamente CO (g). **Precaución:** el monóxido de carbono es un gas muy tóxico. La reacción se calentó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se evacuó muy cuidadosamente. El disolvente se retiró a presión reducida. El pH del residuo se ajustó a 1-2 con HCl ac. (6 M), se diluyó con más agua, después se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:1) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (2,3 g, 61 %).

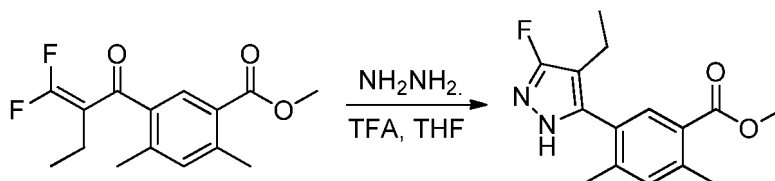


- 20 **Compuesto intermedio 255.2. 5-(Clorocarbonil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de ácido 5-(metoxicarbonil)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **255.1**, 100 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (10 ml). se añadió cloruro de oxalilo (80 µl, 0,95 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h a 40 °C, después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 74 %).

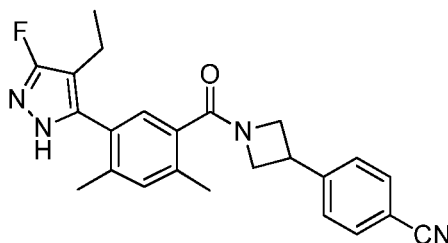


- 30 **Compuesto intermedio 255.3. 5-(2-(Difluorometileno)butanoil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de argón, se puso una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,00 g, 3,93 mmol) en THF (30 ml). La solución se enfrió a -78 °C, después se añadió gota a gota n-BuLi (5,0 ml, 1,6 M en hexano, 8,0 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 40 min. Se añadió lentamente trietilborano (TEB) (5,0 ml, 1 M en THF, 5,0 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se enfrió a 0 °C, después se añadieron hexametilfosforamida (HMPA) (6 ml) y CuI (1,5 g, 7,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió cuidadosamente una solución de 5-(clorocarbonil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **255.2**, 530 mg, 2,34 mmol) en THF (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El pH de la mezcla se ajustó cuidadosamente a 7 con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso y la mezcla se dividió. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20

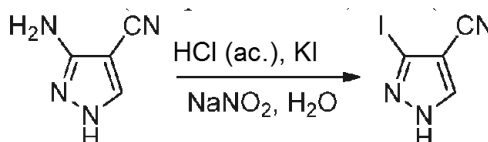
ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:40) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (250 mg, 38 %).



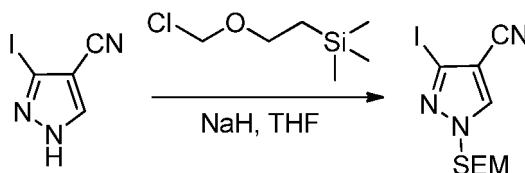
- 5 **Compuesto intermedio 255.4. 5-(4-Etil-3-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 5-(2-(difluorometileno)butanoil)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **255.3**, 175 mg, 0,62 mmol) en THF (100 ml). A temperatura ambiente, se añadió hidrato de hidrazina (120  $\mu$ l, 2,48 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (144  $\mu$ l, 1,88 mmol), después la solución se agitó a 50 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó cuidadosamente con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:10) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (90 mg, 53 %).



- 15 **Compuesto 255. 4-(1-(5-(4-Etil-3-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 5-(4-etil-3-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **255.4**) en lugar de 3-(4-metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **244.6**).  $m/z$  (EN+) 403 (M+H<sup>+</sup>).

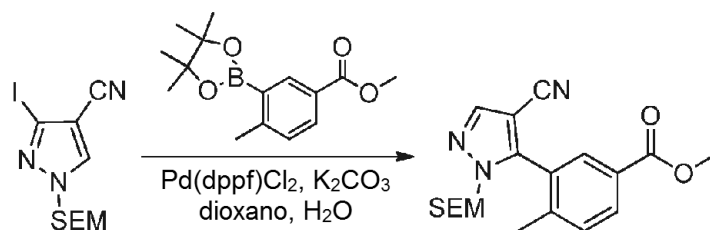


- 20 **Compuesto intermedio 256.1. 3-Yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, se puso una solución de 3-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,00 g, 9,25 mmol) en cloruro de hidrógeno (12 M, 8 ml). La solución de reacción se enfrió a 0 °C, después se añadió cuidadosamente gota a gota una solución de nitrito sódico (800 mg, 11,6 mmol) en agua (5,8 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió KI (1,91 g, 11,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó cuidadosamente a 10 con hidróxido sódico acuoso (3 M) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (700 mg, 35 %).

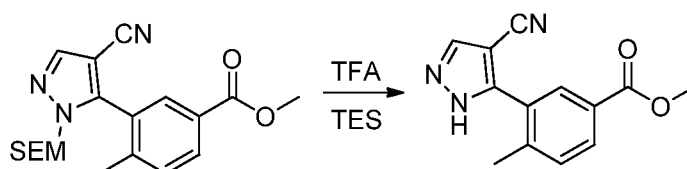


- 30 **Compuesto intermedio 256.2. 3-Yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (compuesto **256.1**, 5,00 g, 22,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, después se añadió en porciones hidruro sódico (1,1 g, 27,4 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (6,05 ml, 34,2 mmol) a la reacción. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se inactivó cuidadosamente con agua/hielo (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por a cromatografía sobre gel de

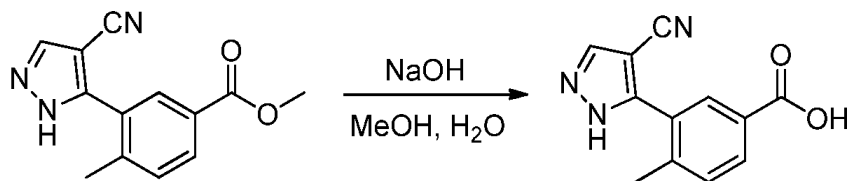
sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20:1) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (7,2 g, 90 %).



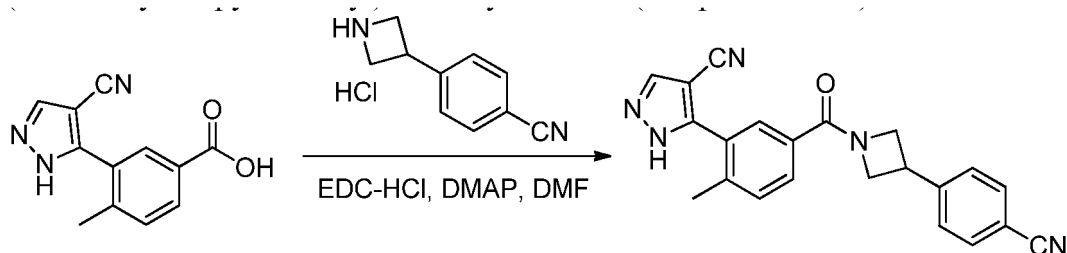
5 **Compuesto intermedio 256.3. 3-(4-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (compuesto **256.2**, 2,73 g, 7,82 mmol, 1,00 equiv.) en dioxano (30 ml). Se añadieron 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (2,59 g, 9,38 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (570 mg, 0,78 mmol) y una solución de carbonato potásico (3,24 g, 23,4 mmol) en agua (3 ml) a la reacción. La mezcla resultante se agitó durante una noche a 90 °C, después se enfrió y se diluyó con EtOAc (500 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (40:1) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,9 g, 65 %).



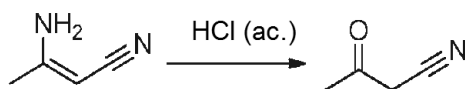
15 **Compuesto intermedio 256.4. 3-(4-Ciano-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(4-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **256.3**, 1,9 g, 5,11 mmol) en trietilsilano (4 ml) y ácido trifluoroacético (8 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El pH del residuo se ajustó cuidadosamente a 7-8 con bicarbonato sódico acuoso (sat.), después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/1) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (600 mg, 49 %).



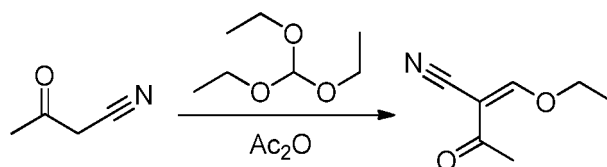
25 **Compuesto intermedio 256.5. Ácido 3-(4-ciano-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244.7**, excepto porque se usó 3-(4-ciano-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **256.4**) en lugar de 3-(4-metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **244.6**).



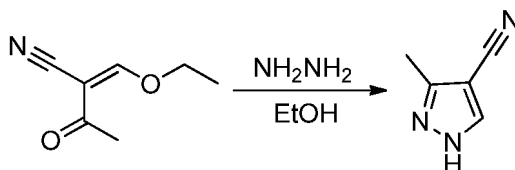
30 **Compuesto 256. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidina-1-carbonil)-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó ácido 3-(4-ciano-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **256.5**) en lugar de ácido 3-(4-metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **244.7**). m/z (EN<sup>+</sup>) 368

(M+H<sup>+</sup>).

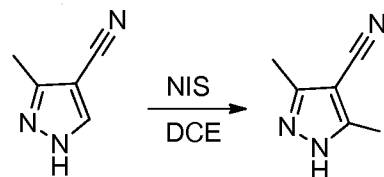
5 **Compuesto intermedio 257.1. 3-Oxobutanonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso cuidadosamente (Z)-3-aminobut-2-enitrilo (20,0 g, 244 mmol) y cloruro de hidrógeno acuoso (6 M) (80 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a 80 °C, después los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (10 g, 49 %).



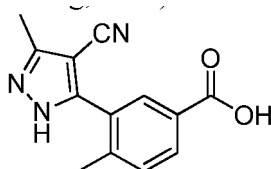
10 **Compuesto intermedio 257.2. (Z)-2-(Etoximetileno)-3-oxobutanonitrilo.** En un matraz de fondo redondo, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-oxobutanonitrilo (compuesto **257.1**, 16,0 g, 193 mmol) en anhídrido acético (48 ml). Se añadió ortoformiato de trietilo (96 ml, 577 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a 130 °C, después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (10 g, 37 %).



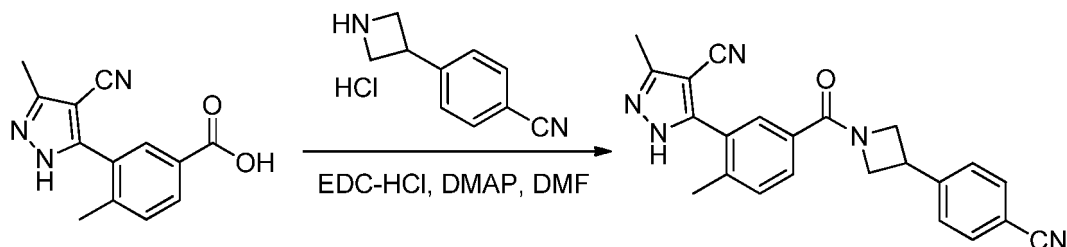
15 **Compuesto intermedio 257.3. 3-Metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de (Z)-2-(etoximetileno)-3-oxobutanonitrilo (compuesto **257.2**, 5,00 g, 35,9 mmol) en etanol (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C, después se añadió monohidrato de hidrazina (2,09 ml, 43,1 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a 10 °C. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,0 g, 52 %).



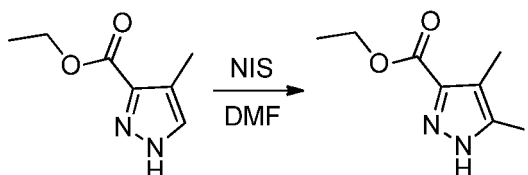
25 **Compuesto intermedio 257.4. 5-Yodo-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo.** En un tubo cerrado herméticamente de 10 ml, se puso una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (compuesto **257.3**, 2,0 g, 18,7 mmol) en DCE (6 ml). Se añadió NIS (4,20 g, 18,7 mmol) a la reacción y la mezcla se irradió con radiación de microondas durante 1 h a 150 °C. La reacción se enfrió, después se interrumpió cuidadosamente con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso (sat., 20 ml). La mezcla se dividió y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, 21 %).



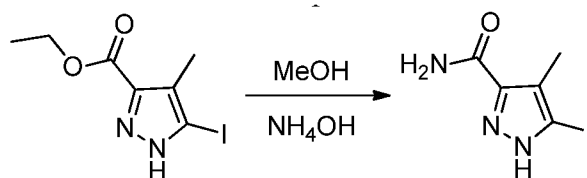
**Compuesto intermedio 257.5. Ácido 3-(4-ciano-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **256.5**, excepto porque se usó 5-yodo-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (compuesto **257.4**) en lugar de 3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (compuesto **256.1**).



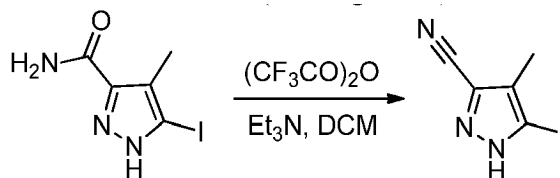
**Compuesto 257. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó ácido 3-(4-ciano-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **257.5**) en lugar de ácido 3-(4-metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **244.7**).  $m/z$  (EN+) 382 (M+H<sup>+</sup>).



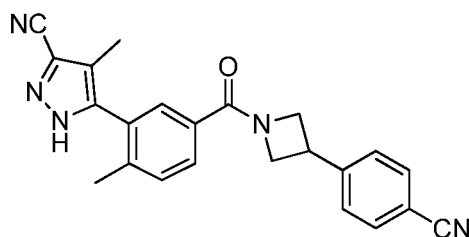
**Compuesto intermedio 258.1. 5-Yodo-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (600 mg, 3,89 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). Se añadió NIS (2,2 g, 9,78 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 6 h a 50 °C, después se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso (sat., 2 x 30 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (800 mg, 73 %).



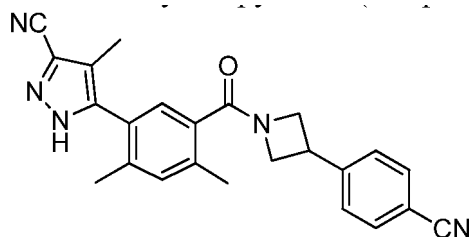
**Compuesto intermedio 258.2. 5-Yodo-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 5-yodo-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (compuesto **258**, 1,500 mg, 1,79 mmol) en metanol (5 ml). Después, se añadió hidróxido de amonio (15 ml, 25 % ac.) y la solución resultante se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 89 %).



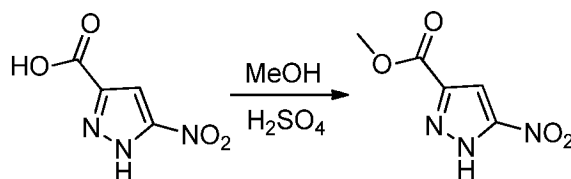
**Compuesto intermedio 258.3. 5-Yodo-4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 5-yodo-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (compuesto **258.2**, 800 mg, 3,19 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C, después se añadieron cuidadosamente gota a gota cada uno de anhídrido trifluoroacético (1,32 ml, 9,5 mmol) y trietilamina (3,16 ml, 22,7 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C, después el pH se ajustó cuidadosamente a 7-8 con bicarbonato sódico acuoso (10 %). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 10 ml de salmuera (2 x 10 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (280 mg, 38 %).



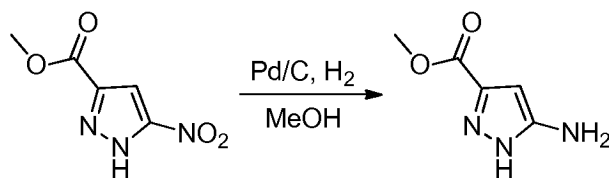
5 **Compuesto 258.** 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (compuesto **258.3**) en lugar de 3-yodo-4-metox-1H-pirazol (compuesto **244.5**).  $m/z$  (EN+) 382 (M+H<sup>+</sup>).



10 **Compuesto 259.** 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **258**, excepto porque se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 396 (M+H<sup>+</sup>).

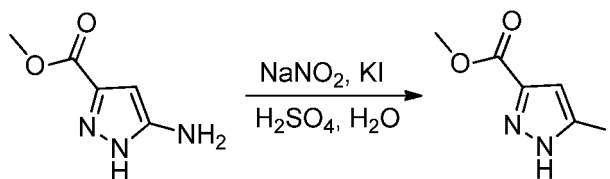


15 **Compuesto intermedio 260.1.** 5-Nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (3,0 g, 19,1 mmol) en metanol (50 ml). Se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico (3 ml) y la solución resultante se agitó durante una noche a 80 °C, después se concentró a presión reducida. El pH de la solución se ajustó cuidadosamente a 7 con bicarbonato sódico acuoso (sat.), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, 70 %).

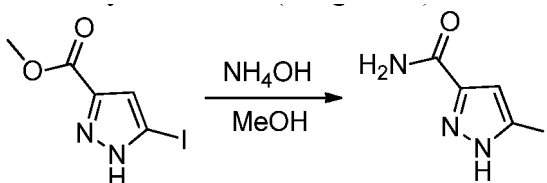


20 **Compuesto intermedio 260.2.** 5-Amino-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (compuesto **260.1**, 2,5 g, 14,6 mmol) en metanol (10 ml). El sistema se purgó con nitrógeno, después se añadió paladio/carbono (Pd al 10 % en peso, 0,8 g). El sistema se cargó con hidrógeno (1 atm) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sistema se purgó con nitrógeno, después los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,5 g, 73 %).

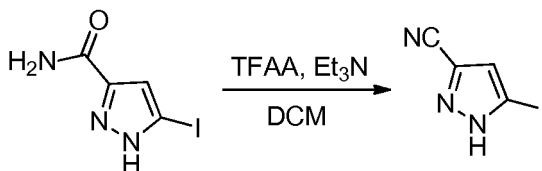
25



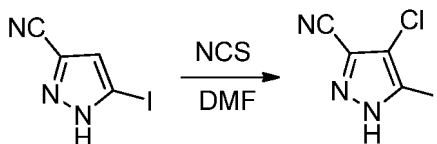
**Compuesto intermedio 260.3. 5-Yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 5-amino-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (compuesto **260.2**, 1,0 g, 7,1 mmol) en una solución cuidadosamente preparada de ácido sulfúrico (15 ml) en agua (30 ml) (Precaución: la adición de ácido sulfúrico a agua es exotérmica). La solución se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota una solución de NaNO<sub>2</sub> (0,53 g, 7,7 mmol) en agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C, después se añadió gota a gota una solución de KI (1,4 g, 8,4 mmol) en agua (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después el pH de la mezcla se ajustó cuidadosamente a 7 con bicarbonato sódico acuoso (sat.). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,6 g, 30 %).



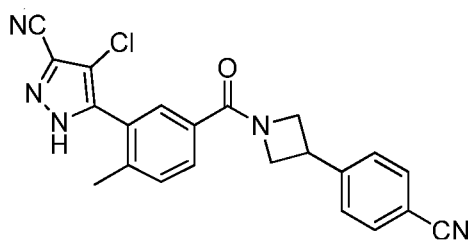
**Compuesto intermedio 260.4. 5-Yodo-1H-pirazol-3-carboxamida.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 5-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (compuesto **260.3**, 900 mg, 3,57 mmol) en metanol (5 ml). Se añadió amoníaco (25 % ac.) (15 ml) y la solución resultante se agitó durante una noche a 60 °C, después se enfrió y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,8 g, 95 %).



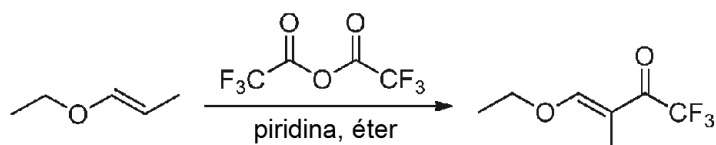
**Compuesto intermedio 260.5. 5-Yodo-1H-pirazol-3-carbonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 5-yodo-1H-pirazol-3-carboxamida (compuesto **260.4**, 1,00 g, 4,22 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C, después se añadieron cuidadosamente gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,8 ml, 12,9 mmol) y trietilamina (4,11 ml, 29,5 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C, después el pH se ajustó cuidadosamente a 7-8 con bicarbonato sódico acuoso (10 %). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (180 mg, 19 %).



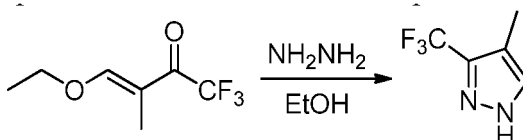
**Compuesto intermedio 260.6. 4-Cloro-5-yodo-1H-pirazol-3-carbonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 5-yodo-1H-pirazol-3-carbonitrilo (compuesto **260.5**, 100 mg, 0,46 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se añadió NCS (61,6 mg, 0,46 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C, después se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (100 mg, 86 %).



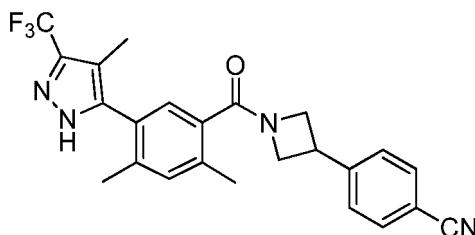
5 **Compuesto 260.** 4-Cloro-5-(5-(3-(4-cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 4-cloro-5-yodo-1H-pirazol-3-carbonitrilo (compuesto **260.6**) en lugar de 3-yodo-4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.5**).  $m/z$  (EN+) 402 (M+H<sup>+</sup>).



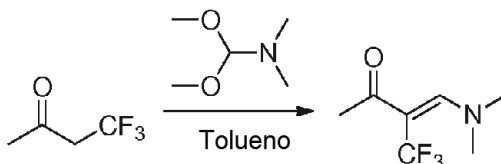
10 **Compuesto intermedio 261.1.** (*E*)-4-Etoxi-1,1,1-trifluoro-3-metilbut-3-en-2-ona. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de anhídrido trifluoroacético (3,31 ml, 23,8 mmol) y éter dietílico (20 ml). La solución se enfrió a -10 °C, después se añadió gota a gota una mezcla de solución de (*E*)-1-etoxiprop-1-eno (2,82 ml, 25,5 mmol) y piridina (1,94 ml, 24,0 mmol) a -10 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se diluyó con éter dietílico (50 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl ac. (0,1 M, 3 x 100 ml) y agua (100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,6 g, 60 %).



20 **Compuesto intermedio 261.2.** 4-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso (*E*)-4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-metilbut-3-en-2-ona (compuesto **261.1**, 2,6 g, 14,3 mmol) en EtOH (20 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (1,8 ml, 38 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. La reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2 g, en bruto).

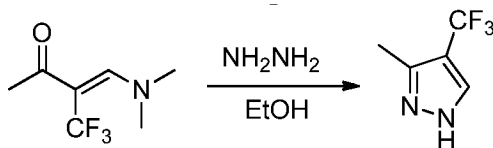


25 **Compuesto 261.** 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)benzoil)azetidin-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (compuesto **261.2**) en lugar de 4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.4**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 439 (M+H<sup>+</sup>).

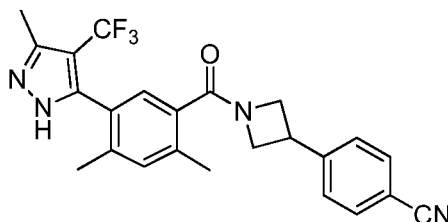




**Compuesto intermedio 262.1. (Z)-4-(Dimetilamino)-3-(trifluorometil)but-3-en-2-ona.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 4,4,4-trifluorobutan-2-ona (1,7 ml, 15,86 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (45 ml). Se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (4,21 ml, 31,7 mmol) y la solución resultante se agitó durante 4 h a 100 °C, después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,0 g, en bruto).

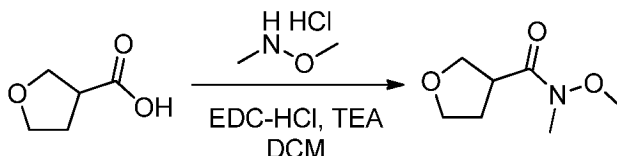


**Compuesto intermedio 262.2. 3-Metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de (Z)-4-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)but-3-en-2-ona (compuesto **262.1**, 2,0 g, 11,0 mmol) en etanol (30 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (3,7 ml, 77 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche a 75 °C, después se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,0 g, 61 %).

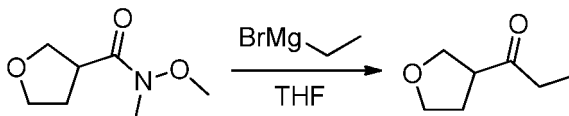


**Compuesto 262. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(3-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)benzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo.**

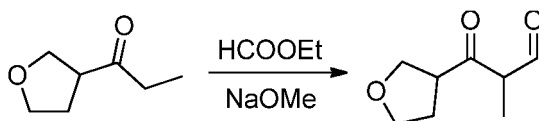
El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 3-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol (compuesto **262.2**) en lugar de 4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.4**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**). *m/z* (EN+) 439 (M+H<sup>+</sup>).



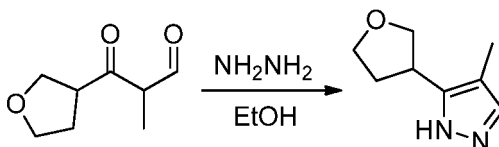
**Compuesto intermedio 263.1. N-Metoxi-N-metiltetrahidrofurano-3-carboxamida.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de ácido tetrahidrofurano-3-carboxílico (10 g, 86,1 mmol) en diclorometano (200 ml). Se añadieron EDCHCl (18,2 g, 94,9 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (10 g, 103 mmol) y trietilamina (24,0 ml, 172 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con HCl acuoso (1 M, 3 x 10 ml), bicarbonato sódico (sat., 2 x 30 ml) y salmuera (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (6,71 g, 49 %).



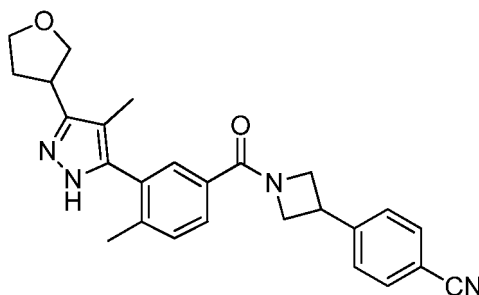
**Compuesto intermedio 263.2. 1-(Tetrahidrofuran-3-il)propan-1-ona.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, se puso una solución de *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidrofurano-3-carboxamida (compuesto **263.1**, 6,71 g, 42,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). El sistema se purgó con nitrógeno, después se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico, 17 ml, 51 mmol) a 0 °C durante 30 min. La solución resultante se agitó durante una noche a 40 °C, después se enfrió y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso (1 M, 10 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (4,5 g, 83 %).



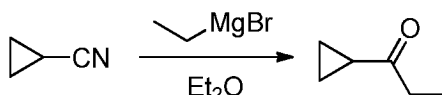
- 5 **Compuesto intermedio 263.3. 2-Metil-3-oxo-3-(tetrahydrofurano-3-il)propanal.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 1-(tetrahydrofurano-3-il)propan-1-ona (compuesto **263.2**, 2,5 g, 19,5 mmol), metóxido sódico (1,4 g, 25,9 mmol) y formiato de etilo (20 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por a cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20 a 1:5) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,0 g, 66 %).



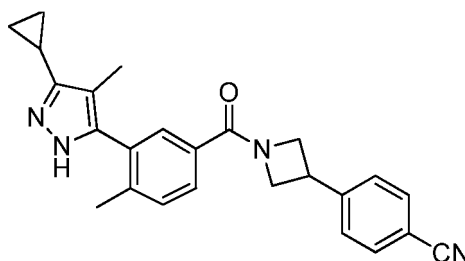
- 10 **Compuesto intermedio 263.4. 4-Metil-5-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 2-metil-3-oxo-3-(tetrahydrofurano-3-il)propanal (compuesto **263.3**, 3,00 g, 19,2 mmol) en etanol (25 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (1,16 ml, 24 mmol) y la solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,5 g, en bruto).



- 15 **Compuesto 263. 4-(1-(4-Metil-3-(4-metil-3-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-il)benzoyl)azetidin-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 4-metil-5-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-pirazol (compuesto **263.4**) en lugar de 4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.4**).  $m/z$  (EN+) 427 (M+H<sup>+</sup>).

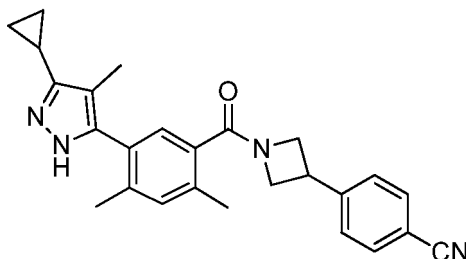


- 20 **Compuesto intermedio 264.1. 1-Ciclopropilpropan-1-ona.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso ciclopropanocarbonitrilo (20,0 g, 22,0 ml, 298 mmol) en éter dietílico (100 ml). La solución se enfrió a 10 °C, después se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico, 109 ml, 327 mmol) durante 10 min. La solución resultante se agitó durante una noche a 40 °C, después se enfrió y se inactivó cuidadosamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso (sat., 100 ml). Las capas se dividieron y la fase acuosa se extrajo acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por destilación a presión reducida (50 mm de Hg) y la fracción recogida a 50 °C era el compuesto del título (11 g, 38 %).

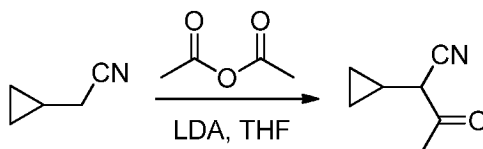


- 30 **Compuesto 264. 4-(1-(3-(3-Ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoyl)azetidin-3-il)benzonitrilo.** El

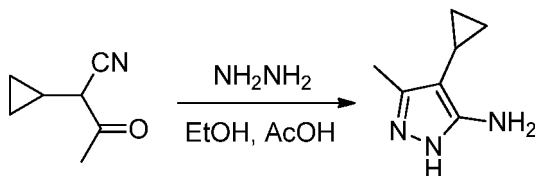
compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **263**, excepto porque se usó 1-ciclopropilpropan-1-ona (compuesto **264.1**) en lugar de 1-(tetrahydrofurano-3-il)propan-1-ona (compuesto **263.2**).  $m/z$  (EN+) 397 (M+H)<sup>+</sup>.



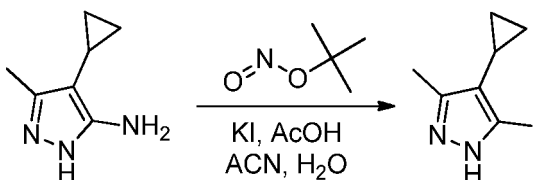
- 5 **Compuesto 265. 4-(1-(5-(3-Ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **263**, excepto porque se usó 1-ciclopropilpropan-1-ona (compuesto **264.1**) en lugar de 1-(tetrahydrofurano-3-il)propan-1-ona (compuesto **263.2**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 411 (M+H)<sup>+</sup>.



- 15 **Compuesto intermedio 266.1. 2-Ciclopropil-3-oxobutanonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de argón, se puso una solución de 2-ciclopropilacetónitrilo (3,70 ml, 40,1 mmol) en THF (20 ml). La solución se enfrió a -78 °C, después se añadió gota a gota LDA (2 M en THF, 30 ml, 60 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de anhídrido acético (4,54 ml, 48,0 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 15 °C, después se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico (10 % ac., 200 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 70 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

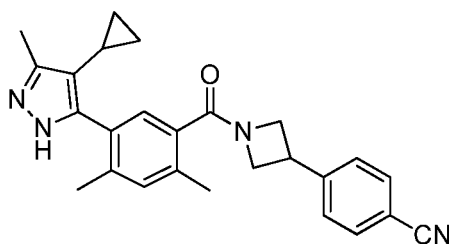


- 20 **Compuesto intermedio 266.2. 4-Ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-amina.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 2-ciclopropil-3-oxobutanonitrilo (compuesto **266.1**, 4,0 g, 32,5 mmol) en etanol (18 ml). Se añadieron AcOH (3 ml) e hidrato de hidrazina (3,15 ml, 65 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a 80 °C. La reacción se enfrió, después el pH se ajustó cuidadosamente a 9 con NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat.). La mezcla se diluyó con agua, después se extrajo con acetato de etilo (6 x 60 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (4,17 g, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

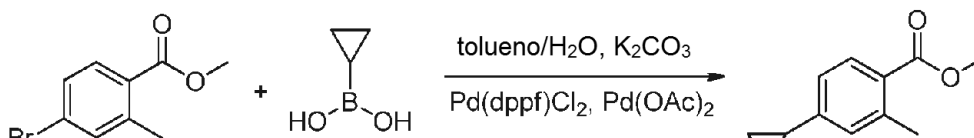


- 30 **Compuesto intermedio 266.3. 4-Ciclopropil-5-yodo-3-metil-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, se puso una solución de 4-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-amina (compuesto **266.2**, 3,8 g, 27,7 mmol) en ACN (40 ml). La solución se enfrió a 0 °C, después se añadió cuidadosamente AcOH (4,8 ml, 83 mmol), seguido de una adición gota a gota de una solución de KI (11,5 g, 69,3 mmol) en agua (40 ml). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C, después se añadió gota a gota nitrito de *tert*-butilo (8,24 ml, 69,3 mmol) en ACN (40 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, después a temperatura ambiente durante 2 h. El pH de la reacción se ajustó cuidadosamente a 8 con bicarbonato sódico (ac. sat.) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (ac. sat., 80 ml) y salmuera (2 x 80 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se

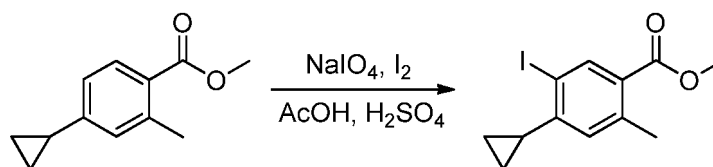
filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,71 g, 25 %).



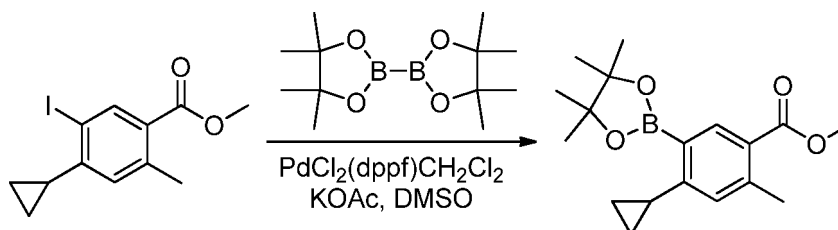
- 5 **Compuesto 266. 4-(1-(5-(4-Ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 4-ciclopropil-5-yodo-3-metil-1H-pirazol (compuesto **266.3**) en lugar de 3-yodo-4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.5**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 411 (M+H)<sup>+</sup>.



- 15 **Compuesto intermedio 267.1. 4-Ciclopropil-2-metilbenzoato de metilo.** A una solución de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,00 g, 20,7 mmol, 1,00 equiv, 95 %) en una mezcla de tolueno y H<sub>2</sub>O (20 ml/1 ml) se añadieron carbonato potásico (6,10 g, 44,1 mmol, 2,00 equiv.), ácido ciclopropilborónico (2,30 g, 26,8 mmol, 1,20 equiv.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (900 mg, 1,23 mmol, 0,05 equiv.) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (250 mg, 1,12 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró entonces a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50) como eluyente para producir 2,68 g (61 %) de 4-ciclopropil-2-metilbenzoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

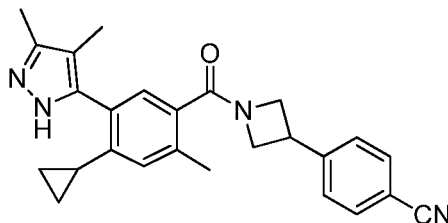


- 20 **Compuesto intermedio 267.2. 4-Ciclopropil-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo.** A una solución de 4-ciclopropil-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **267.1**, 2,68 g, 13,4 mmol, 1,00 equiv, 95 %) en AcOH (50 ml) se añadieron NaIO<sub>4</sub> (1,51 g, 7,08 mmol, 0,50 equiv.), I<sub>2</sub> (3,58 g, 14,1 mmol, 1,00 equiv.) y ácido sulfúrico (201 mg, 2,01 mmol, 0,15 equiv, 98 %). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de agua. La mezcla resultante se diluyó con 100 ml de acetato de etilo, después se lavó con 3 x 30 ml de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (ac., sat.) y 1 x 30 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50) como eluyente para producir 2,00 g (45 %) de 4-ciclopropil-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

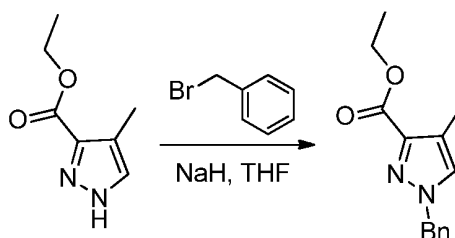


- 30 **Compuesto intermedio 267.3. 4-Ciclopropil-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5.4**, excepto porque se usó 4-ciclopropil-5-yodo-2-

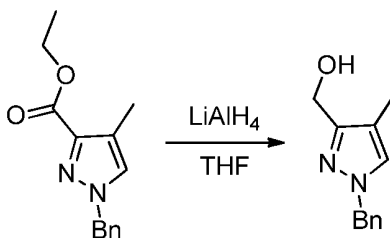
metilbenzoato de metilo (compuesto **267.2**) en lugar de 3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **5.3**).



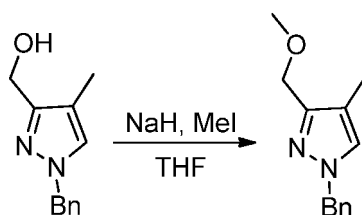
5 **Compuesto 267.** 4-(1-(4-Ciclopropil-5-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-metilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **59**, excepto porque se usó 4-ciclopropil-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **267.3**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 411 (M+H)<sup>+</sup>.



10 **Compuesto intermedio 268.1.** 1-Bencil-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml, se puso una solución de 4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 6,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La solución se enfrió a 0 °C, después se añadió en porciones hidruro sódico (360 mg, 9,00 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió bromuro de bencilo (904 µl, 7,60 mmol) a 0 °C, después la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición gota a gota de agua (35 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20-1:2) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 63 %).

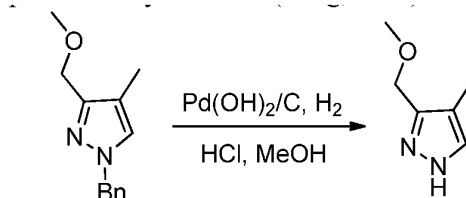


20 **Compuesto intermedio 268.2.** (1-Bencil-4-metil-1H-pirazol-3-il)metanol. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1-bencil-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (compuesto **268.1**, 2,3 g, 9,42 mmol) en THF (30 ml). La solución se enfrió a 0 °C, después se añadió en porciones cuidadosamente LiAlH<sub>4</sub> (360 mg, 9,49 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de agua (400 µl), después NaOH acuoso (10 %, 400 µl), seguido de más cantidad de agua (1,2 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,7 g, 89 %).

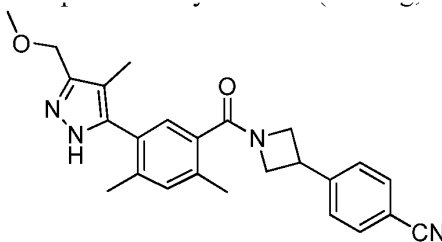


30 **Compuesto intermedio 268.3.** 1-Bencil-3-(metoximetil)-4-metil-1H-pirazol. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, se puso una solución de (1-bencil-4-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (compuesto **268.2**, 1,7 g, 8,4 mmol) en THF (50 ml). La solución se enfrió a 0 °C, después se añadió en porciones hidruro sódico (470 mg, 11,8 mmol,

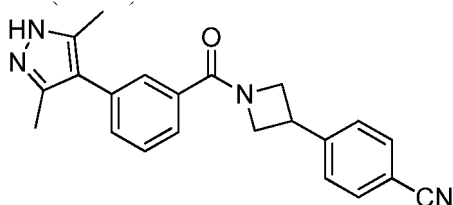
dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C y después la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió yodometano (750 µl, 12 mmol) a 0 °C, después la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición gota a gota de agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,5 g, 83 %).



**Compuesto intermedio 268.4. 3-(Metoximetil)-4-metil-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 1-bencil-3-(metoximetil)-4-metil-1H-pirazol (compuesto **268.3**, 700 mg, 3,24 mmol) en metanol (10 ml). El sistema se purgó con nitrógeno, después se añadieron cuidadosamente Pd(OH)<sub>2</sub>/C (70 mg, 20 % en peso) y HCl acuoso (2 M, 0,3 ml). Después, el sistema se cargó con hidrógeno (1 atm) y la mezcla resultante se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. El sistema se purgó con nitrógeno, después los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El pH del residuo se ajustó a 7 con bicarbonato sódico acuoso (sat.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (500 mg, en bruto).



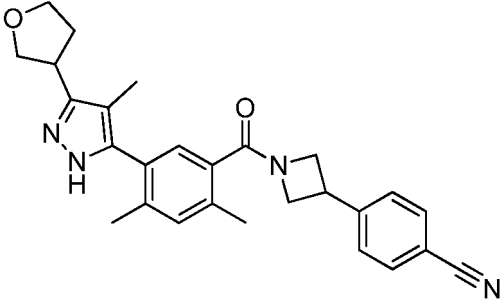
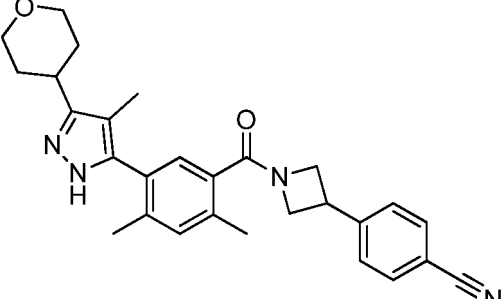
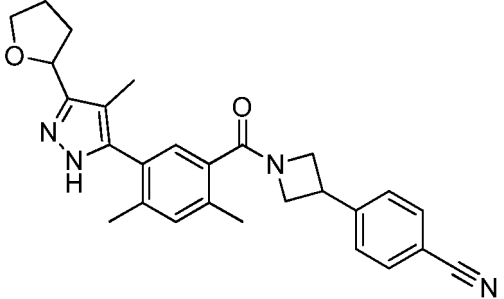
**Compuesto 268. 4-(1-(5-(3-(Metoximetil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 3-(metoximetil)-4-metil-1H-pirazol (compuesto **268.4**) en lugar de 4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.4**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) *m/z* (EN<sup>+</sup>) 415 (M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto de referencia 269. 4-(1-(3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)benzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 3-yodobenzoico en lugar de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico y se usó 4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 357 (M+H)<sup>+</sup>.

Los compuestos en la **TABLA 12** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **263**.

TABLA 12

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
330	4-(1-(2,4-dimetil-5-(4-metil-3-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzoniitrilo		441
331	4-(1-(2,4-dimetil-5-(4-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzoniitrilo		455
274	4-(1-(2,4-dimetil-5-(4-metil-3-(tetrahidrofurano-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzoniitrilo		441

Los compuestos en la **TABLA 13** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **268**.

**TABLA 13**

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
275	4-(1-(5-(3-((ciclopropilmetoxi)metil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo		455
286	4-(1-(5-(3-(hidroximetil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo		401
309	4-(1-(2,4-dimetil-5-(4-metil-3-((oxetan-3-iloxi)metil)-1H-pirazol-5-il)benzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo		457
356	acetato de (5-(5-(3-(4-cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il)metilo		443
350	4-(1-(5-(3-(isopropoximetil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo		443



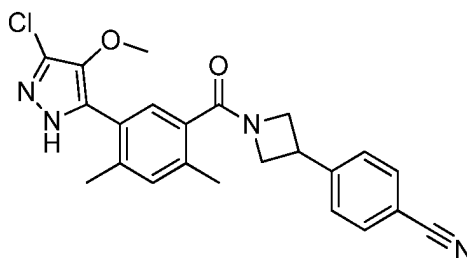
(continuación)

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
312	4-(1-(2,4-dimetil-5-(4-metil-3-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)benzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo		483

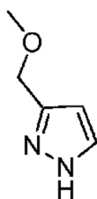
Los compuestos en la **TABLA 14** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **249**.

**TABLA 14**

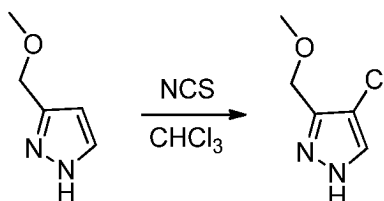
Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
277	4-(1-(5-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo		441
276	4-(1-(5-(3-(2-metoxietoxi)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo		445



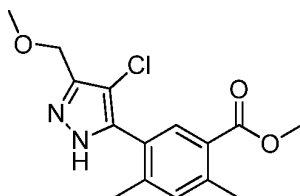
- 5 **Compuesto 279.** 4-(1-(5-(3-Cloro-4-metoxi-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzoniitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **244** y **250**. *m/z* (EN+) 421 (M+H)<sup>+</sup>.



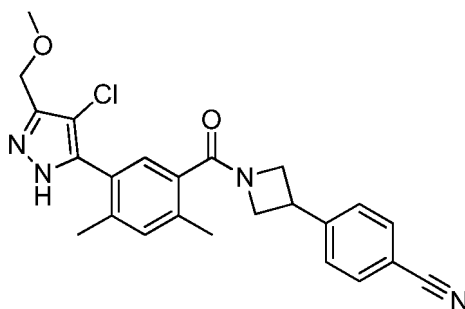
5 **Compuesto intermedio 281.1. 3-(Metoximetil)-1H-pirazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **268.4**, excepto porque se usó 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo en lugar de 4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.



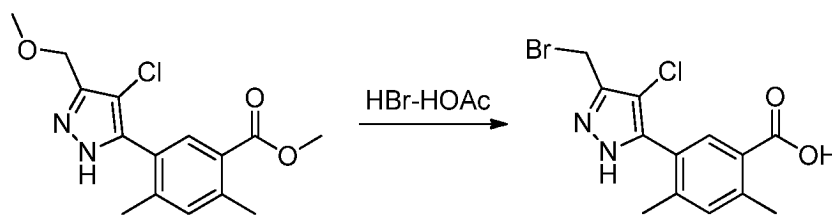
10 **Compuesto intermedio 281.2. 4-Cloro-3-(metoximetil)-1H-pirazol.** A una solución de 3-(metoximetil)-1H-pirazol (compuesto **281.1**, 200 mg, 1,78 mmol) en cloroformo (20 ml) se añadió NCS (237 mg, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se inactivó con 20 ml de H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc:PE (1:2) como eluyente para formar 50 mg (19 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



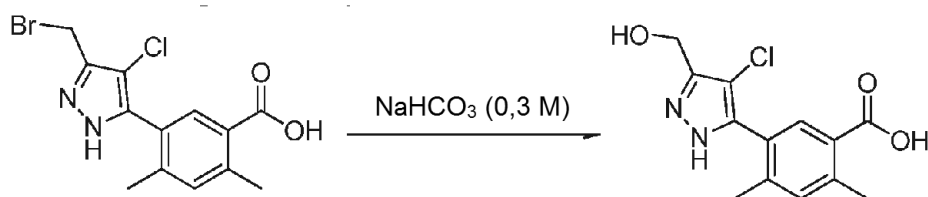
15 **Compuesto intermedio 281.3. 5-(4-Cloro-3-(metoximetil)-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244.6**, excepto porque se usó 4-cloro-3-(metoximetil)-1H-pirazol (compuesto **281.2**) en lugar de 4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.4**).



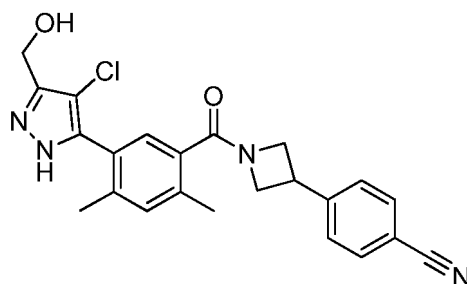
20 **Compuesto 281. 4-(1-(5-(4-Cloro-3-(metoximetil)-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 5-(4-cloro-3-(metoximetil)-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **281.3**) en lugar de 3-(4-metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **244.6**). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 435 (M+H)<sup>+</sup>.



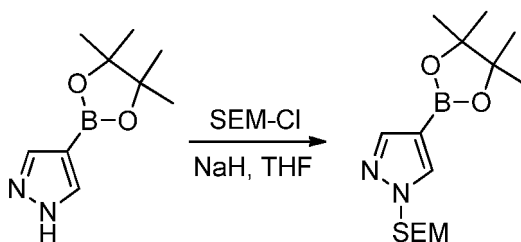
5 **Compuesto intermedio 304.1. Ácido 5-(3-(bromometil)-4-cloro-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** Una mezcla de 5-(4-cloro-3-(metoximetil)-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (compuesto **281.3**, 20 mg, 0,06 mmol) y HBr-HOAc (5 ml) se agitó durante una noche a 80 °C, después se concentró a presión reducida para producir 20 mg (90 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.



10 **Compuesto intermedio 304.2. Ácido 5-(4-cloro-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico.** Una mezcla de ácido 5-(3-(bromometil)-4-cloro-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **304.1**, 200 mg, 0,58 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (0,3 M, 10 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 200 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

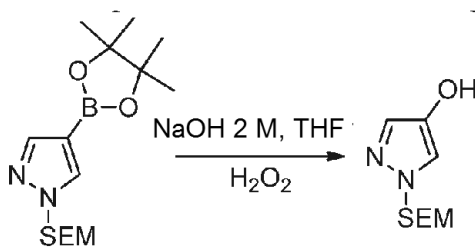


15 **Compuesto 304. 4-(1-(5-(4-cloro-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoil)azetidina-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó ácido 5-(4-cloro-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoico (compuesto **304.2**) en lugar de ácido 3-(4-metoxi-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **244.7**). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 421 (M+H)<sup>+</sup>.

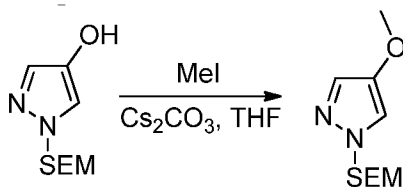


20 **Compuesto intermedio 280.1. 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5,82 g, 30,0 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml). Esto se siguió de la adición en porciones de NaH (70 %) (2,05 g, 85,4 mmol) a 0 °C. A esto se le añadió gota a gota SEMCl (6,4 ml, 36,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se inactivó con 50 ml de NH<sub>4</sub>Cl (sat). La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 7 g (72 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

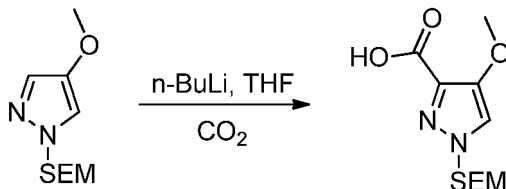
25



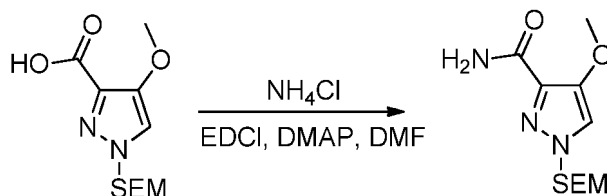
5 **Compuesto intermedio 280.2. 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-ol.** A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (compuesto **280.1**, 9,7 g, 30,0 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota hidróxido sódico 2 M (ac.) (30 ml). A esto se le gota a gota añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %) (22,7 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se inactivó con 50 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 4,3 g (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



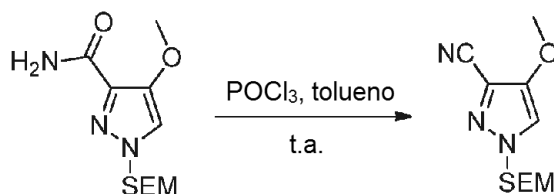
10 **Compuesto intermedio 280.3. 4-Metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol.** A una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-ol (compuesto **280.2**, 2,14 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió en porciones CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,5 g, 20,0 mmol). A esto se le añadió gota a gota CH<sub>3</sub>I (1,25 ml, 20,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 100 ml de EtOAc. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 2,1 g (92 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



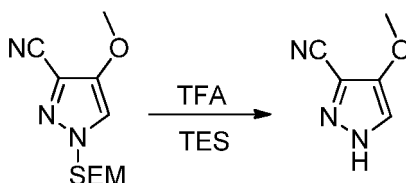
20 **Compuesto intermedio 280.4. Ácido 4-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (compuesto **280.3**, 4,6 g, 20,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de n-BuLi (2,5 M en hexano) (10 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -60 °C. A esto se le añadió CO<sub>2</sub>(sólido) (5 g) con agitación a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después se inactivó con 10 ml de NH<sub>4</sub>Cl (sat.). El valor del pH de la solución se ajustó a 5-6 con HCl (1 M). La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 5 g (92 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



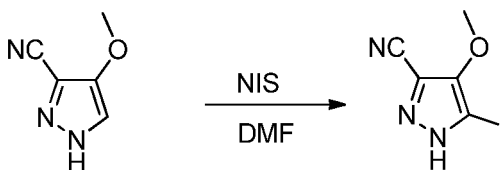
30 **Compuesto intermedio 280.5. 4-Metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida.** A una solución de ácido 4-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (compuesto **280.4**, 5 g, 18,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se añadieron EDCHCl (7 g, 36,5 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (1,97 g, 36,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (8,95 g, 73,3 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con 30 ml de NH<sub>4</sub>Cl (sat.). La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 100 ml de NH<sub>4</sub>Cl (sat), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyente para formar 1,3 g (26 %) del compuesto del título.



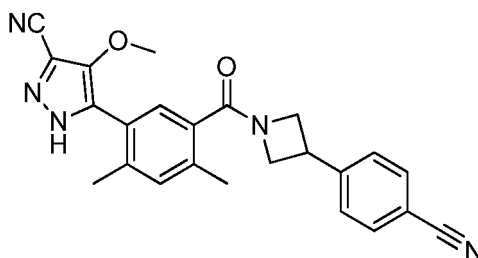
5 **Compuesto intermedio 280.6. 4-Metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo.** A una solución de 4-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (compuesto **280.5**, 1,08 g, 4,0 mmol) en tolueno (25 ml) se añadió gota a gota POCl<sub>3</sub> (1,86 ml, 20,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C, después se inactivó con 30 ml de bicarbonato sódico (sat.). La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) como eluyente para producir 500 mg (49 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



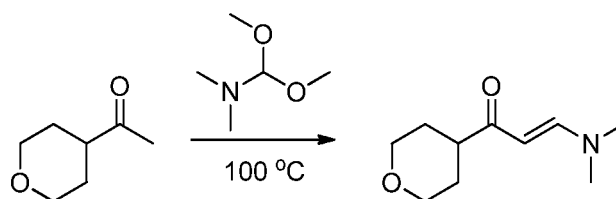
10 **Compuesto intermedio 280.7. 4-Metoxi-1H-pirazol-3-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (compuesto **280.6**, 500 mg, 1,97 mmol) y ácido trifluoroacético (10 ml) en TES (5 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyente para formar 210 mg (86 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



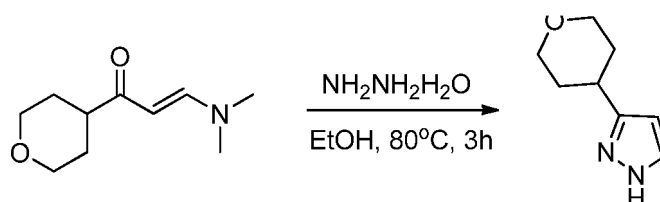
15 **Compuesto intermedio 280.8. 5-Yodo-4-metoxi-1H-pirazol-3-carbonitrilo.** A una solución de 4-metoxi-1H-pirazol-3-carbonitrilo (compuesto **280.7**, 200 mg, 1,62 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se añadió NIS (549 mg, 2,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70 °C, después se inactivó con 20 ml de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (sat.). La fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) como eluyente para formar 330 mg (82 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



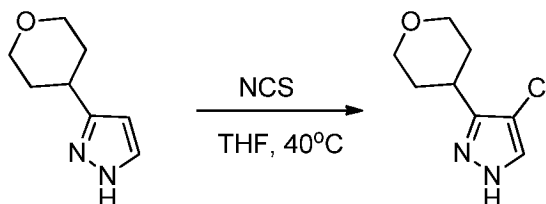
25 **Compuesto 280. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-4-metoxi-1H-pirazol-3-carbonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 5-yodo-4-metoxi-1H-pirazol-3-carbonitrilo (compuesto **280.8**) en lugar de 4-cloro-5-yodo-1H-pirazol-3-carbonitrilo (compuesto **260.6**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**). *m/z* (EN+) 412 (M+H<sup>+</sup>).



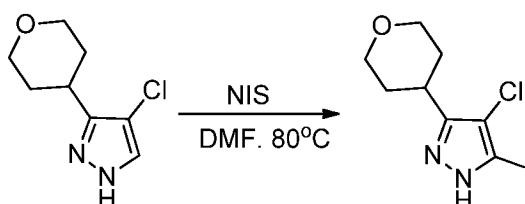
5 **Compuesto intermedio 294.1. (E)-3-(Dimetilamino)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)prop-2-en-1-ona.** En un tubo cerrado herméticamente se añadieron 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona (3,00 g, 23,4 mmol) y DMF-DMA (6,2 ml, 46,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 4,00 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



10 **Compuesto intermedio 294.2. 3-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol.** A una solución de (E)-3-(dimetilamino)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **294.1**, 4,3 g, 23,4 mmol) en etanol (20 ml) se añadió  $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  (1,41 g, 28,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir 4,45 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

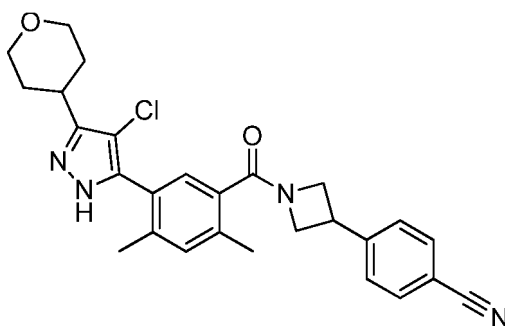


15 **Compuesto intermedio 294.3. 4-Cloro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol.** A una solución de 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (compuesto **294.2**, 3,5 g, 23,0 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) se añadió NCS (3,4 g, 25,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 40 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 4,75 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

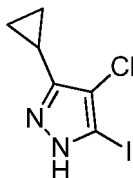


20 **Compuesto intermedio 294.4. 4-Cloro-5-yodo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol.** A una solución de 4-cloro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (compuesto **294.3**, 3,00 g, 16,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se añadió NIS (7,26 g, 32,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (sat.). La fase acuosa se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8-1/5) como eluyente para formar 4,05 g (81 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

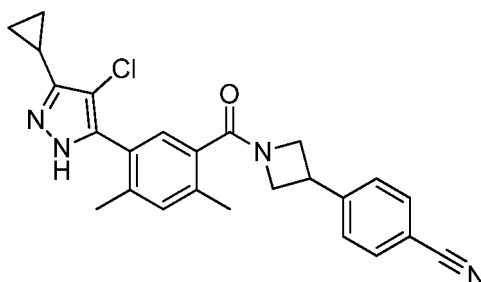
25



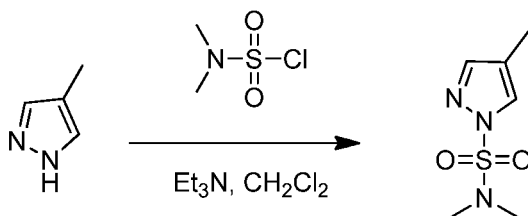
5 **Compuesto 294.** 4-(1-(5-(4-Cloro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 4-cloro-5-yodo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (compuesto **294.4**) en lugar de 4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.4**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 475 (M+H)<sup>+</sup>.



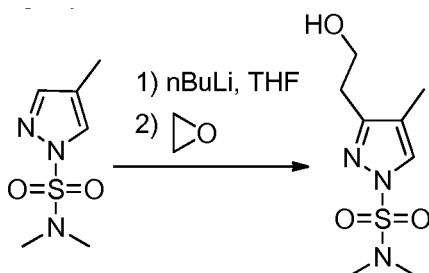
10 **Compuesto intermedio 293.1.** 4-Cloro-3-ciclopropil-5-yodo-1H-pirazol. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **294.4**, excepto porque se usó 1-ciclopropiletanona en lugar de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona.



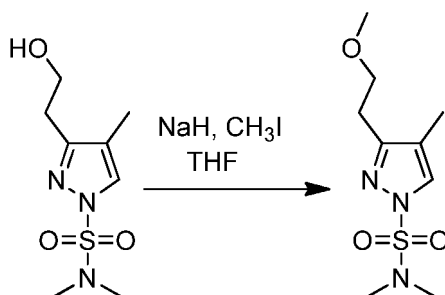
15 **Compuesto 293.** 4-(1-(5-(4-Cloro-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **294**, excepto porque se usó 4-cloro-3-ciclopropil-5-yodo-1H-pirazol (compuesto **293.1**) en lugar de 4-cloro-5-yodo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (compuesto **294.4**).  $m/z$  (EN+) 431(M+H)<sup>+</sup>.



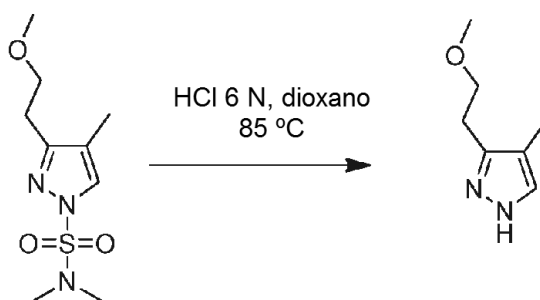
20 **Compuesto intermedio 305.1.** *N,N*,4-Trimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida. En un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-metil-1H-pirazol (10,4 g, 127,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). Se añadieron cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (17,14 ml, 167,1 mmol) y trietilamina (35 ml, 251,1 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C en un baño de agua/hielo y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> (sat.) (40 ml) y la fase acuosa se extrajo con 3 x 200 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro  
25 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos (1:6) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (22,2 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.



5 **Compuesto intermedio 305.2. 3-(2-Hidroxietil)-N,N,4-trimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de N,N,4-trimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (compuesto **305.1**, 1,19 g, 6,26 mmol) en THF (24 ml). Se añadió gota a gota n-BuLi (3 ml, 7,5 mmol, 2,5 M en hexanos) a la reacción a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78 °C. Esto se siguió de la adición de una solución de oxirano (5,6 ml, 113,51 mmol) en THF (4 ml) a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se interrumpió con 10 ml de NH<sub>4</sub>Cl (sat.) y la fase acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos/EtOAc (3:1) como eluyente para formar 636 mg (44 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

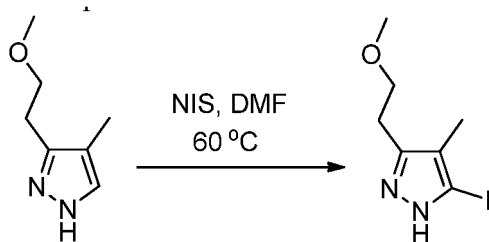


15 **Compuesto intermedio 305.3. 3-(2-Metoxietil)-N,N,4-trimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(2-hidroxietil)-N,N,4-trimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (compuesto **305.2**, 636 mg, 2,73 mmol) en THF (10 ml). Se añadió hidruro sódico (131 mg, 60 % en aceite mineral, 3,27 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min a 0 °C. Esto se siguió de la adición de CH<sub>3</sub>I (204 µl, 3,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con 10 ml de NH<sub>4</sub>Cl (sat.) y la fase acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos/EtOAc (15:1-8:1) como eluyente para dar 452 mg (67 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

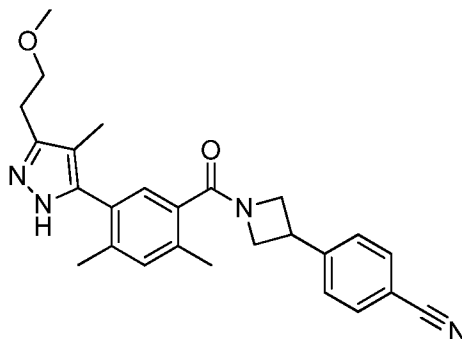


25 **Compuesto intermedio 305.4. 3-(2-Metoxietil)-4-metil-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(2-metoxietil)-N,N,4-trimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (compuesto **305.3**, 440 mg, 1,78 mmol) en dioxano (10 ml). Se añadió HCl (10 ml, 6 M, 30 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 85 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO<sub>3</sub> ac. (sat.) a pH~8. La fase acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

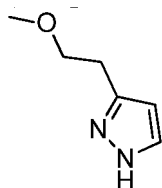




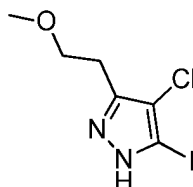
5 **Compuesto intermedio 305.5. 5-Yodo-3-(2-metoxietil)-4-metil-1H-pirazol.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(2-metoxietil)-4-metil-1H-pirazol (compuesto **305.4**, 249 mg, 1,78 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se añadió NIS (482 mg, 2,14 mmol, 1,20 equiv.) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 60 °C, después se enfrió y se inactivó con 5 ml de NH<sub>4</sub>Cl (sat.). La fase acuosa se extrajo con 3 x 30 ml de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos/EtOAc (5:1) como eluyente para producir 328 mg (69 % en dos etapas) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.



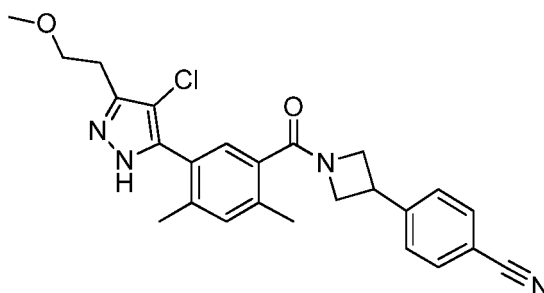
10 **Compuesto 305. 4-(1-(5-(3-(2-Metoxietil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 5-yodo-3-(2-metoxietil)-4-metil-1H-pirazol (compuesto **305.5**) en lugar de 3-yodo-4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.5**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**). *m/z* EN+ 429 (M+H)<sup>+</sup>.



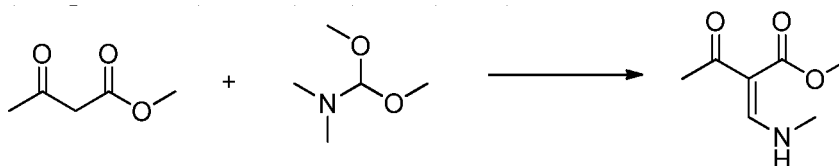
20 **Compuesto intermedio 307.1. 3-(2-Metoxietil)-1H-pirazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **305.4**, excepto porque se usó 1H-pirazol en lugar de 4-metil-1H-pirazol.



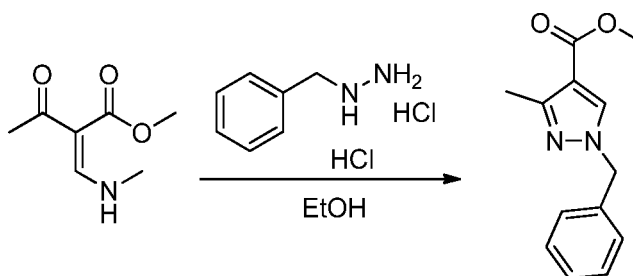
25 **Compuesto intermedio 307.2. 4-Cloro-5-yodo-3-(2-metoxietil)-1H-pirazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **294.4**, excepto porque se usó 3-(2-metoxietil)-1H-pirazol (compuesto **307.1**) en lugar de 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (compuesto **294.2**).



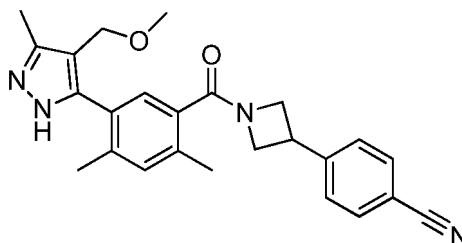
5 **Compuesto 307.** 4-(1-(5-(4-Cloro-3-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzotrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 4-cloro-5-yodo-3-(2-metoxietil)-1H-pirazol (compuesto **307.2**) en lugar de 3-yodo-4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.5**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 449 (M+H)<sup>+</sup>.



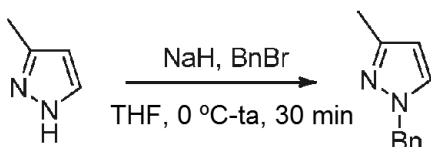
10 **Compuesto intermedio 357.1.** (Z)-2-((Dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de metilo. En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso 3-oxobutanoato de metilo (10,8 g, 92,6 mmol) y (dimetoximetil)dimetilamina (12,7 ml, 95,3 mmol). La solución resultante se agitó durante 2,5 h a 80 °C, después se concentró a presión reducida para producir 14,5 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color rojo.



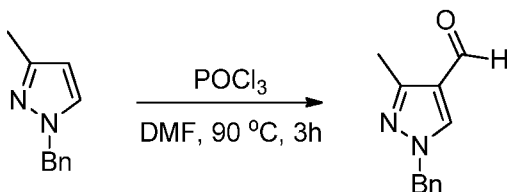
15 **Compuesto intermedio 357.2.** 1-Bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo. A una solución de (Z)-2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de metilo (15,8 g, 92,5 mmol) en etanol (50 ml) se añadió diclorhidrato de 1-bencilhidrazina (18 g, 92,3 mmol). La solución resultante se agitó durante 3,5 h a 80 °C, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1 x 40 ml de agua y 2 x 40 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como eluyente para formar 12,4 g  
20 (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.



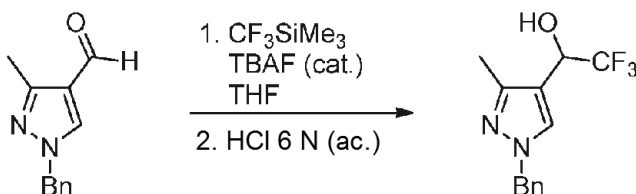
25 **Compuesto 357.** 4-(1-(5-(4-(Metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-dimetilbenzoi)azetidín-3-il)benzotrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **268**, excepto porque se usó 1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (compuesto **357.2**) en lugar de 1-bencil-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (compuesto **268.1**).  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 415 (M+H)<sup>+</sup>.



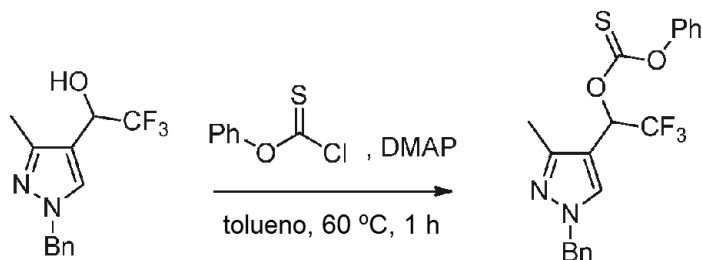
5 **Compuesto intermedio 314.1. 1-Bencil-3-metil-1H-pirazol.** A una solución de 3-metil-1H-pirazol (5,00 g, 60,9 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió en porciones hidruro sódico (60 %) (4,88 g, 203 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió bromuro de bencilo (8,7 ml, 73,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó cuidadosamente con 150 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 30 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5,66 g (54 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



10 **Compuesto intermedio 314.2. 1-Bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído.** A una solución de 1-bencil-3-metil-1H-pirazol (compuesto **314.1**, 1,00 g, 5,81 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se añadió gota a gota POCl<sub>3</sub> (493 µl, 5,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de H<sub>2</sub>O. El pH de la solución se ajustó a 7 con hidróxido sódico (2 M). La fase acuosa se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para producir 1,42 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

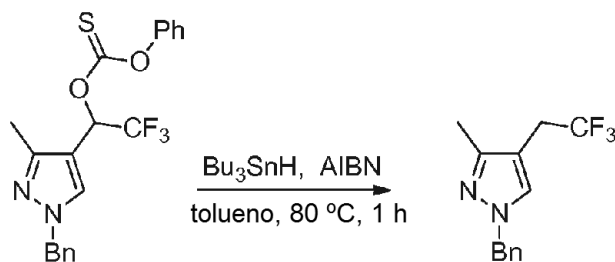


20 **Compuesto intermedio 314.3. 1-(1-Bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2,2,2-trifluoroetanol.** A una solución de 1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (compuesto **314.2**, 1,20 g, 5,99 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub> (1,33 ml, 9,01 mmol) y TBAF (0,11 ml, 0,11 mmol, solución 1 M en THF). La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Esto se siguió de la adición de HCl acuoso (6 M) (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min más a temperatura ambiente, después se diluyó con 50 ml de H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5-1/2) como eluyente para formar 1,15 g (71 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

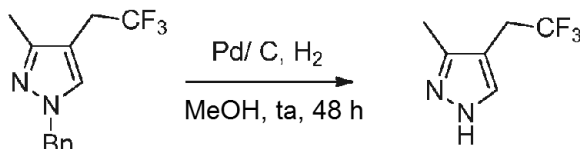


30 **Compuesto intermedio 314.4. Carbonotioato de O-(1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil)O-fenilo.** A una solución de 1-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto **314.3**, 1,15 g, 4,26 mmol) en tolueno (15 ml) se añadieron 4-dimetilaminopiridina (1,47 g, 12,0 mmol) y clorometanotioato de fenilo (1,04 g, 6,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/15) como

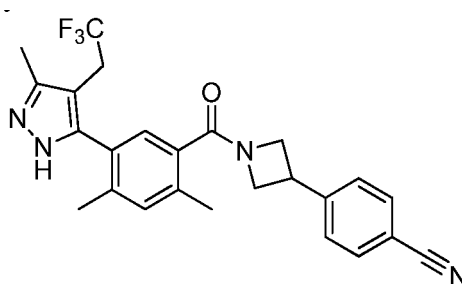
eluyente para producir 1,34 g (77 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



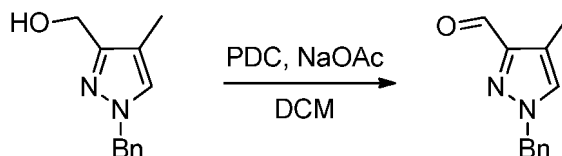
5 **Compuesto intermedio 314.5. 1-Bencil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol.** A una solución de carbonotioato de O-(1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-2,2,2-trifluoroetil) O-fenilo (compuesto **314.4**, 1,34 g, 3,30 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió  $\text{Bn}_3\text{SnH}$  (3,84 ml, 13,2 mmol), AIBN (320 mg, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) como eluyente para formar 650 mg (78 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



10 **Compuesto intermedio 314.6. 3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol.** A una solución de 1-bencil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol (compuesto **314.5**, 700 mg, 2,75 mmol) en metanol (10 ml) se añadió paladio sobre carbono (700 mg, 10 % en peso) y HCl (4 M) (3 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 48 h a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida y se diluyó con 50 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 7 con NaOH (2 M). La fase acuosa se extrajo con 5 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 230 mg (51 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

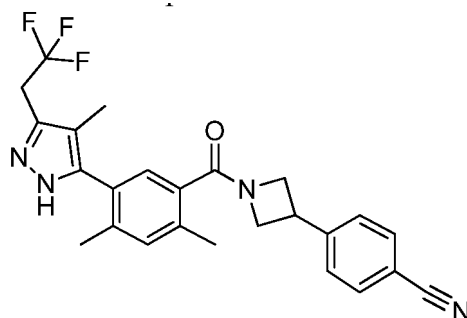


20 **Compuesto 314. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)benzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **244**, excepto porque se usó 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol (compuesto **314.6**) en lugar de 4-metoxi-1H-pirazol (compuesto **244.4**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 453 (M+H)<sup>+</sup>.

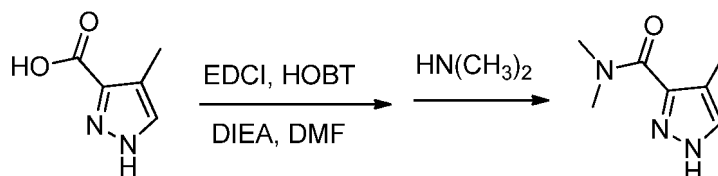


25 **Compuesto intermedio 313.1. 1-Bencil-4-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído.** A una solución de (1-bencil-4-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (compuesto **268.2**, 3 g, 14,8 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió PDC (11,3 g, 30,1 mmol), se añadieron tamices moleculares (3 g) y NaOAc (300 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida.

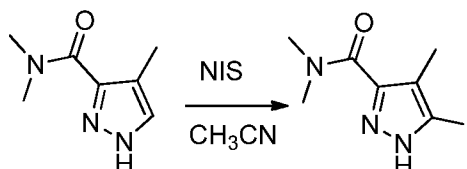
El residuo se purificó por a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) como eluyente para producir 1 g (34 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



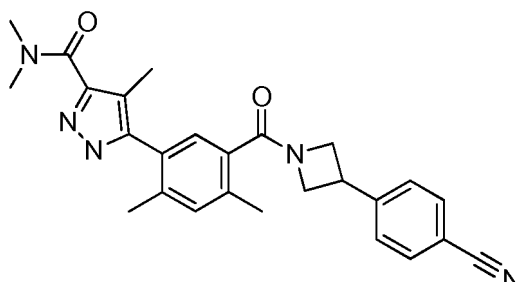
- 5 **Compuesto 313. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(4-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)benzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **314**, excepto porque se usó 1-bencil-4-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (compuesto **313.1**) en lugar de 1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (compuesto **314.2**). *m/z* (EN+) 453 (M+H)<sup>+</sup>.



- 10 **Compuesto intermedio 374.1. N,N,4-Trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida.** A una mezcla de ácido 4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (1,00 g, 7,93 mmol), HOBT (1,07 g, 7,93 mmol) y EDCI (2,27 g, 11,89 mmol) en DMF (10 ml) se añadió DIEA (2,74 ml, 15,86 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió dimetilamina (2 M en THF, 11,89 ml, 23,79 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (30 ml). Los extractos orgánicos se lavó con salmuera (3 x 30 ml) y el material acuoso combinado se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 50 ml). Todos los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,1 g, 92 %). *m/z* (EN+) 154 (M+H)<sup>+</sup>.
- 15

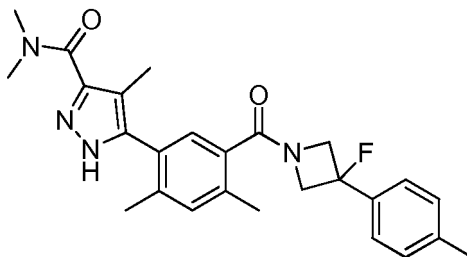


- 20 **Compuesto intermedio 374.2. 5-Yodo-N,N,4-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida.** A una solución de N,N,4-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (compuesto **374.1**, 0,98 g, 6,40 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se añadió NIS (1,59 g, 7,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se inactivó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5 ml). La mezcla se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (30 ml). La capa de EtOAc se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna (EtOAc al 50 % en hexanos a EtOAc al 100 %) para dar el producto en forma de un sólido de color pardo (1,79 g, 100 %). *m/z* (EN+) 280 (M+H)<sup>+</sup>.
- 25

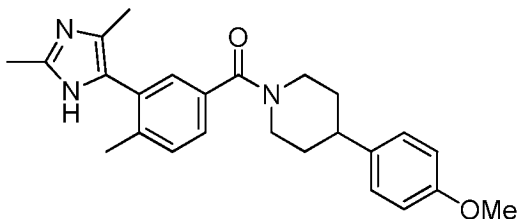


**Compuesto 374. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-N,N,4-trimetil-1H-pirazol-3-carboxamida.** El compuesto del título se preparó usando las manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-yodo-N,N,4-

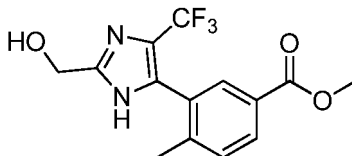
trimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (compuesto **374.2**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1*H*-imidazol (compuesto **5.5**) y se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).  $m/z$  (EN+) 442 (M+H)<sup>+</sup>.



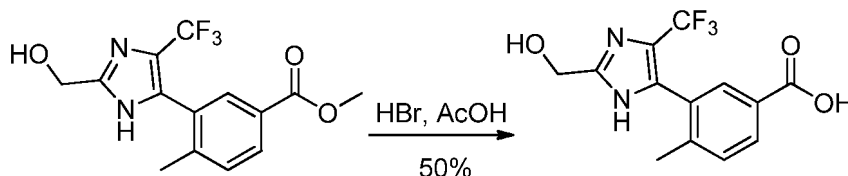
- 5 **Compuesto 375. 5-(5-(3-Fluoro-3-(p-tolil)azetidín-1-carbonil)-2,4-dimetilfenil)-N,N,4-trimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida.** El compuesto del título se preparó usando las manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-yodo-N,N,4-trimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (compuesto **374.2**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1*H*-imidazol (compuesto **5.5**), se usó 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) y se usó clorhidrato de 4-(3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **43.4**) en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 460 (M+H)<sup>+</sup>.



- 15 **Compuesto 329. (3-(2,4-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilfenil)(4-(4-metoxifenil)piperidín-1-il)metanona.** El compuesto del título se preparó usando las manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó sal de ácido clorhídrico de 4-(4-metoxifenil)piperidina en lugar de clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**).  $m/z$  (EN+) 404 (M+H)<sup>+</sup>.

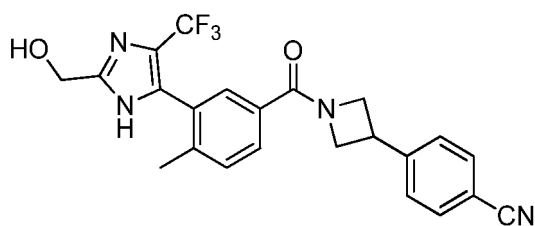


- 20 **Compuesto intermedio 284.1. 3-(2-(Hidroximetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **219.4**, excepto porque se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**).



- 25 **Compuesto intermedio 284.2. Ácido 3-(2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 3-(2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **284.1**, 2 g, 6,36 mmol), HBr (40 % en AcOH) (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80 °C. El producto en bruto (100 ml) se purificó por HPLC prep. ultrarrápida con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): fase móvil, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O = 1:1; Detector, UV 254 nm, para producir 1 g (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

30

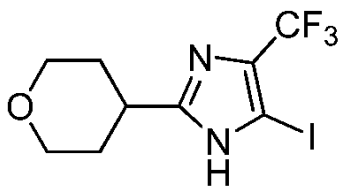


5 **Compuesto 284.** 4-(1-(3-(2-(Hidroximetil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto 5, excepto porque se usó ácido 3-(2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto 284.2) en lugar de ácido 3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto 5.7).  $m/z$  (EN+) 441 (M+H)<sup>+</sup>.

Los compuestos en la **TABLA 15** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto 284.

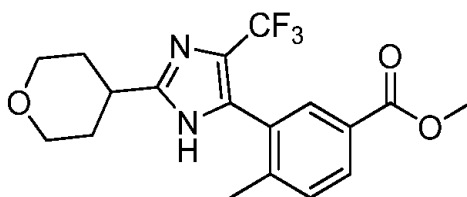
TABLA 15

Comp.	Nombre	Estructura	$m/z$ (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
285	4-(3-fluoro-1-(3-(2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		459
352	4-(1-(3-(2-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		455
362	4-(1-(3-(2-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		468
360	4-(1-(3-(2-(metoximetil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		455



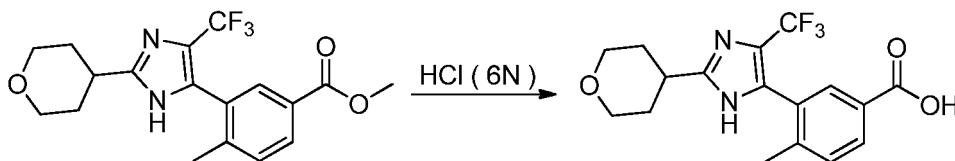
5

**Compuesto intermedio 287.1. 5-Yodo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **202.2**, excepto porque se usó tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído en lugar de 3-metiloxetano-3-carbaldehído.



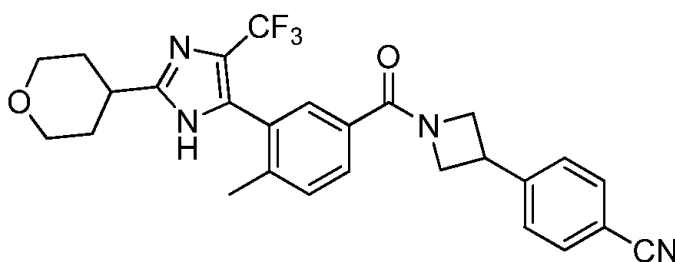
10

**Compuesto intermedio 287.2. 4-Metil-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **202.4**, excepto porque se usó 5-yodo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (compuesto **287.1**) en lugar de 5-yodo-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (compuesto **202.3**).



15

**Compuesto intermedio 287.3. Ácido 4-metil-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoico.** Una solución de 4-metil-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo (compuesto **287.2**, 50 mg, 0,14 mmol) en HCl (6 M) (2 ml) se agitó durante 5 h a 80 °C, después se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 200 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



20

**Compuesto 287. 4-(1-(4-Metil-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoi)azetidino-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **202**, excepto porque se usó ácido 4-metil-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoico (compuesto **287.3**) en lugar de ácido 3-(4-ciano-2-(3-metiloxetan-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **202.5**).  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 495 (M+H)<sup>+</sup>.

25

Los compuestos en la **TABLA 16** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **287** y **202**.



TABLA 16

Comp	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
288	4-(1-(4-metil-3-(2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		509
290	4-(1-(4-metil-3-(2-(1-metilpiperidín-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		508
291	4-(5-(5-(3-(4-cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-carboxilato de metilo		552
292	4-(1-(4-metil-3-(2-(1-metilpirrolidín-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		494
289	4-(1-(4-metil-3-(2-(3-metiloxetan-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		481

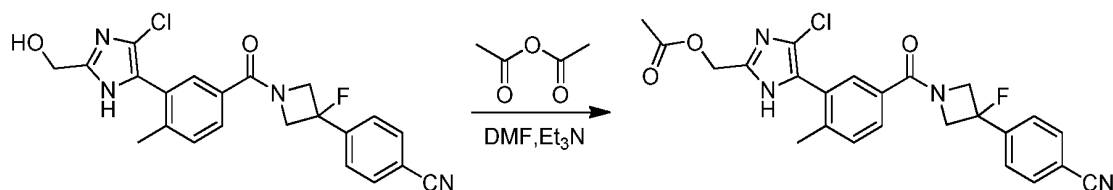
Los compuestos en la **TABLA 17** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **230** y **231**.

TABLA 17

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
353	4-(1-(3-(4-cloro-2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		421

(continuación)

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
354	4-(1-(3-(4-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-5-il)-4-metil-benzoil)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo		439
359	4-(1-(3-(4-cloro-2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo		421
361	4-(1-(3-(4-cloro-2-(2-metoxietil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo		435



5 **Compuesto 283. Acetato de (4-cloro-5-(5-(3-(4-cianofenil)-3-fluoroazetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)metilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 4-(1-(3-(4-cloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)piperidín-4-il)benzonitrilo (compuesto **29**, 40 mg, 0,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). Se añadió trietilamina (14  $\mu$ l, 0,10 mmol) a la reacción a 0 °C, seguido de anhídrido acético (10  $\mu$ l, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se diluyó con 10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 3 x 5 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (35 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-020): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 100 mm; fase móvil, AGUA CON 0,05 % de TFA y MeCN (10 % de MeCN hasta 70 % en 6 min, hasta 95 % en 1 min, abajo a 10 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 15 mg (34 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. m/z (EN+) 467 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Los compuestos en la **TABLA 18** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **185**, **192** y **194**.

15

**TABLA 18**

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
344	4-(5-(5-(3-(4-cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-hidroxipiperidín-1-carboxilato de metilo		514

(continuación)

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
345	4-(5-(5-(3-(4-cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-il)-4-metoxipiperidín-1-carboxilato de metilo		528

Los compuestos en la **TABLA 19** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **185** y **241**.

**TABLA 19**

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
346	4-(1-(3-(4-cloro-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo		475
347	4-(1-(3-(4-cloro-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)-3-fluoroazetidín-3-il) benzonitrilo		494
348	4-(4-cloro-5-(5-(3-(4-cianofenil)azetidín-1-carbonil)-2-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpiperidín-1-carboxilato de metilo		532

5 Los compuestos en la **TABLA 20** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **14**.

**TABLA 20**

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
358	4-(3-fluoro-1-(4-metil-3-(4-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo		443
366	4-(1-(2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo		439

(continuación)

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
367	4-(1-(2,4-dimetil-5-(4-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il) benzoil)-3-fluoroazetidín-3-il) benzonitrilo		457
363	4-(1-(3-(4-etil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		439
364	4-(1-(3-(4-(metoximetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		455
365	4-(1-(3-(4-ciclopropil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		451

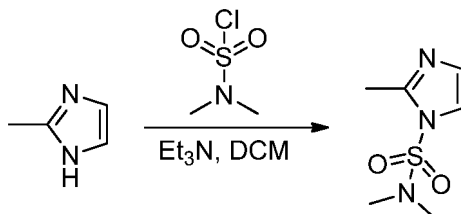
Los compuestos en la **TABLA 21** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **218**.

**TABLA 21**

Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
368	4-(3-fluoro-1-(4-metil-3-(2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		443
69	4-(1-(2,4-dimetil-5-(2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		439

(continuación)

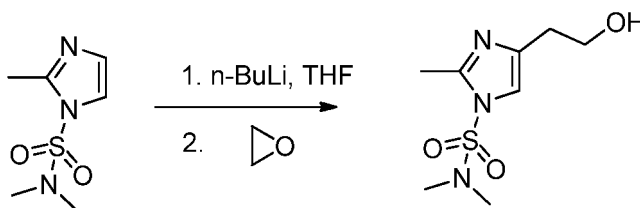
Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
370	4-(1-(2,4-dimetil-5-(2-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoi)-3-fluoroazetidín-3-il)benzonitrilo		457



5

**Compuesto intermedio 282.1. *N,N,2*-Trimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida.** A una solución de 2-metil-1*H*-imidazol (10 g, 121,8 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (14,4 ml, 133,7 mmol) y trietilamina (34 ml, 244,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se inactivó con 10 ml de agua y se extrajo con 1 x 50 ml de DCM. La capa orgánica se lavó con 2 x 20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyente para formar 20 g (87 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

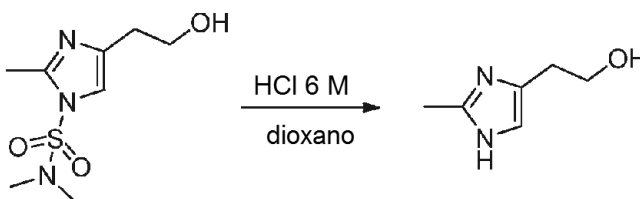
10



15

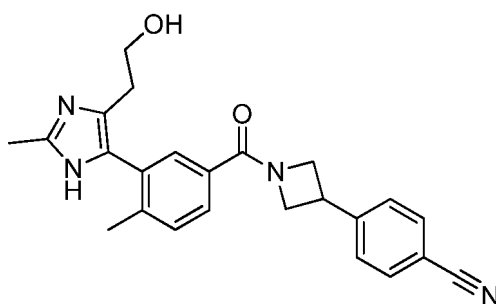
**Compuesto intermedio 282.2. 4-(2-Hidroxietil)-*N,N,2*-trimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida.** En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de *N,N,2*-trimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida (compuesto **282.1**, 6,4 g, 33,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de *n*-BuLi (2,5 M en hexano) (16,3 ml, 40,6 mmol) con agitación a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió gota a gota oxirano (12,1 ml, 242,89 mmol) a -30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se inactivó con 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc:MeOH (40:1) como eluyente para producir 3,4 g (43 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20

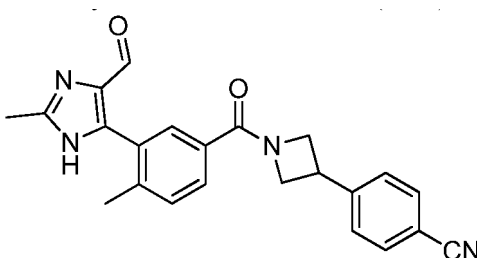


25

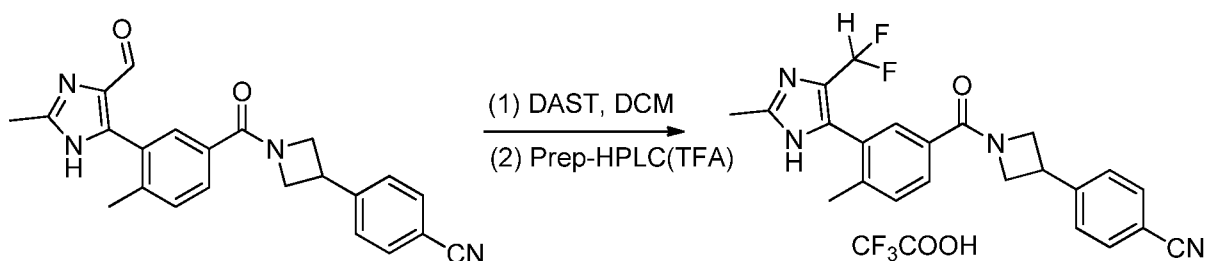
**Compuesto intermedio 282.3. 2-(2-Metil-1*H*-imidazol-4-il)etanol.** A una solución de 4-(2-hidroxietil)-*N,N,2*-trimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida (compuesto **282.2**, 1 g, 4,29 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió HCl (6 M, 30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 85 °C, después se concentró a presión reducida. El pH de la solución se ajustó a 7-8 con NaHCO<sub>3</sub> (sat.). La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 3 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.



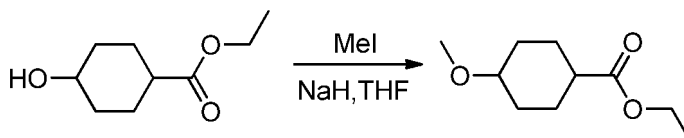
5 **Compuesto 282.3** 4-(1-(3-(4-(2-Hidroxiethyl)-2-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 2-(2-metil-1H-imidazol-4-il)etanol (compuesto **282.3**) en lugar de 2,4-dimetil-1H-imidazol.  $m/z$  (EN+) 401 (M+H)<sup>+</sup>.



10 **Compuesto intermedio 295.1** 4-(1-(3-(4-Formil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 5-yodo-2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído (compuesto **236.1**) en lugar de 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (compuesto **5.5**).

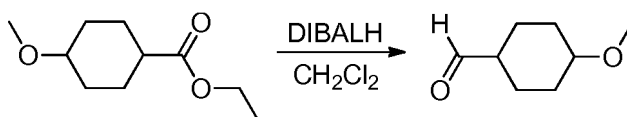


15 **Compuesto 295** 4-(1-(3-(4-(Difluorometil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo. A una solución de 4-(1-(3-(4-formil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoi)azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **295.1**, 100 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió DAST (103  $\mu$ l, 0,78 mmol) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 7 con bicarbonato sódico (sat.). La fase acuosa se extrajo con 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 10 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20-1:2) como eluyente. El producto en bruto (100 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-020): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 100 mm; fase móvil, AGUA CON 0,05 % de TFA y ACN (16,0 % hasta 30,0 % en 7 min, hasta 95,0 % en 20 1 min, abajo a 16,0 % en 1 min); Detector, aguas 2489, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 48,7 mg (36 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN+) 407 (M+H)<sup>+</sup>.

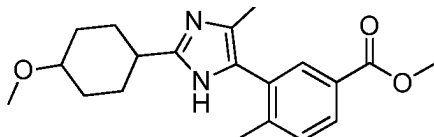


25 **Compuesto intermedio 300.1** 4-Metoxiciclohexanocarboxilato de etilo. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 4-hidroxíciclohexano-1-carboxilato de etilo (1 g, 5,81 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió en porciones hidruro sódico (349 mg, 8,72 mmol, 60 %) a la reacción a 0 °C, después se agitó durante 20 min. Esto se siguió de la adición de CH<sub>3</sub>I (865  $\mu$ l, 11,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se inactivó con 6 ml de salmuera y se extrajo con 3 x 40 ml de éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 800 mg (74 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

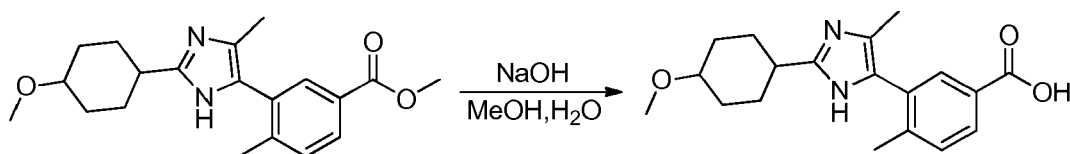
30



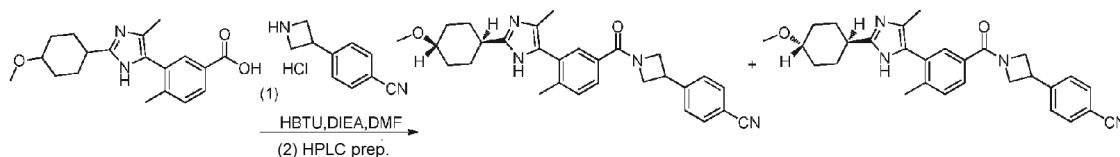
5 **Compuesto intermedio 300.2. 4-Metoxiciclohexanocarbaldehído.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-metoxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (1,3 g, 6,98 mmol) en diclorometano (30 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de DIBAL-H (1 M en hexanos) (9 ml, 9 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a  $-78^{\circ}\text{C}$ , después se inactivó con 10 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.). La fase acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 1 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



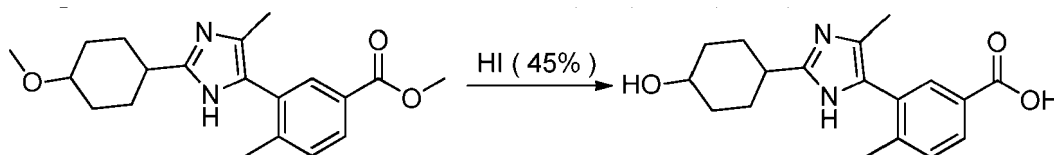
10 **Compuesto intermedio 300.2. 3-(2-(4-Metoxiciclohexil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **160.3**, excepto porque se usó 4-metoxiciclohexanocarbaldehído (compuesto **300.2**) en lugar de ciclopropanocarbaldehído y se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**).



20 **Compuesto intermedio 300.3. Ácido 3-(2-(4-metoxiciclohexil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(2-(4-metoxiciclohexil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **300.2**, 150 mg, 0,44 mmol) en metanol (4 ml). Se añadió una solución de NaOH (70 mg, 1,75 mmol) en agua (2 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a  $50^{\circ}\text{C}$ , después se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 1 con HCl (2 M) y se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 240 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

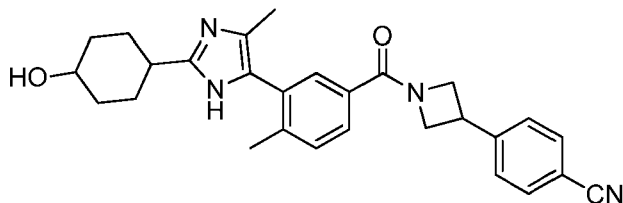


25 **Compuestos 300.A y 300.B. 4-(1-(3-(2-(4-Metoxiciclohexil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de ácido 3-(2-(4-metoxiciclohexil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **300.3**, 140 mg, 0,43 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). Se añadieron clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**, 82,8 mg, 0,43 mmol), HBTU (242,6 mg, 0,64 mmol) y DIEA (228  $\mu\text{l}$ , 1,28 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se diluyó con 60 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 3 x 20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (150 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-020): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 100 mm; fase móvil, y (20,0 % hasta 27,0 % en 10 min, hasta 95,0 % en 3 min, abajo a 20,0 % en 1 min); Detector, aguas 2489, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 18,4 mg (9 %) del compuesto **300.A** en forma de un sólido de color blanco y 59,2 mg (30 %) del compuesto **300.B** en forma de un sólido de color blanquecino.  $m/z$  (EN+) 469 (M+H)<sup>+</sup>.

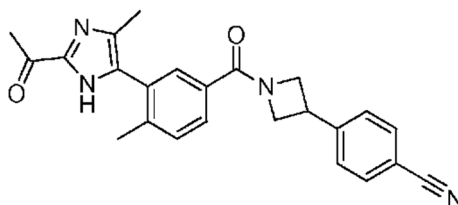


**Compuesto intermedio 332.1. Ácido 3-(2-(4-hidroxiciclohexil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico.** Una

solución de 3-(2-(4-metoxiciclohexil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoato de metilo (compuesto **300.2**, 300 mg, 0,88 mmol) en HI (45 % en agua) (3 ml) se agitó durante 2 h a 60 °C, después se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 500 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



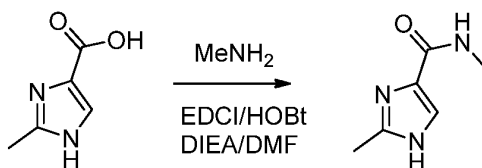
**Compuesto 332. 4-(3-(3-(2-(4-Hidroxiciclohexil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoyl)ciclobutil)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó ácido 3-(2-(4-hidroxiciclohexil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **332.1**) en lugar de clorhidrato del ácido 3-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoico (compuesto **5.7**).  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 455 (M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto intermedio 355.1. 4-(1-(3-(2-Acetil-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 1-(4-metil-1*H*-imidazol-2-il)etanona en lugar de 2,4-dimetil-1*H*-imidazol.

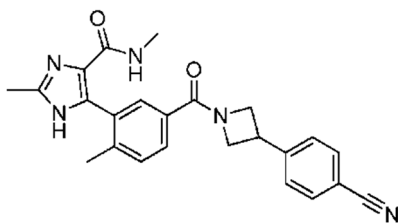


**Compuesto 355. 4-(1-(3-(2-(1,1-Difluoroetil)-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(1-(3-(2-acetil-4-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-metilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **355.1**, 85 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (15 ml). Esto se siguió de la adición de DAST (82  $\mu$ l, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente, mientras se añadían quince equivalentes adicionales de DAST durante 4 días. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos (6:1) como eluyente. El producto en bruto (54 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-020): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5  $\mu$ m, 19 x 100 mm; fase móvil, AGUA CON 0,05 % de TFA y MeCN (24,0 % de MeCN hasta 38,0 % en 5 min, hasta 95,0 % en 1 min, abajo a 34,0 % en 1 min); Detector, Waters 2489, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 42,8 mg (38 %) del compuesto del título (sal de ácido trifluoroacético) en forma de un sólido de color blanco.  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 421 (M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto intermedio 371.1. N,2-Dimetil-1*H*-imidazol-4-carboxamida.** Se disolvieron ácido 2-metil-1-imidazol-4-carboxílico (378 mg, 3 mmol), EDCI (745 mg, 3,9 mmol), HOBt (253 mg, 1,5 mmol), DIEA (1,6 ml, 9 mmol) y metilamina (2M en THF) (3,6 ml, 7,2 mmol) en DMF (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la retirada de la DMF, el residuo se cargó en seco y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; metanol al 0-10 % en DCM y 1 % de NH<sub>4</sub>OH) para dar 280 mg (67 %) del compuesto del título.  $m/z$  (EN<sup>+</sup>) 140 (M+H)<sup>+</sup>.

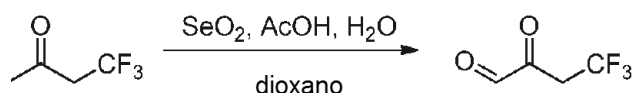




**Compuesto 371. 5-(5-(3-(4-Cianofenil)azetidin-1-carbonil)-2-metilfenil)-N,2-dimetil-1H-imidazol-4-carboxamida.**

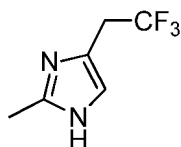
El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó N,2-dimetil-1H-imidazol-4-carboxamida (compuesto **371.1**) en lugar de 2,4-dimetil-1H-imidazol.  $m/z$  (EN+) 414 (M+H)<sup>+</sup>.

5

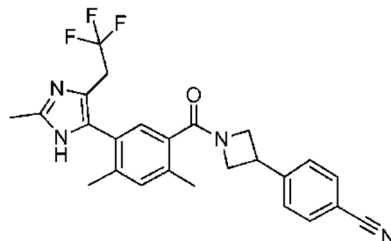


**Compuesto intermedio 349.1. 4,4,4-Trifluoro-2-oxobutanal.** A una solución de SeO<sub>2</sub> (4,23 g, 38,1 mmol) en dioxano (25 ml) se añadió AcOH/H<sub>2</sub>O (1 ml/1 ml). Se añadió gota a gota 4,4,4-trifluorobutan-2-ona (3,81 ml, 31,7 mmol) a la mezcla de reacción anterior. La solución resultante se agitó durante una noche a 100 °C. La solución se usó en la siguiente etapa sin ningún tratamiento o purificación adicional.

10

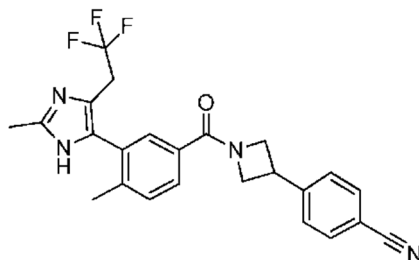


**Compuesto intermedio 349.2. 2-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159.1**, excepto porque se usó 4,4,4-trifluoro-2-oxobutanal (compuesto **349.1**) en lugar de metilglioxal.



15

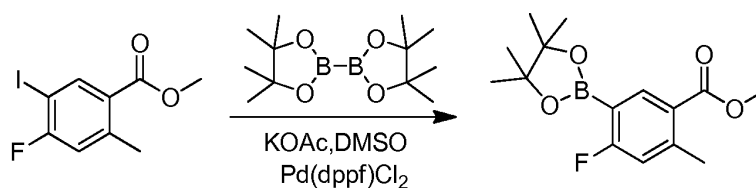
**Compuesto 349. 4-(1-(2,4-Dimetil-5-(2-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidin-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159**, excepto porque se usó 2-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol (compuesto **349.2**) en lugar de 2-isopropil-4-metil-1H-imidazol (compuesto **159.1**).  $m/z$  (EN+) 453 (M+H)<sup>+</sup>.



20

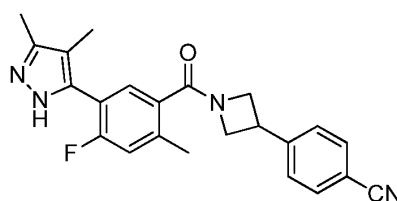
**Compuesto 296. 4-(1-(4-Metil-3-(2-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidin-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **159**, excepto porque se usó 2-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol (compuesto **349.2**) en lugar de 2-isopropil-4-metil-1H-imidazol (compuesto **159.1**) y se usó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**) en lugar de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **160.1**).  $m/z$  (EN+) 439 (M+H)<sup>+</sup>.

25



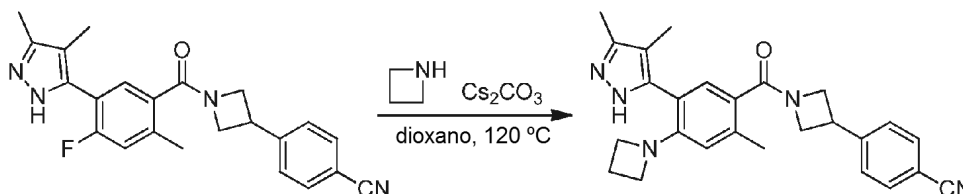
**Compuesto intermedio 377.1. 4-Fluoro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo.**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-fluoro-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **101.2**, 5,04 g, 17,1 mmol) en DMSO (50 ml). Se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,23 g, 20,6 mmol), KOAc (5,04 g, 51,4 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,51 g, 3,43 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 90 °C, después se enfrió y se diluyó con 300 ml de EtOAc. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se lavó con 3 x 30 ml de salmuera (sat.). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30) como eluyente para formar 3,97 g (79 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.



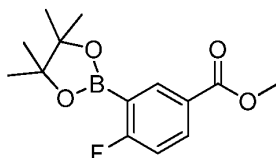
**Compuesto intermedio 377.2. 4-(1-(5-(3,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-2-metilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo.**

El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **59**, excepto porque se usó 4-fluoro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **377.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**). *m/z* (EN<sup>+</sup>) 389 (M+H)<sup>+</sup>.

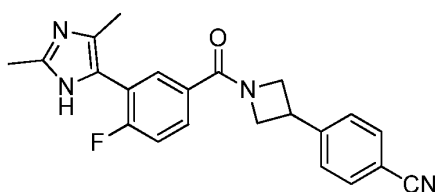


**Compuesto 377. 4-(1-(4-(Azetidín-1-il)-5-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-metilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo.**

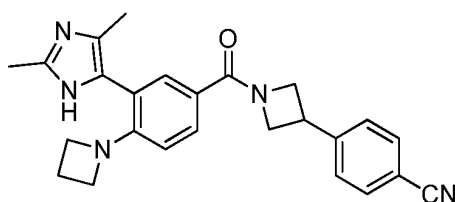
En un tubo cerrado herméticamente de 5 ml, se puso una solución de 4-(1-(5-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-2-metilbenzoyl)azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **377.2**, 120 mg, 0,31 mmol) en dioxano (3 ml). Se añadieron azetidina (833 µl, 12,4 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,01 g, 3,09 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a 120 °C, después se enfrió con un baño de agua/hielo. La solución resultante se diluyó con 30 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 3 x 20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (200 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-020): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 5 µm, 19 x 100 mm; fase móvil, Agua con NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mmol y MeCN (36,0 % de MeCN hasta 50,0 % en 6 min, hasta 95,0 % en 2 min, abajo a 36,0 % en 1 min); Detector, aguas 2489, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 56 mg (43 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (EN<sup>+</sup>) 426 (M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto intermedio 376.1. 4-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **377.1**, excepto porque se usó 4-fluoro-3-yodobenzoato de metilo (compuesto **132.1**) en lugar de 4-fluoro-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo (compuesto **101.2**).



5 **Compuesto 376.2.** 4-(1-(3-(2,4-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-fluorobenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **5**, excepto porque se usó 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **376.1**) en lugar de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (compuesto **5.4**).



10 **Compuesto 376.** 4-(1-(4-(Azetidín-1-il)-3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **377**, excepto porque se usó 4-(1-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-fluorobenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **376.2**) en lugar de 4-(1-(5-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-2-metilbenzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **377.2**).  $m/z$  (EN+) 412 (M+H)<sup>+</sup>.

Los compuestos en la **TABLA 22** se prepararon usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **14**, **101**, **375** y **376**.

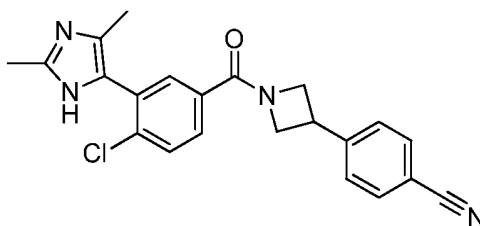
15

TABLA 22

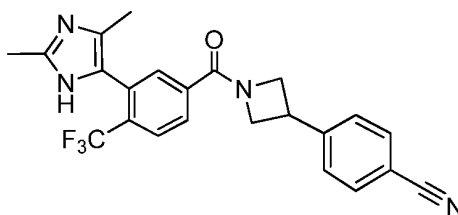
Comp.	Nombre	Estructura	$m/z$ (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
382	4-(1-(4-(azetidín-1-il)-3-(4-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		466

(continuación)

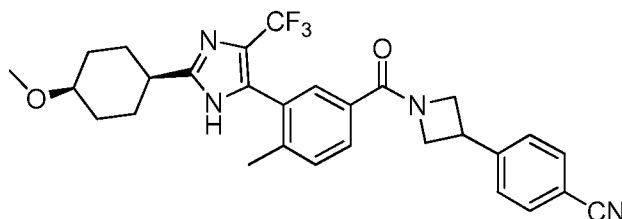
Comp.	Nombre	Estructura	m/z (EN+) (M+H) <sup>+</sup>
383	4-(1-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-(3-metilazetidín-1-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		426
384	4-(1-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-(pirrolidín-1-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		426
385	4-(1-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-(3-metoxipirrolidín-1-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo		456



5 **Compuesto 378.** 4-(1-(4-Cloro-3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación del compuesto **50**, excepto porque se usó clorhidrato de 4-(azetidín-3-il)benzonitrilo (compuesto **5.2**) en lugar de clorhidrato de 4-(piperidín-4-il)benzonitrilo (compuesto **1.2**). *m/z* (EN+) 391 (M+H)<sup>+</sup>.

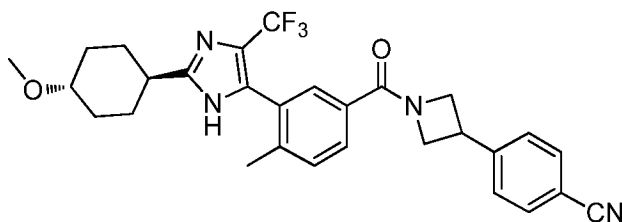


10 **Compuesto 379.** 4-(1-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzoil)azetidín-3-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **50** y **378**. *m/z* (EN+) 425 (M+H)<sup>+</sup>.



**Compuesto 380.** 4-(1-(3-(2-((cis)-4-metoxiciclohexil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidín-

**3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **202**, **287**, **300A** y **300B**.  $m/z$  (EN+) 523 (M+H)<sup>+</sup>.



- 5 **Compuesto 381. 4-(1-(3-(2-((trans)-4-metoxiciclohexil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-metilbenzoil)azetidina-3-il)benzonitrilo.** El compuesto del título se preparó usando manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los compuestos **202**, **287**, **300A** y **300B**.  $m/z$  (EN+) 523 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Los compuestos de la presente divulgación en la **TABLA 26** posterior se prepararon o pudieron prepararse usando los procedimientos anteriores, así como manipulaciones químicas convencionales y procedimientos similares a los procedimientos anteriores.

## Ejemplo 2

### Actividad del compuesto de la presente divulgación

#### Actividad antivírica

- 15 Se evaluaron las actividades antivíricas de los compuestos usando el sistema de replicón de HCV1b. El replicón se construyó usando la línea celular ET (luc-ubi-neo/ET), una línea celular de hepatoma humano Huh7 que porta un replicón de VHC con un indicador estable de luciferasa (Luc) y tres mutaciones de adaptación a cultivo celular (Pietschmann y col. (2002) J. Virol. 76:4008-4021). El ensayo de evaluación antivírica de replicón de VHC examinó los efectos de los compuestos en diez diluciones de factor tres. Se emplacaron cultivos subconfluentes de la línea celular ET en placas de 96 pocillos que se dedicaron para el análisis de la viabilidad celular (citotoxicidad) o la actividad antivírica y al día siguiente, se añadieron fármacos a los pocillos adecuados. Las células se procesaron 72 h después cuando las células seguían sin alcanzar la confluencia. Se determinaron los valores de CE<sub>50</sub> (concentraciones que inhiben al replicón de ARN de VHC en un 50 %), CC<sub>50</sub> (concentración que reduce la viabilidad celular en un 50 %) e IS (índice de selectividad: CC<sub>50</sub>/CE<sub>50</sub>). Los niveles de replicón de ARN de VHC se evaluaron usando el sistema de ensayo de luciferasa Bright-Glo™ (Promega) para medir la actividad de Luc procedente del replicón. Se usó el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo™ (Promega) para estimar la viabilidad celular. La inhibición de VHC para compuestos seleccionados se desvela en la **TABLA 26**. Ninguno de los compuestos en la **TABLA 26** provocó una citotoxicidad material a las máximas concentraciones ensayadas.

#### Inhibición de FASN mediante compuestos de la presente divulgación

- 30 **Determinación de la actividad bioquímica de FASN:** Se aisló la enzima FASN de células SKBr3. SKBr3 es una línea celular de cáncer de mama humano con altos niveles de expresión de FASN. Se estima que FASN supone aproximadamente un 25 % de las proteínas citosólicas en esta línea celular. Se homogeneizaron células SKBr3 en un homogeneizador dounce y después se centrifugaron durante 15 minutos a 4 °C para retirar el material en partículas. Después, se analizó el contenido de proteínas en el sobrenadante, se diluyó hasta la concentración adecuada y se usó para medir la actividad de FASN. La presencia de FASN se confirmó mediante análisis de transferencia de Western. Se describe un procedimiento similar de aislamiento de FASN a partir de células SKBr3 en Teresa, P. y col. (Clin. Cancer Res. 2009; 15(24), 7608-7615).

40 Se determinó la actividad de FASN del extracto de células SKBr3 midiendo la oxidación de NADPH o la cantidad de coenzima A (CoA) que contiene tiol liberada durante la reacción de la sintasa de ácidos grasos. El colorante CPM (7-dietilamino-3-(4'-maleimidil-fenil)-4-metilcumarina) contiene un grupo reactivo con tiol que aumenta su emisión de fluorescencia cuando reacciona con el grupo sulfhidrilo de la CoA. Se determinaron las actividades bioquímicas mostradas en la **TABLA 26** usando la medición de fluorescencia de liberación de CoA mediante un procedimiento descrito en Chung C.C. y col. (Assay and Drug Development Technologies, 2008, 6(3), 361-374).

#### Los inhibidores de FASN son eficaces en oncología

- 45 **Procedimientos experimentales**

**Ensayo de viabilidad celular:** Para el tratamiento farmacológico, se sembraron células PANC-1 en placas de 96 pocillos a una concentración de 1,0 x 10<sup>3</sup> por pocillo en medio (MEM avanzado que contiene un 1 % o un 10 % de FBS). Se prepararon diluciones seriadas de factor 3 de los compuestos **160**, **161**, **242** o **164** en DMSO y se diluyeron

adicionalmente a 1:10 en MEM avanzado para su adición a la solución de ensayo. 24 horas después de la siembra de las células, se añadió compuesto diluido en MEM avanzado para formar un volumen de reacción final de 100  $\mu$ l por pocillo. Las concentraciones finales de fármaco en los pocillos de ensayo fueron de 10.000, 3.300, 1.100, 370, 123, 41, 14, 5 y 0 nmol/l. Los ensayos se realizaron por triplicado a cada concentración de fármaco 10 días después de la adición del compuesto. Se midió el número de células viables usando el ensayo Cell Titer-Glo (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se determinó la luminosidad por pocillo y se analizó la intensidad de la señal frente a la concentración de fármaco. Para cada inhibidor de FASN, se determinó la concentración de fármaco que dio como resultado una inhibición del 50 % de la señal máxima y este valor se comunicó como la  $CI_{50}$ .

**Estudio de eficacia de la inhibición del crecimiento de xenoinjertos de tumores:** Para el desarrollo de xenoinjertos de tumores y el tratamiento farmacológico, se inoculó a ratones BALB/c-nude hembra de 8-9 semanas de edad por vía subcutánea en el flanco derecho con células tumorales PANC-1 ( $5 \times 10^6$ ) en 0,1 ml de PBS. El día de inoculación de tumores se indica como día 0. El tratamiento farmacológico se inició cuando el tamaño tumoral medio alcanzó 149  $mm^3$  (día 15). La administración de fármaco a ratones portadores de tumores ( $n=10$  por grupo) siguió el régimen a continuación: compuesto **161**: 30 o 60 mg/kg una vez al día (Qd); compuesto **242**: 30 o 60 mg/kg una vez al día (Qd); C75 (ácido trans-4-metilen-2-octil-5-oxotetrahidrofuran-3-carboxílico): 30 mg/kg una vez cada 5 días (Q5d); gemcitabina 40 mg/kg una vez cada 3 días (Q3d). Se redujo la dosis administrada de C75 a 20 mg/kg una vez cada 5 días después de la primera dosis, debido a la pérdida de peso y la toxicidad inducida por el fármaco. Se asignó a los ratones a grupos de tratamiento usando un diseño de bloques aleatorizado basándose en sus volúmenes tumorales. Esto garantizó que todos los grupos fuesen compatibles al inicio del tratamiento. Los tamaños tumorales se midieron dos veces a la semana en dos dimensiones usando un calibre y se expresaron los volúmenes en  $mm^3$  usando la fórmula:  $V = 0,5 \times a \times b^2$ , en la que a y b fueron los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. El estudio se terminó 6 horas después de la 18.<sup>a</sup> dosis Qd en el día 32 después de la inoculación de tumores. La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calculó como el porcentaje de crecimiento tumoral, en relación con el tamaño del tumor al inicio del tratamiento, en los grupos tratados con fármaco comparados con los grupos tratados con vehículo. Se usó la prueba de la U de Mann-Whitney para determinar la significación estadística del tamaño tumoral medio entre los grupos tratados con fármaco y con vehículo.

## Resultados

**La inhibición de FASN inhibe el crecimiento tumoral e induce muerte celular:** Para evaluar los efectos de la inhibición de FASN en la supervivencia de células tumorales, se trató a una línea celular de tumor pancreático (PANC-1) con múltiples inhibidores de FASN y se determinaron los valores de  $CI_{50}$  a partir de un ensayo de viabilidad celular de respuesta a la dosis de 9 puntos. Se determinaron los valores de  $CI_{50}$  de supervivencia celular 10 días después de la adición de compuestos inhibidores de FASN a las células tumorales (**TABLA 23**). Los valores de  $CI_{50}$  de supervivencia celular de FASN concordaron con los valores bioquímicos de FASN y de  $CI_{50}$  basados en células determinados previamente en ensayos de síntesis de palmitato y de replicón de VHC. El alineamiento de los valores de  $CI_{50}$  en ensayos fenotípicos (supervivencia celular) y mecanísticos (síntesis de palmitato) demuestra que la muerte de células tumorales inducida por el tratamiento con inhibidor de FASN es un resultado directo de la inhibición de FASN.

**TABLA 23. Valores de  $IC_{50}$  del ensayo celular *in vitro* de inhibidor de FASN**

Tratamiento	Supervivencia PANC-1 (nM)	VHC HeLa (nM)	Palmitato HeLa (nM)	FASN Bioquim. (nM)
Compuesto <b>160</b>	16 <sup>a</sup>	7	24	17
Compuesto <b>161</b>	112 <sup>a</sup>	34	51	32
Compuesto <b>242</b>	42 <sup>b</sup>	77	74	42
Compuesto <b>164</b>	1,2 <sup>b</sup>	2	27	19

a -Medio celular MEM avanzado con FBS al 10 %

b -Medio celular MEM avanzado con FBS al 1 %

**La inhibición de FASN inhibe el crecimiento tumoral de xenoinjertos *in vivo*:** Para evaluar los efectos de la inhibición de FASN en el crecimiento de tumores *in vivo*, Se inocularon por vía subcutánea xenoinjertos de tumores PANC-1 en ratones BALB/c-nude. Cuando los xenoinjertos de tumores crecieron hasta una media de 149  $mm^3$  (día 15 después de la inoculación de células tumorales), el tratamiento farmacológico se inició con inhibidores de FASN reversibles de 3-V Biosciences (compuesto **161** o **242**) o compuestos de control (C75 o gemcitabina) para determinar la actividad de inhibición del crecimiento tumoral de los diferentes compuestos en el modelo de xenoinjerto de tumores PANC-1. Los grupos de tratamiento farmacológico consistieron en 10 ratones portadores de tumores por grupo. Los inhibidores de FASN, los compuestos **161** y **242** demostraron en ambos casos actividad inhibitoria del crecimiento tumoral de una manera de respuesta a la dosis. El compuesto **161** administrado a 60 mg/kg una vez al día durante 18 días dio como resultado un 52 % de inhibición del crecimiento tumoral, en comparación con los ratones tratados con vehículo y el compuesto **242** administrado a 100 mg/kg una vez al día durante 18 días dio como resultado un 57 % de inhibición del crecimiento tumoral, en comparación con los ratones tratados con vehículo (**TABLAS 24 y 25**). Las dosis de 30 mg/kg una vez al día de los compuestos **161** y **242** dieron como resultado una inhibición del crecimiento tumoral del 31 % y del 19 %, respectivamente. C75, el compuesto de control inhibidor de FASN irreversible se administró inicialmente a 30 mg/kg una vez cada 5 días; sin embargo, la toxicidad de este compuesto requirió un ajuste de la

5 dosis a 20 mg/kg una vez cada 5 días. El grupo de tratamiento con C75 después de 18 días (3 dosis) mostró una inhibición del crecimiento tumoral del 65 %. Seis de los diez ratones en el grupo de tratamiento con C75 murieron a causa de toxicidad relacionada con C75 durante el estudio de 18 días. Los ratones portadores de tumores PANC-1 tratados con gemcitabina (40 mg/kg una vez cada 3 días) mostraron un 96 por ciento de inhibición del crecimiento tumoral. La inhibición del crecimiento tumoral inducida por los compuestos **161** y **242**, C75 y gemcitabina fue estadísticamente significativa en comparación con los ratones tratados con vehículo. Los resultados de este estudio demuestran que los inhibidores reversibles de FASN descubiertos en 3-V Biosciences se toleran bien en ratones portadores de xenoinjertos de tumores PANC-1 y que la administración una vez al día de los inhibidores como agente terapéutico único contra el cáncer se asocia con una inhibición del crecimiento tumoral estadísticamente significativa en comparación con los ratones tratados con vehículo. Se están realizando estudios adicionales para investigar los niveles de dosis, las pautas y en combinación con quimioterapias de referencia.

### Volúmenes tumorales

En la **TABLA 24** se muestran los tamaños tumorales de cada grupo de tratamiento en diferentes puntos de tiempo.

**TABLA 24. Tamaños tumorales medios en los diferentes grupos de tratamiento**

Tratamiento	Volumen tumoral (mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>					
	15	19	22	26	29	32
Compuesto <b>161</b> (30 mg/kg)	150± 13	159±10	211 ± 17	297±31	379±53	479±69
Compuesto <b>161</b> (60 mg/kg)	150± 13	178±23	213±32	207±33	261±51	413±83
Compuesto <b>242</b> (30 mg/kg)	149±12	219±24	240±18	304±21	394±24	543±38
Compuesto <b>242</b> (100 mg/kg)	149±13	157±15	187±22	247±29	300±39	378±59
C75 (30/20 mg/kg)	150± 15	164±22	156±26	213±43	367±77	403±83
Gemcitabina (40 mg/kg)	149± 12	144±16	152± 14	177±20	172±21	165±27
Vehículo 1 (CMC al 0,5 %)	148± 11	200±23	242±32	423±57	491 ±57	638±108
Vehículo 2 (20 % de DMSO, 80 % de PBS)	146± 11	212 ± 11	277±18	409±18	474±24	614±29

Nota: a. Media ± EEM.

### Inhibición del crecimiento tumoral

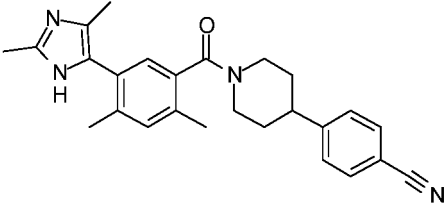
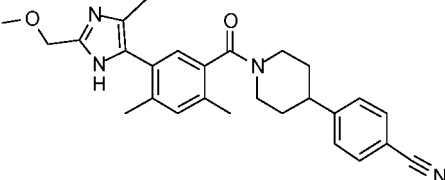
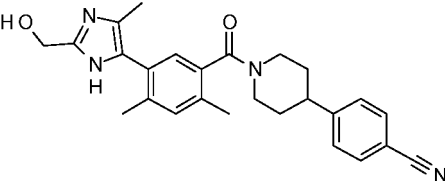
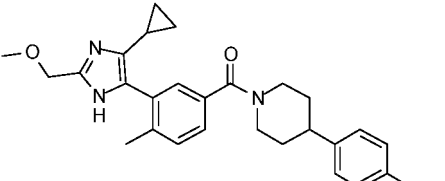
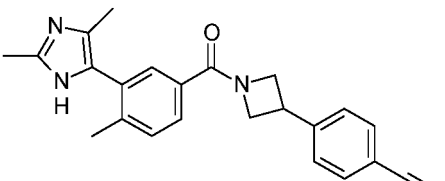
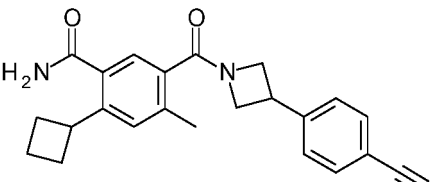
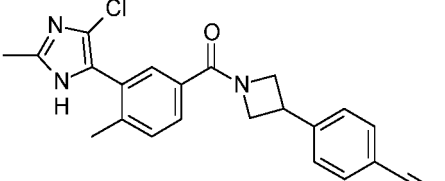
En la **TABLA 25** se resume la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) y el análisis estadístico de cada grupo de tratamiento a la finalización del estudio (día 32).

**TABLA 25. Actividad antitumoral de los compuestos 161 y 242 como agente individual en el tratamiento del modelo de xenoinjerto de cáncer pancreático humano PANC-1 subcutáneo**

Tratamiento	TGI frente a Vehículo 1 (%)	Valor de P frente a Vehículo 1	TGI frente a Vehículo 2 (%)	Valor de P frente a Vehículo 2
Compuesto <b>161</b> (30 mg/kg)	31	0,310	29	0,052
Compuesto <b>161</b> (60 mg/kg)	52	0,188	51	0,014
Compuesto <b>242</b> (30 mg/kg)	19	0,950	16	0,244
Compuesto <b>242</b> (100 mg/kg)	57	0,043	56	0,002
C75 (30/20 mg/kg)	65	0,024	64	0,002
Gemcitabina (40 mg/kg)	96	<0,001	96	<0,001
Vehículo 1 (CMC al 0,5 %)	--	--	--	1,000
Vehículo 2 (20 % de DMSO, 80 % de PBS)	--	1,000	--	--

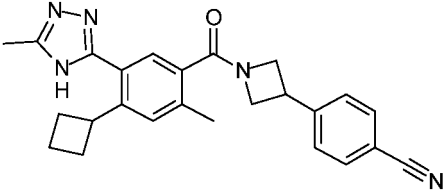
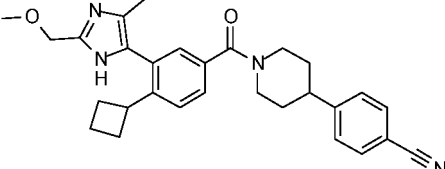
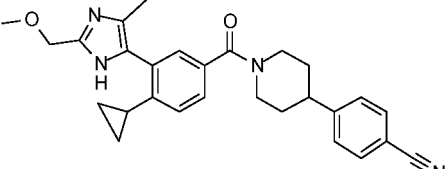
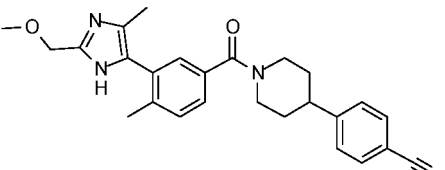
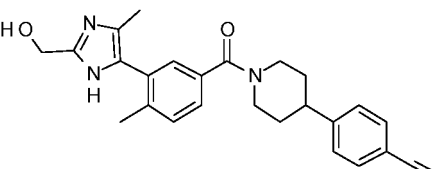
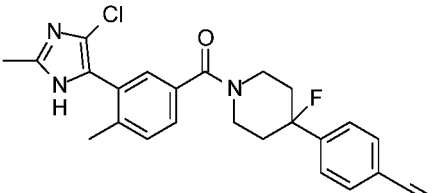
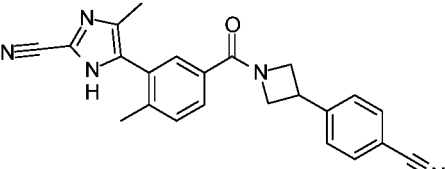
20

TABLA 26. Compuestos de la presente divulgación y compuestos de referencia.

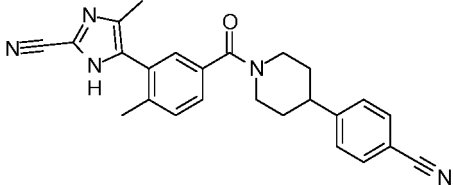
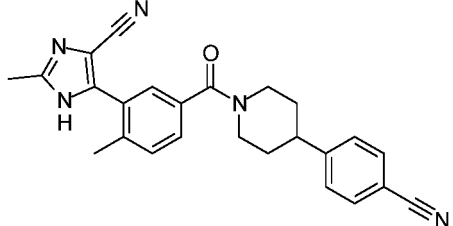
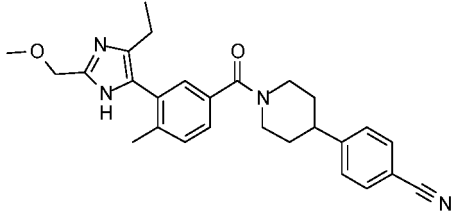
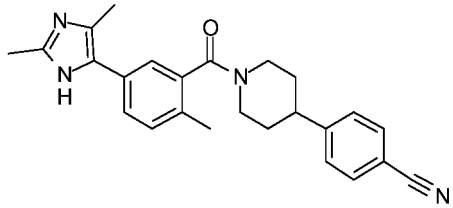
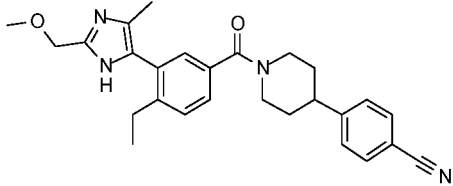
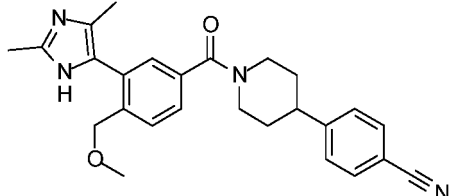
Estructura	Comp.	CI <sub>50</sub> de Hu FASN (mM)	CE <sub>50</sub> de HCV GT1b (mM)
	1	0,024	0,027
	2	0,041	0,037
	3	0,032	0,068
	4	0,053	0,081
	5	0,010	0,009
	Ref. 6	0,105	0,086
	7	0,006	0,003



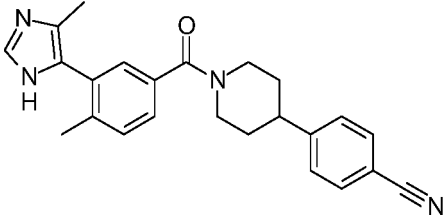
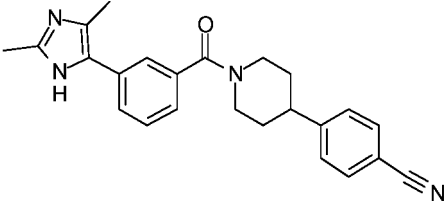
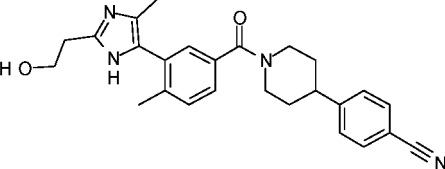
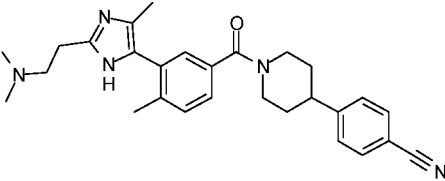
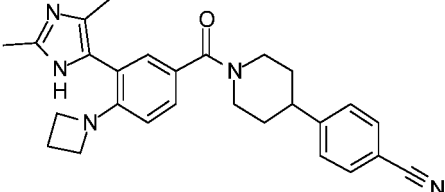
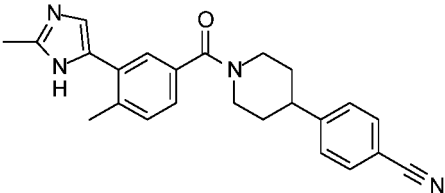
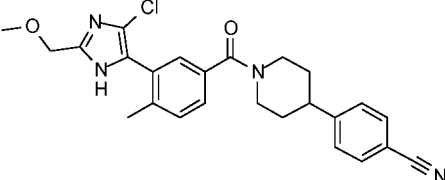
(continuación)

Estructura	Comp.	CI <sub>50</sub> de Hu FASN (mM)	CE <sub>50</sub> de HCV GT1b (mM)
	8	0,040	0,050
	9	0,025	0,030
	10	0,027	0,030
	11	0,036	0,044
	12	0,036	0,160
	13	0,006	0,005
	14	0,027	0,031

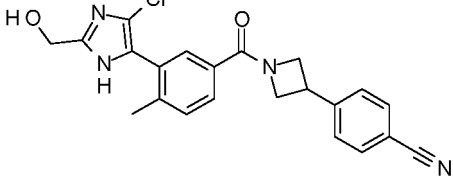
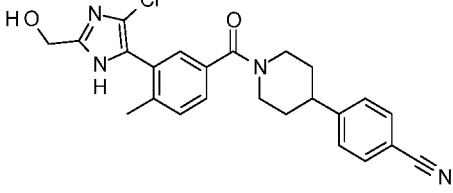
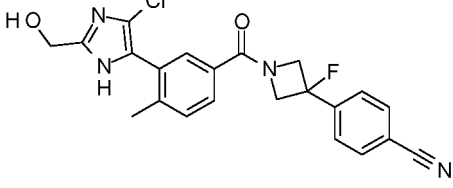
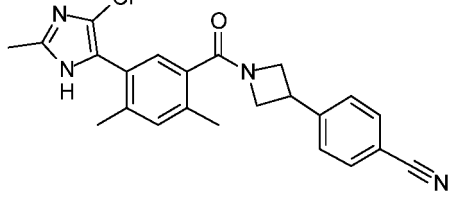
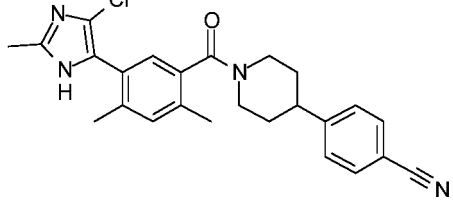
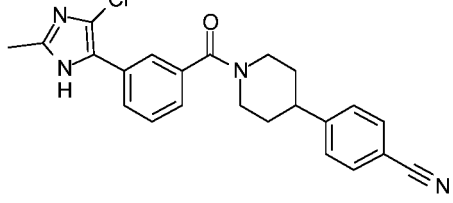
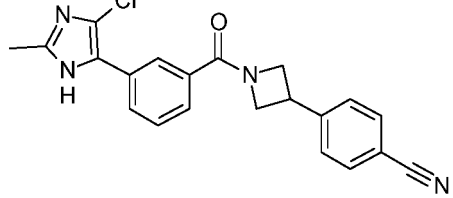
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	15	0,026	0,022
	16	0,018	0,013
	17	0,045	0,081
	18	0,540	
	19	0,030	0,042
	20	0,165	0,130

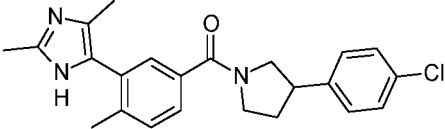
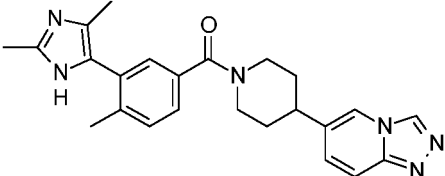
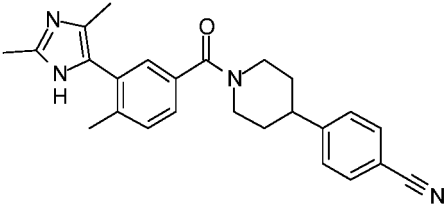
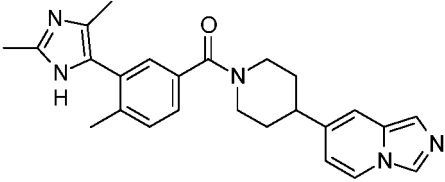
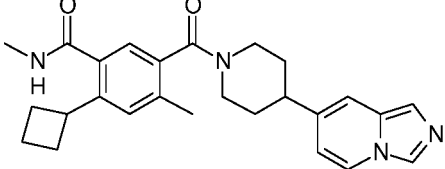
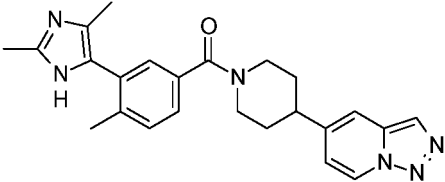
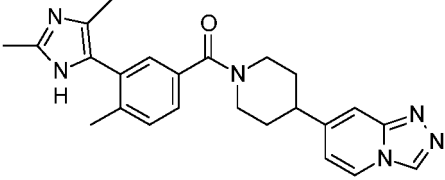
(continuación)

Estructura	Comp.	CI <sub>50</sub> de Hu FASN (mM)	CE <sub>50</sub> de HCV GT1b (mM)
	21	0,207	0,390
	22	1,690	2,220
	23	0,029	0,093
	24	0,041	0,097
	25		0,019
	26	0,245	
	27	0,009	0,005

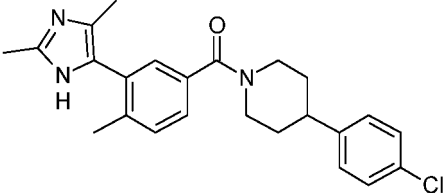
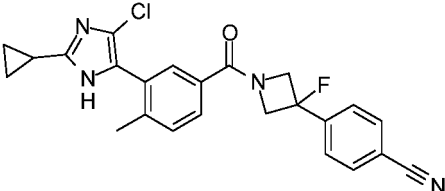
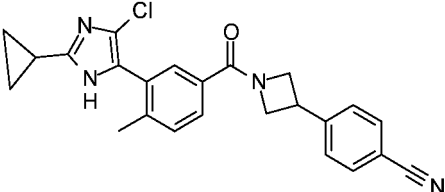
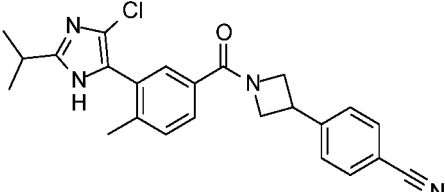
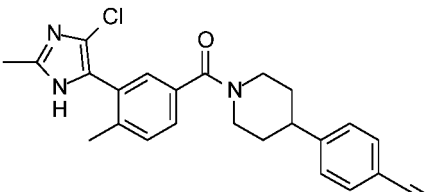
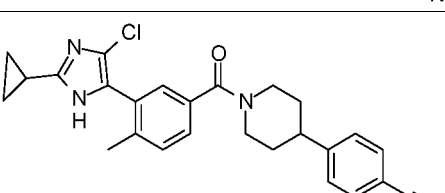
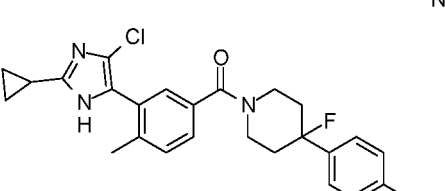
(continuación)

Estructura	Comp.	CI <sub>50</sub> de Hu FASN (mM)	CE <sub>50</sub> de HCV GT1b (mM)
	28	0,048	0,011
	29	0,024	0,009
	30	0,016	0,013
	31	0,011	0,003
	32	0,012	0,003
	33	0,080	
	34	0,048	

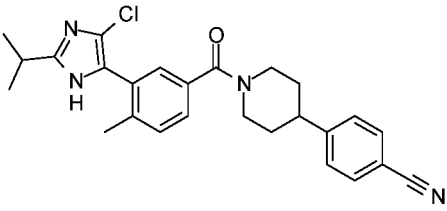
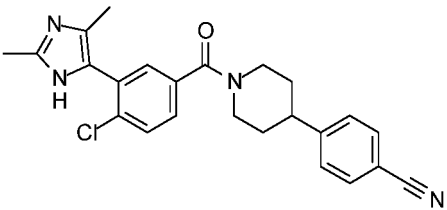
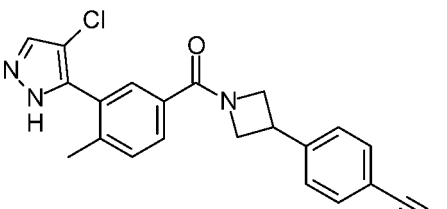
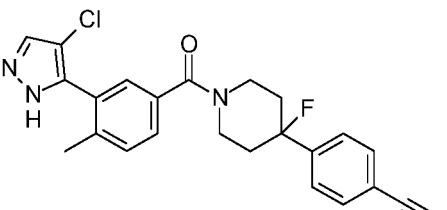
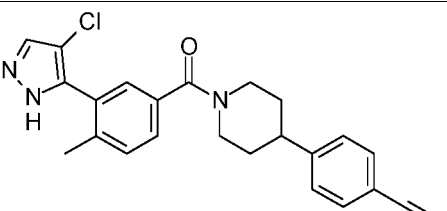
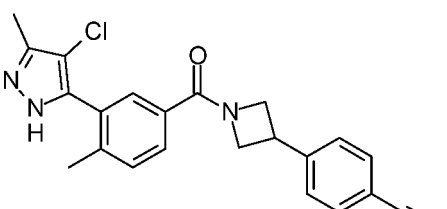
(continuación)

Estructura	Comp.	CI <sub>50</sub> de Hu FASN (mM)	CE <sub>50</sub> de HCV GT1b (mM)
	35	2,870	2,780
	36	9,190	
	37	0,032	0,032
	38	0,104	0,640
	Ref. 39	0,420	0,980
	40	0,620	1,700
	41	50,000	

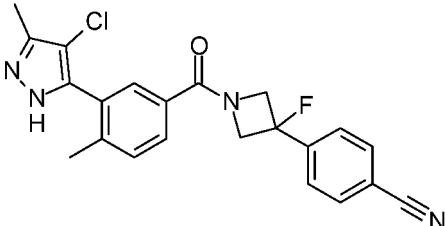
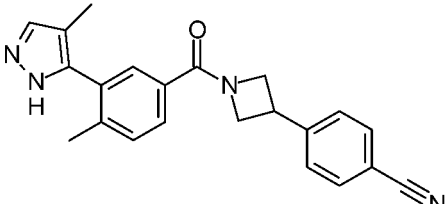
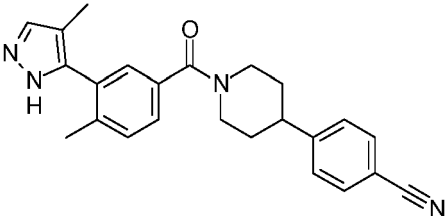
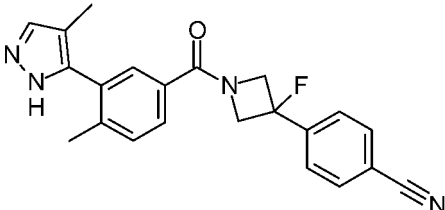
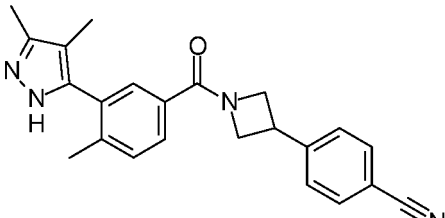
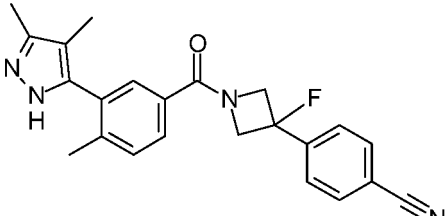
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	42	0,032	0,115
	43	0,012	0,004
	44	0,007	0,003
	45	0,009	0,002
	46	0,005	0,004
	47	0,007	0,003
	48	0,009	0,004

(continuación)

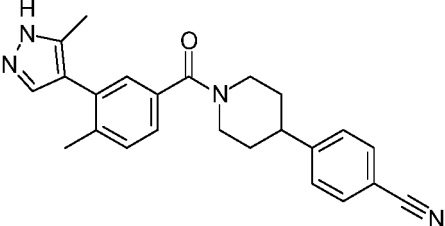
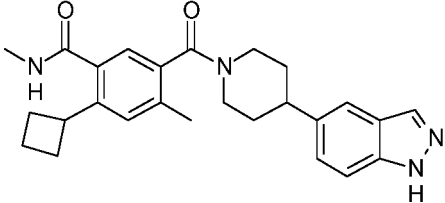
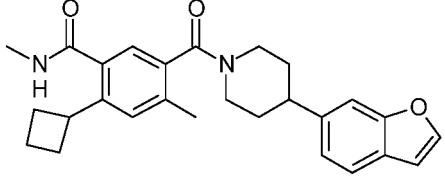
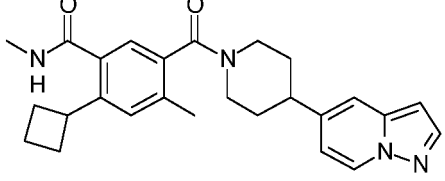
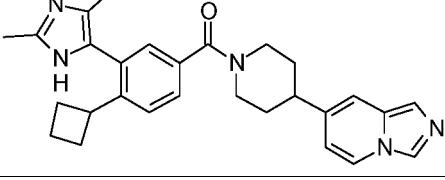
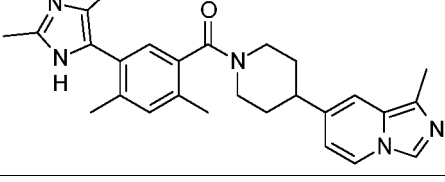
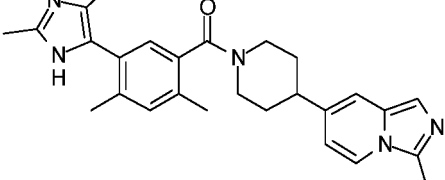
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	49	0,009	0,003
	50	0,145	0,250
	51	0,019	0,051
	52	0,046	0,280
	53	0,033	0,100
	54	0,020	0,033

(continuación)

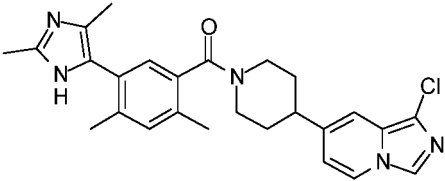
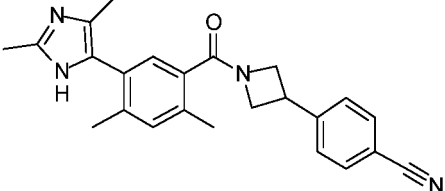
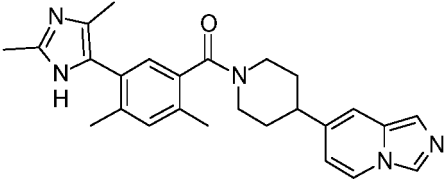
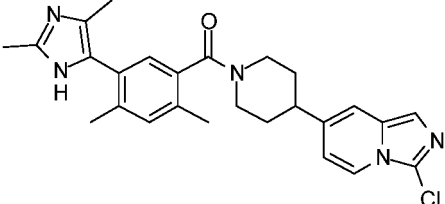
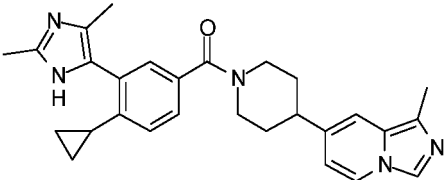
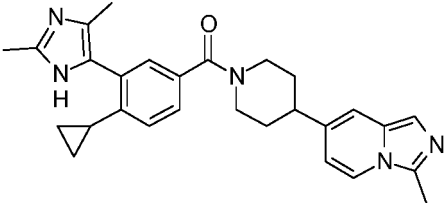
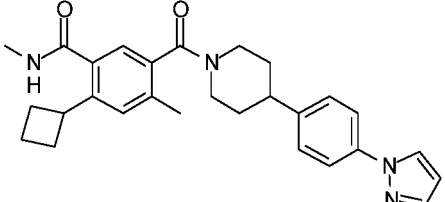
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	55	0,086	0,320
	56	0,021	0,032
	57	0,097	
	58	0,102	0,310
	59	0,033	0,063
	60	0,110	0,360



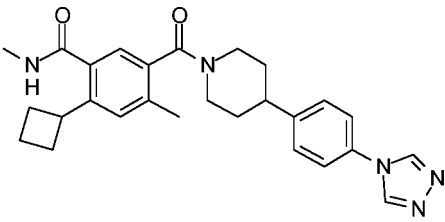
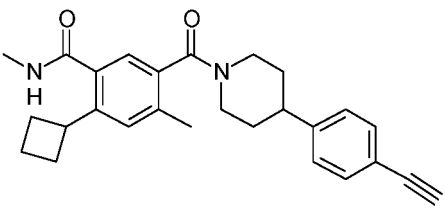
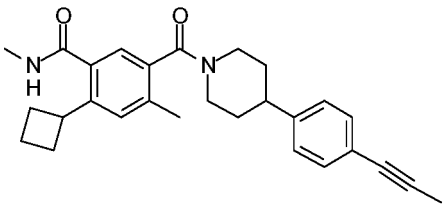
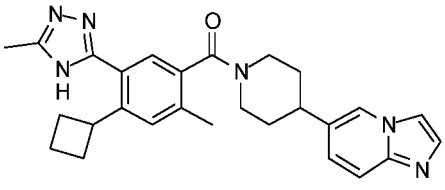
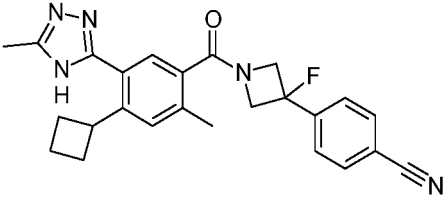
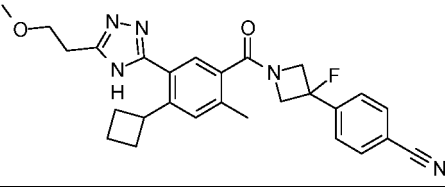
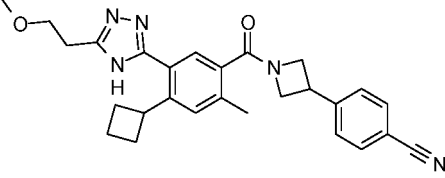
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	Ref. 61	0,310	
	Ref. 62	0,650	0,760
	Ref. 63	1,180	6,170
	Ref. 64	1,550	1,940
	65	0,050	0,096
	66	2,370	15,000
	67	2,490	

(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	68	0,150	0,240
	69	0,018	0,016
	70	0,205	0,680
	71	0,300	0,710
	72	0,420	2,220
	73	1,000	2,570
	Ref. 74	0,460	0,730

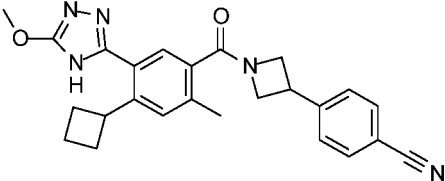
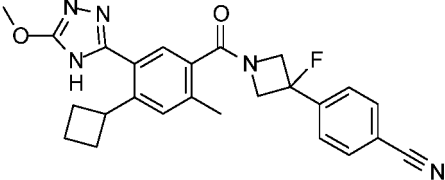
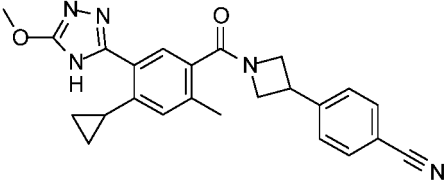
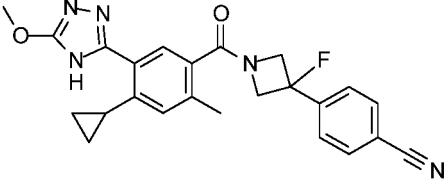
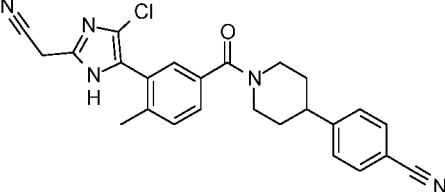
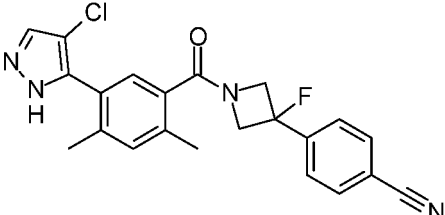
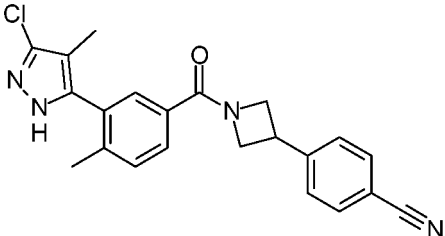
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	Ref. 75	0,073	0,111
	Ref. 76	0,069	0,245
	Ref. 77	0,125	0,170
	78	3,670	5,420
	79	0,059	0,150
	80	0,057	0,295
	81	0,054	0,200

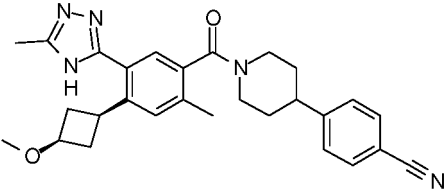
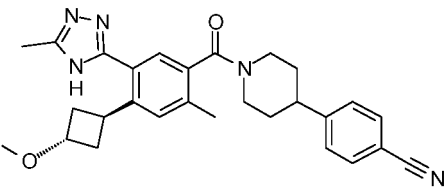
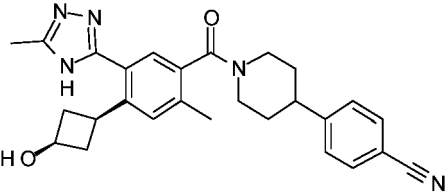
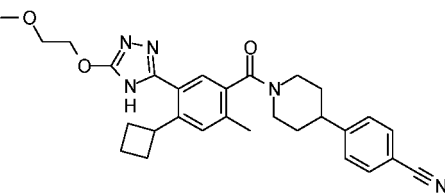
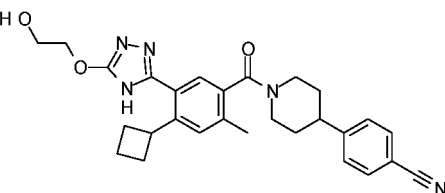
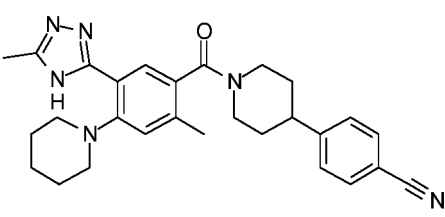
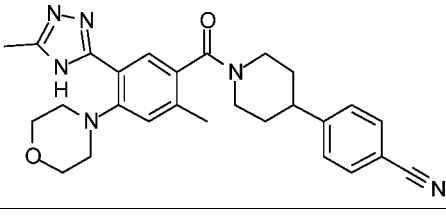
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	82	0,020	0,036
	83	0,062	0,089
	84	0,112	0,540
	85	0,057	
	86	0,086	0,850
	87	0,040	0,029
	88	0,021	0,009

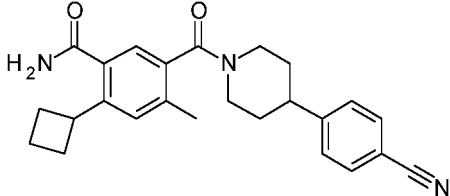
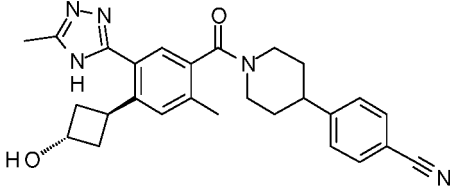
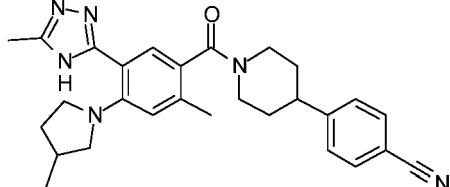
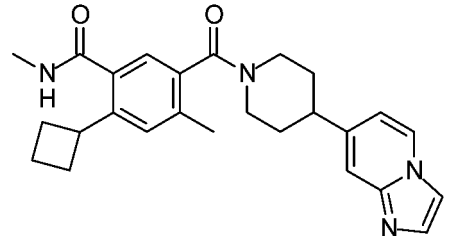
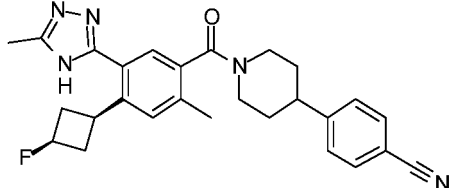
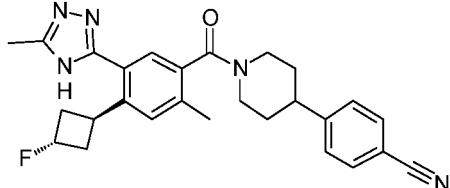
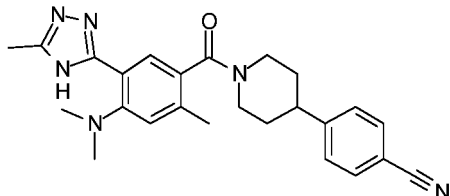
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	89	0,049	0,087
	90	0,071	0,165
	91	0,140	0,140
	92	0,140	0,230
	93	0,034	
	94	0,029	0,630
	95	0,030	0,008

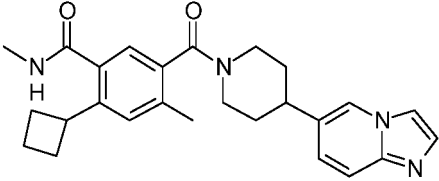
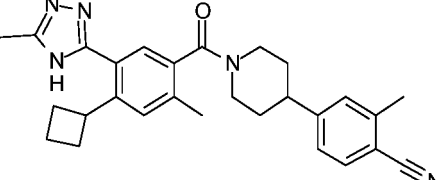
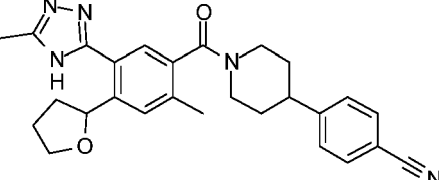
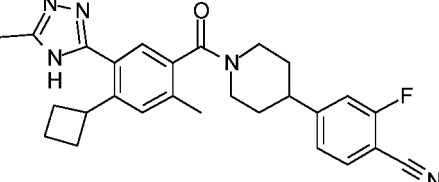
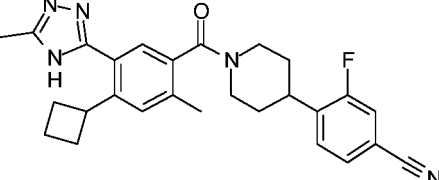
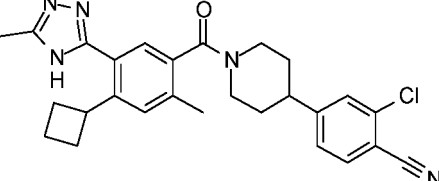
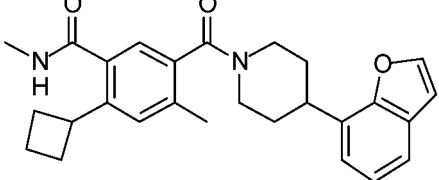
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	96	0,270	
	97	0,190	
	98	0,240	0,960
	99	0,045	
	100	0,055	0,070
	101	0,530	
	102	0,890	

(continuación)

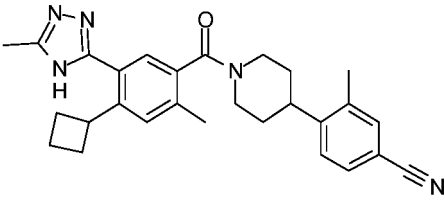
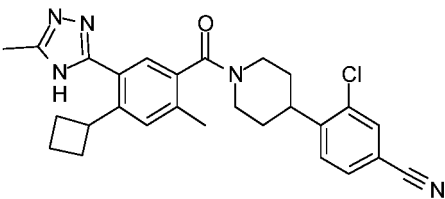
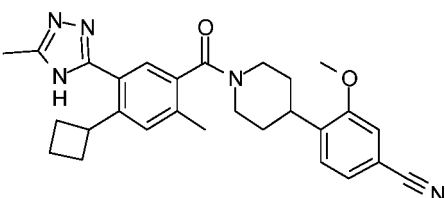
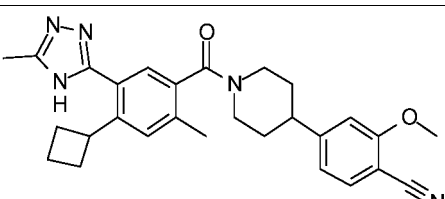
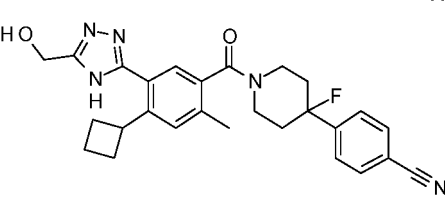
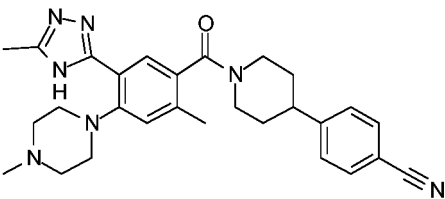
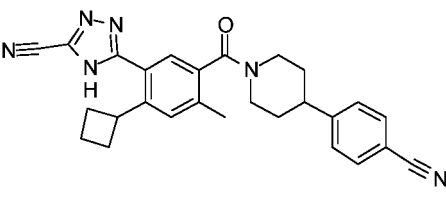
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	Ref. 103	0,135	
	104	0,070	0,270
	105	0,070	0,030
	Ref. 106	50,000	20,000
	107	5,580	20,000
	108	2,250	15,000
	109	0,280	0,350

(continuación)

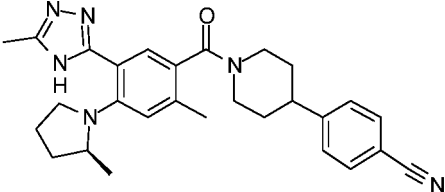
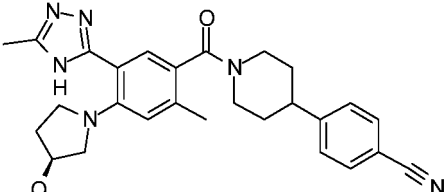
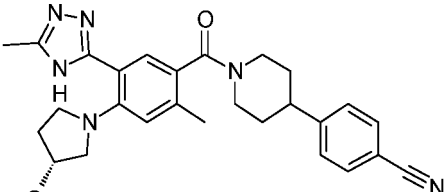
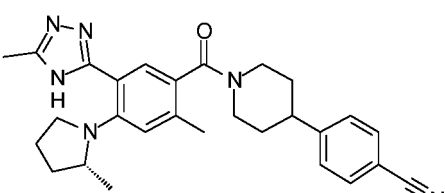
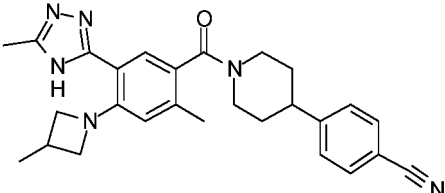
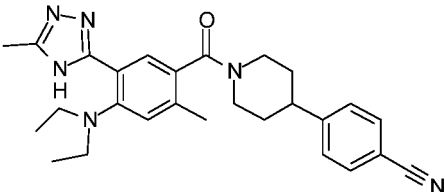
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	Ref. 110	11,020	20,000
	111	0,230	1,980
	112	0,840	1,490
	113	0,145	0,270
	114	0,200	0,450
	115	0,320	1,210
	Ref. 116	50,000	20,000



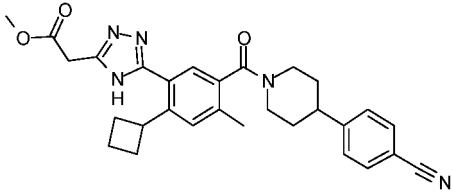
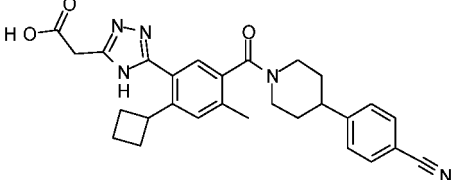
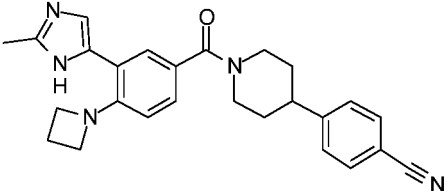
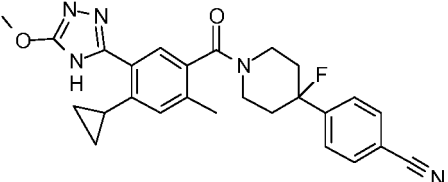
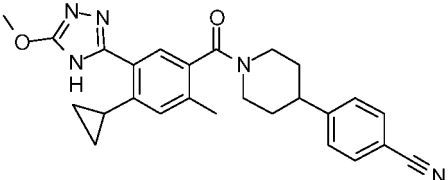
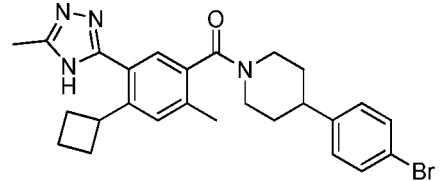
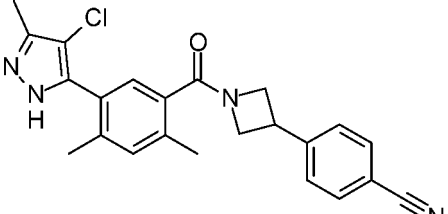
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	117	0,980	3,330
	118	0,680	3,180
	119	4,480	10,000
	120	1,300	10,000
	121	0,030	0,240
	122	3,440	
	123	3,710	

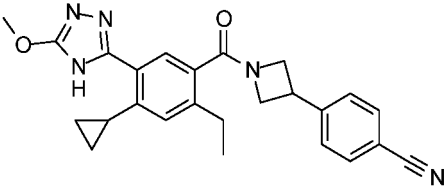
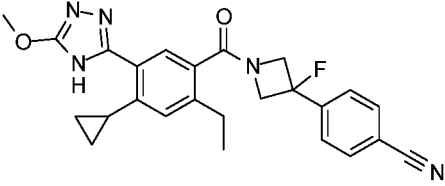
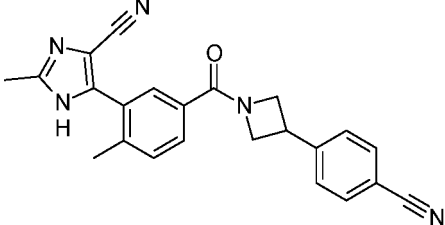
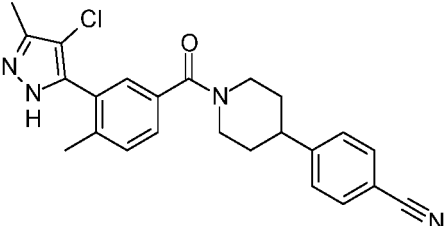
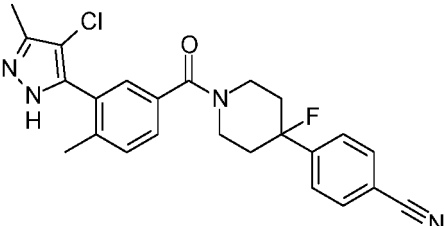
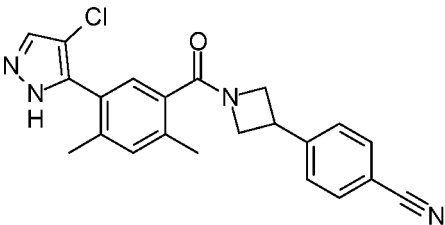
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	124	0,140	0,230
	125	0,110	0,110
	126	1,130	
	127	3,270	
	128	0,098	0,120
	129	1,210	2,150

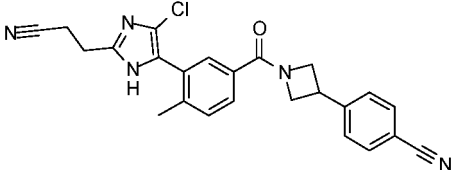
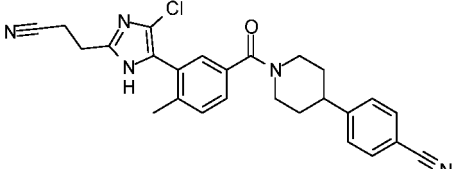
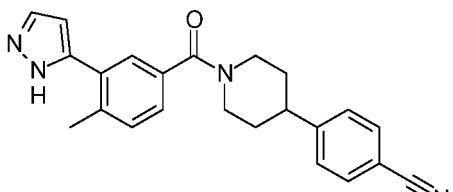
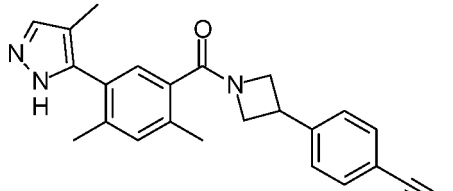
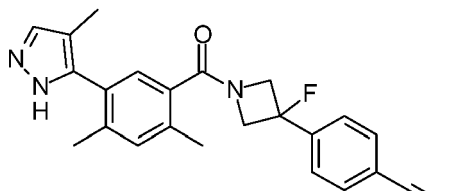
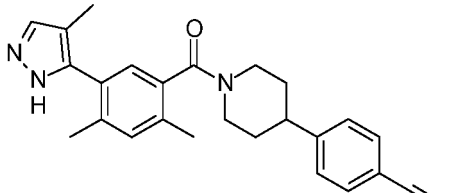
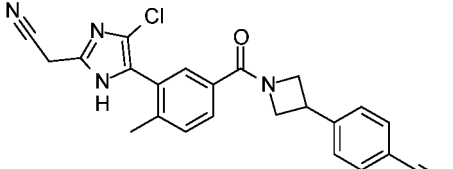
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	130	0,082	3,200
	131	0,185	2,200
	132	0,210	0,340
	133	0,065	0,080
	134	0,099	0,230
	135		
	136	0,026	0,052

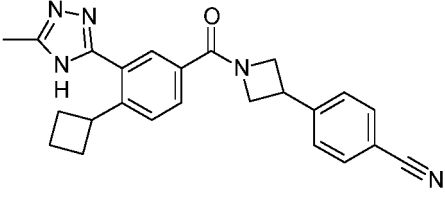
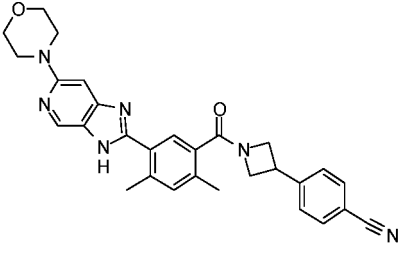
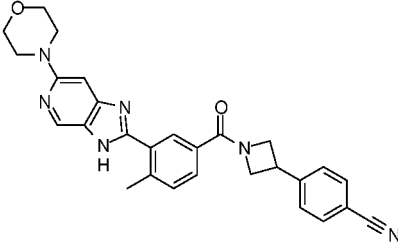
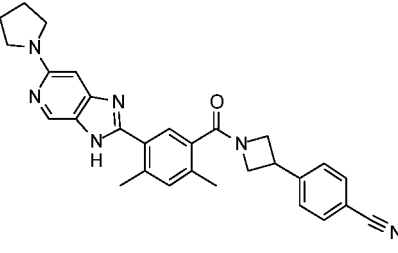
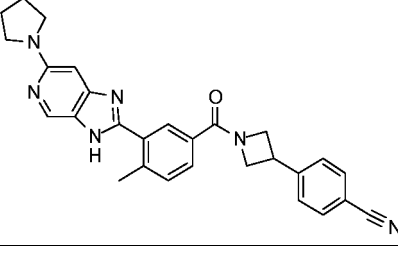
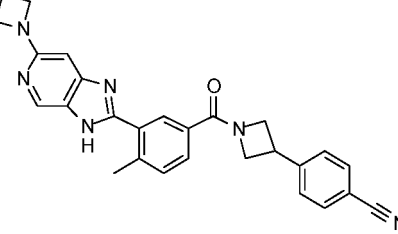
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	137	0,105	0,230
	138	0,120	0,250
	139	0,017	0,014
	140	0,080	0,240
	141	0,099	0,280
	142	0,024	0,018

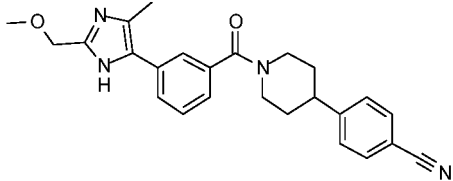
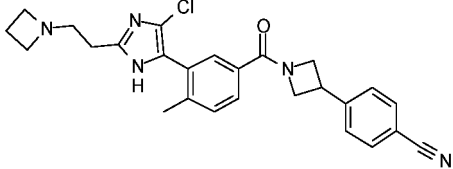
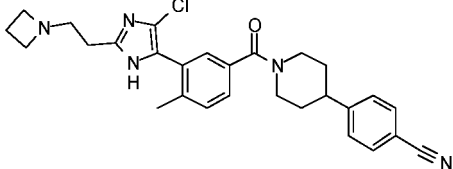
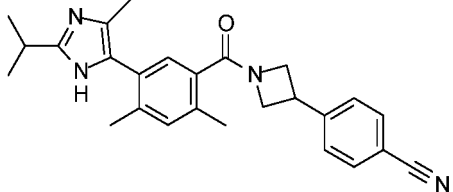
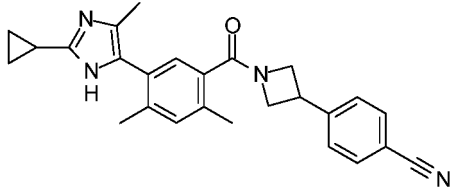
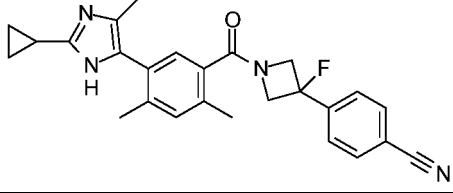
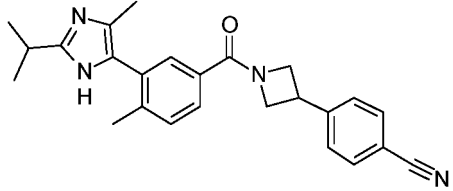
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	143	0,018	0,002
	144	0,020	0,003
	145	2,170	20,000
	146	0,062	0,017
	147	0,120	
	148	0,084	
	149	0,021	

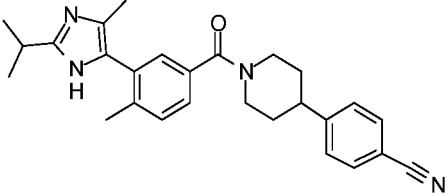
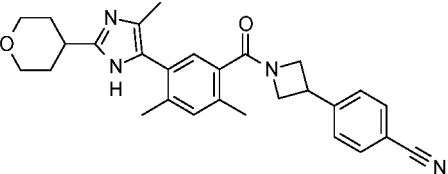
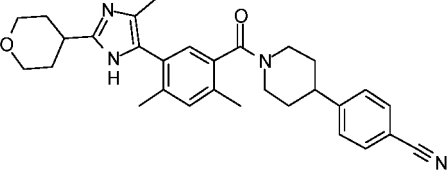
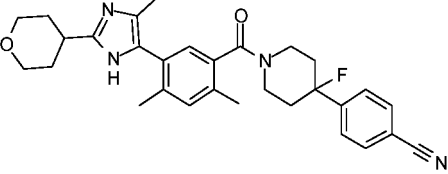
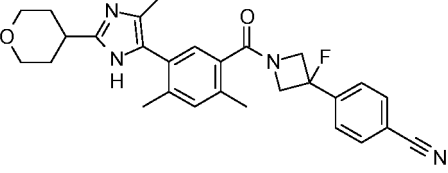
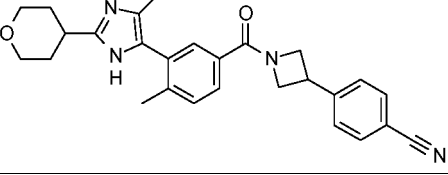
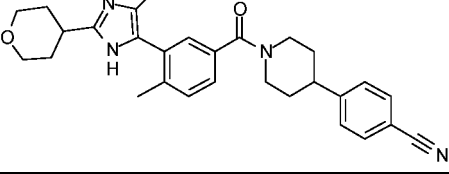
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	150	0,097	
	151	0,057	0,026
	152	0,290	0,380
	153	0,036	0,032
	154	0,094	0,380
	155	0,590	

(continuación)

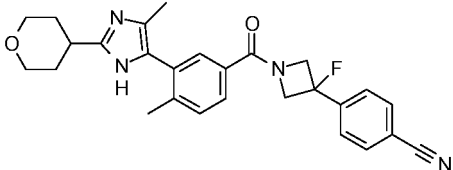
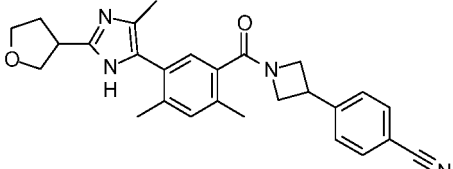
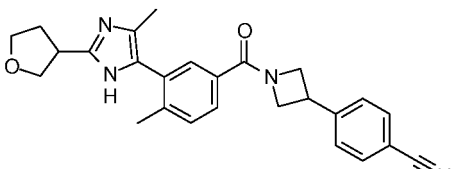
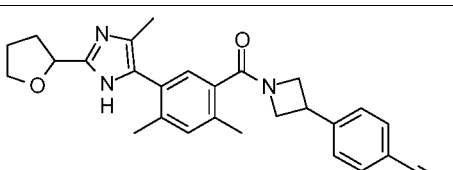
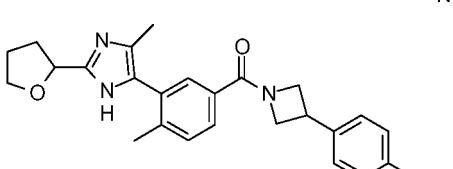
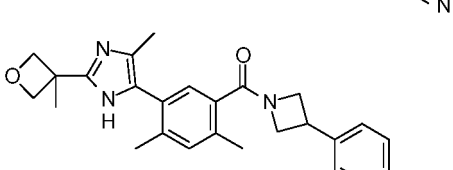
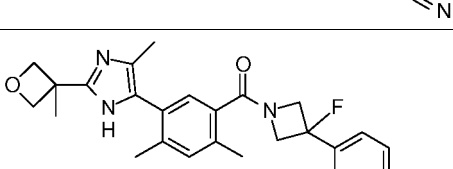
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	156	1,495	
	157	0,210	0,056
	158		0,028
	159	0,021	0,016
	160	0,017	0,007
	161	0,026	0,034
	162	0,019	0,006

(continuación)

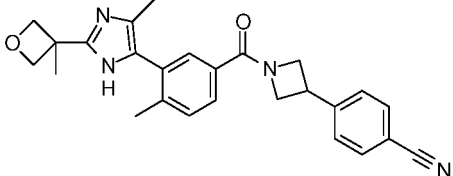
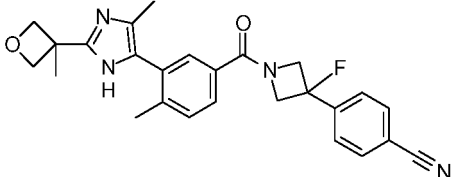
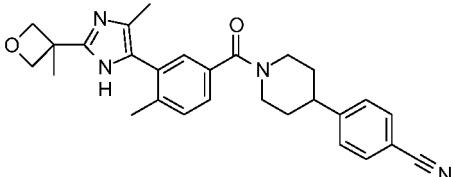
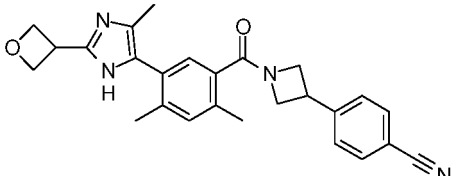
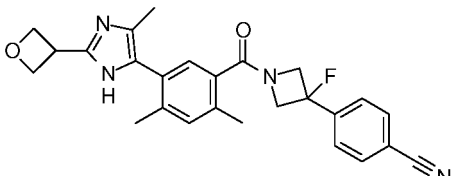
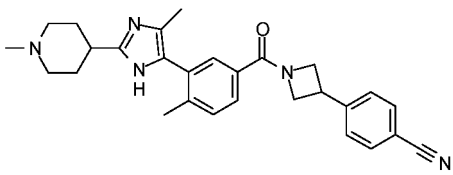
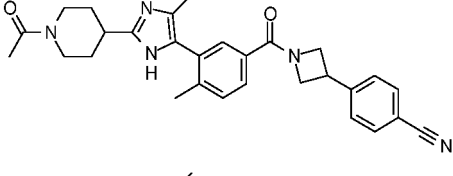
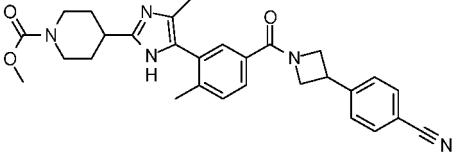
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	163	0,037	0,027
	164	0,019	0,002
	165	0,038	0,018
	166	0,040	0,016
	167	0,061	0,025
	168	0,011	0,002
	169	0,035	0,010



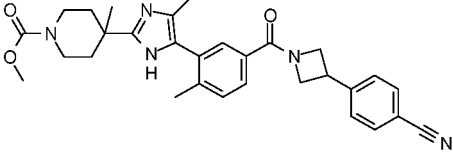
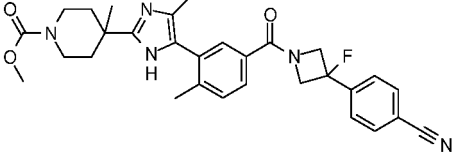
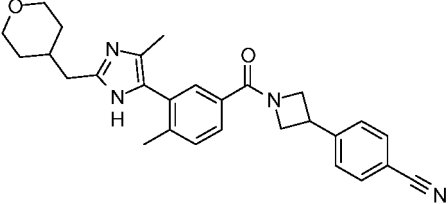
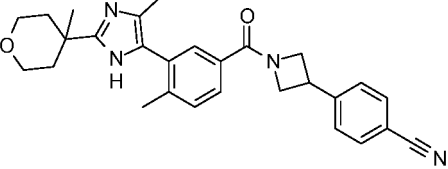
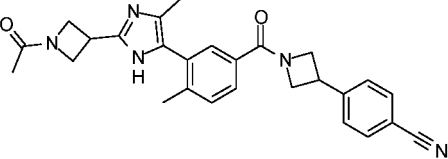
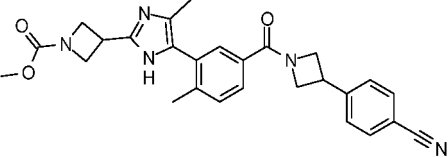
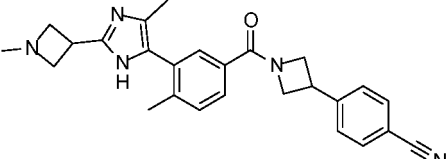
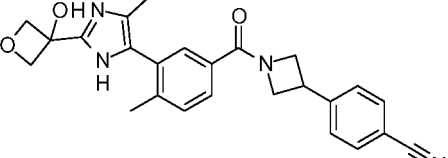
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	170	0,040	
	171	0,021	0,005
	172	0,011	0,001
	173	0,035	0,018
	174	0,037	0,011
	175	0,020	0,006
	176	0,024	0,016

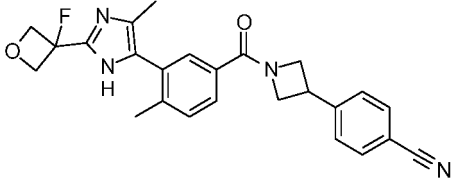
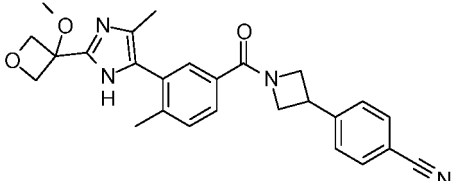
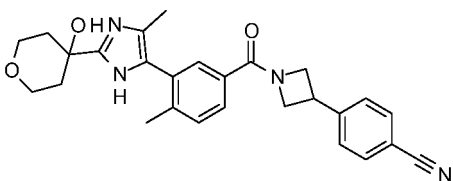
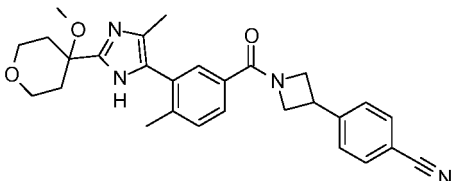
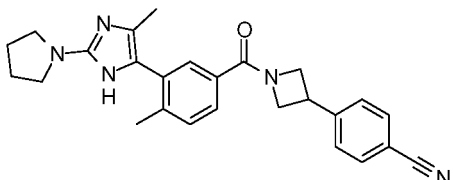
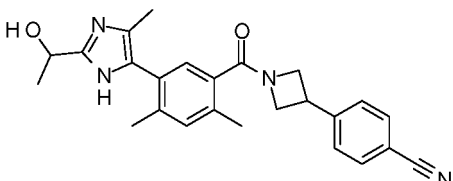
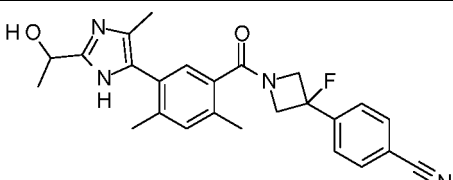
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	177	0,011	0,001
	178	0,027	0,006
	179	0,025	0,013
	180	0,034	0,007
	181	0,068	0,021
	182	0,038	0,079
	183	0,029	
	184	0,009	0,002

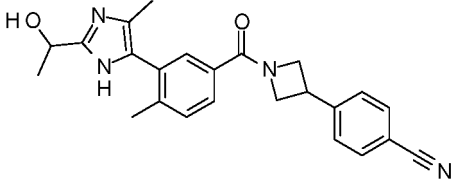
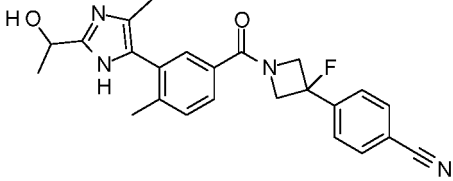
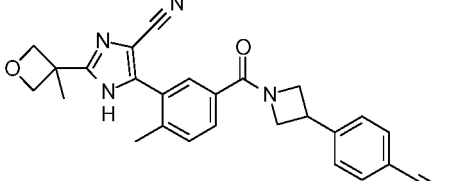
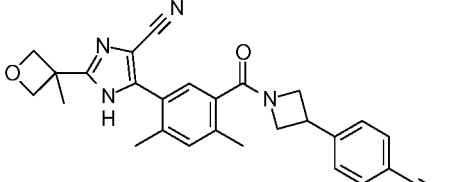
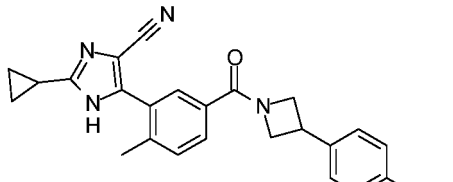
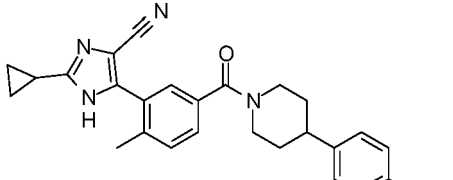
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	185	0,033	
	186	0,066	0,025
	187	0,063	
	188	0,052	0,007
	189	0,020	0,045
	190	0,008	
	191	0,065	0,150
	192	0,024	0,010

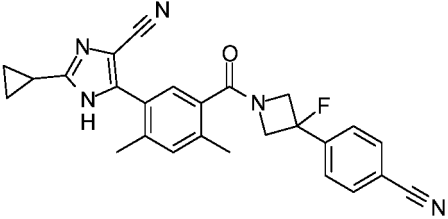
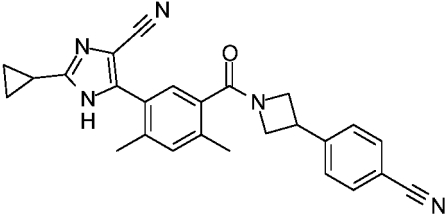
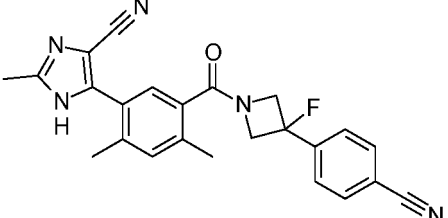
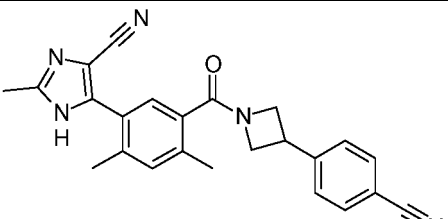
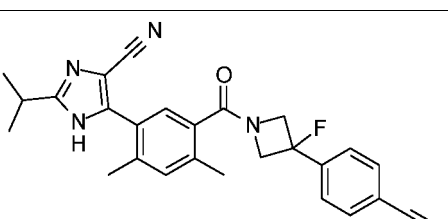
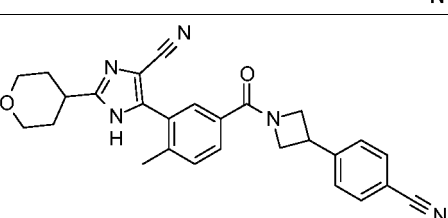
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	193	0,065	0,370
	194	0,025	0,004
	195	0,013	0,004
	196	0,015	
	197	0,870	0,730
	198	0,054	0,018
	199	0,110	0,024

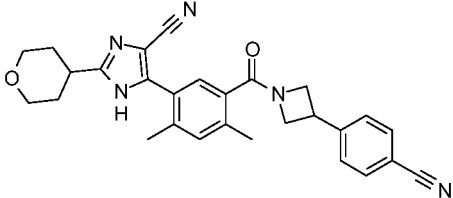
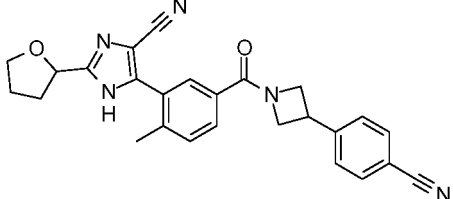
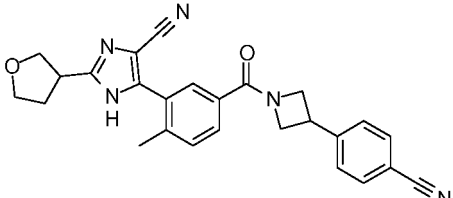
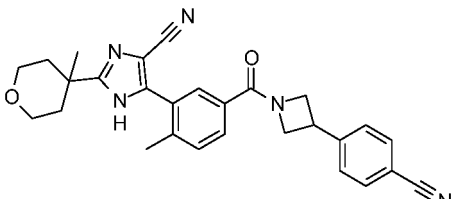
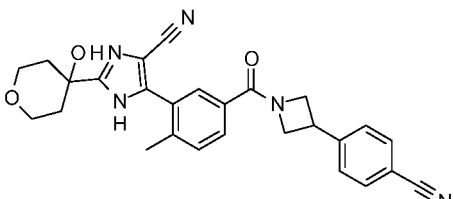
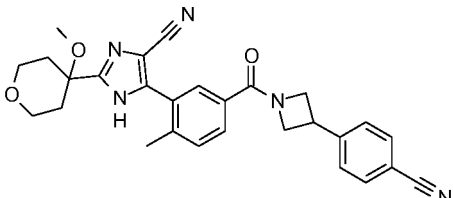
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	200	0,027	0,019
	201	0,130	0,054
	202	0,020	0,012
	203	0,035	0,021
	204	0,010	0,005
	205	0,016	0,009

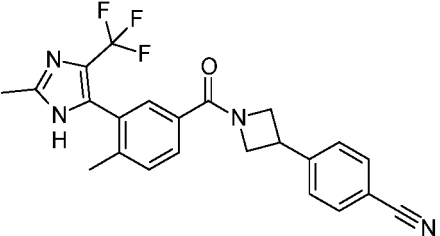
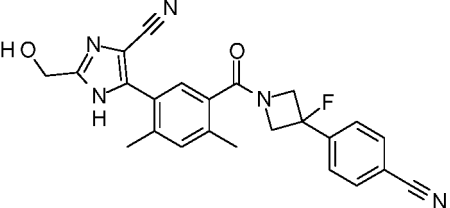
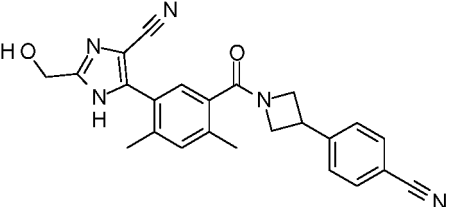
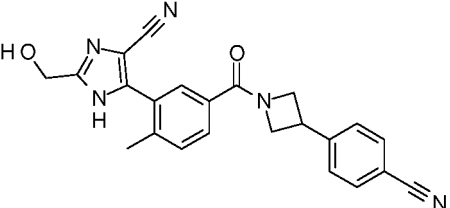
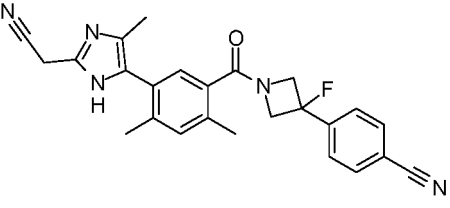
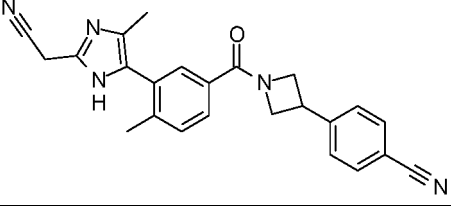
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	206	0,024	0,026
	207	0,035	0,012
	208	0,036	0,025
	209	0,024	0,005
	210	0,020	0,017
	211	0,011	0,006

(continuación)

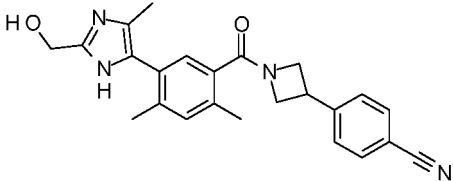
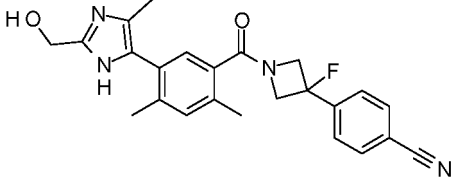
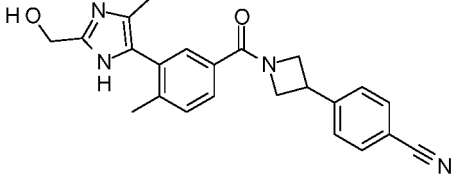
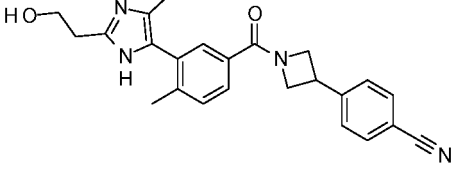
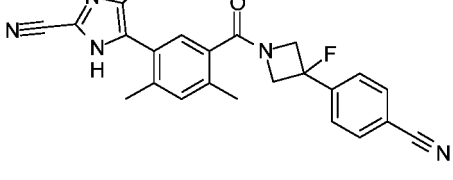
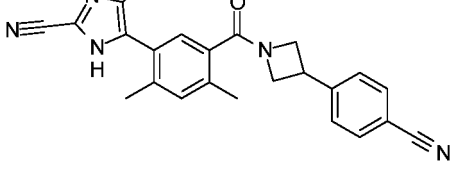
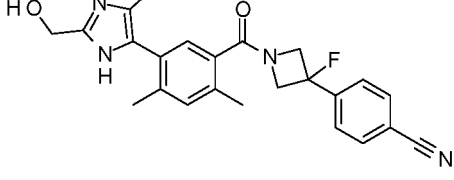
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	212	0,018	0,013
	213	0,065	0,051
	214	0,014	0,006
	215	0,048	
	216	0,079	0,026
	217	0,052	

(continuación)

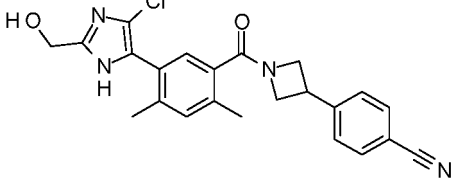
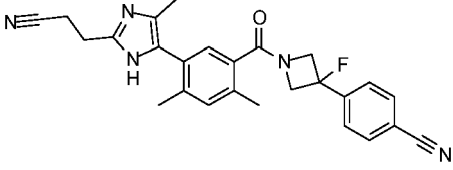
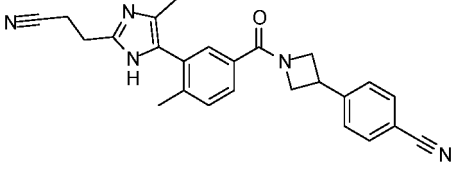
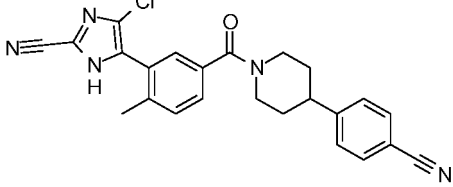
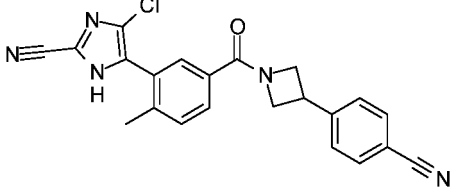
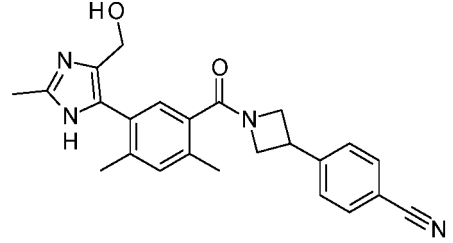
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	218	0,015	0,003
	219	0,059	0,040
	220	0,050	0,079
	221	0,043	0,120
	222	0,053	0,033
	223	0,023	0,015



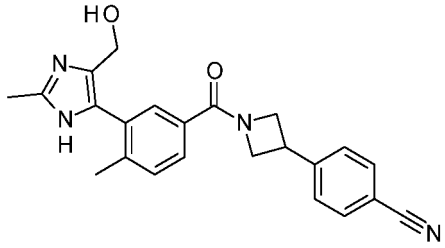
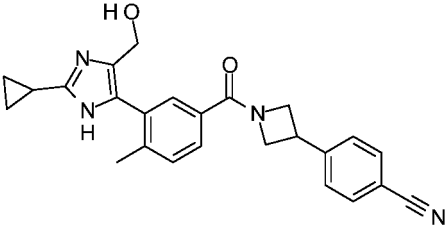
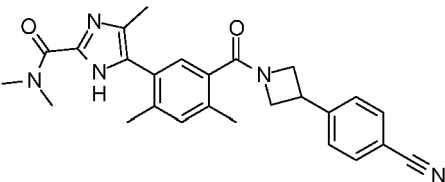
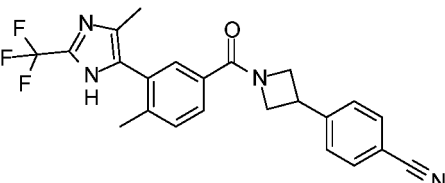
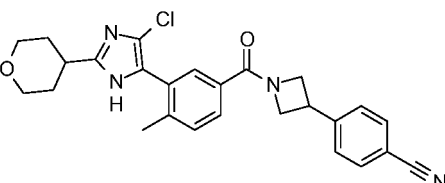
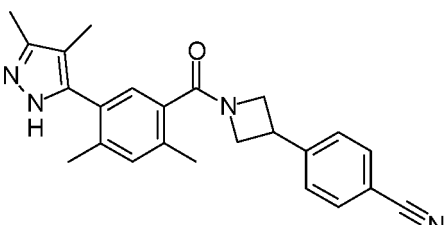
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	224	0,031	0,038
	225	0,059	0,066
	226	0,088	0,070
	227	0,012	0,013
	228	0,027	0,022
	229	0,042	0,012
	230	0,017	0,007

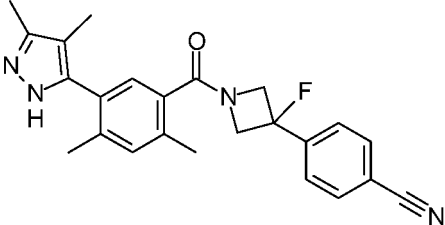
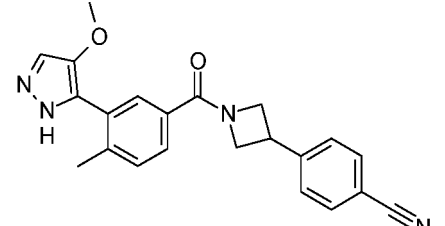
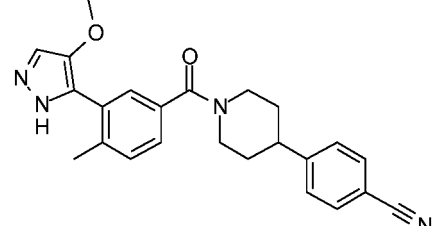
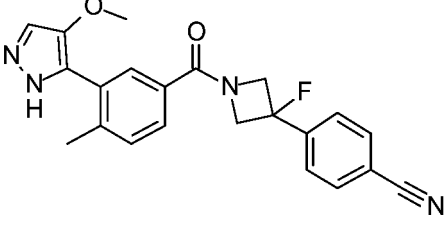
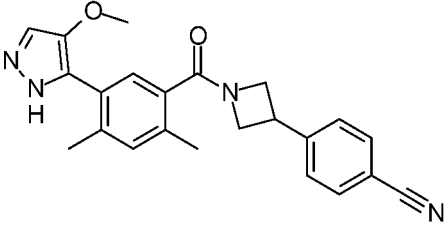
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	231	0,019	0,002
	232	0,020	0,013
	233	0,011	0,002
	234	0,053	1,600
	235	0,039	1,100
	236	0,019	0,019

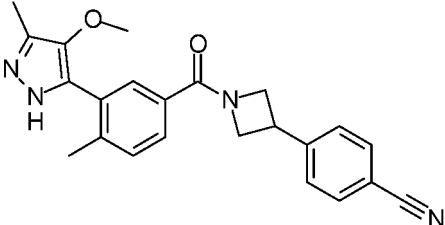
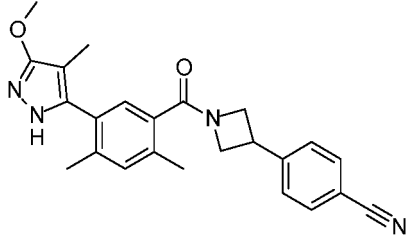
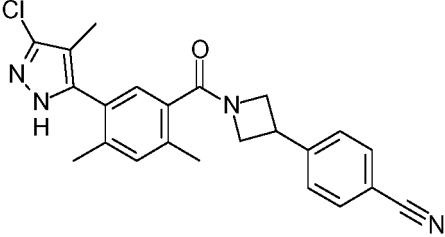
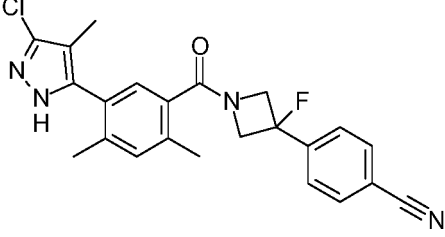
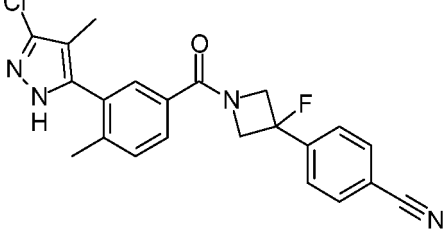
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	237	0,016	0,014
	238	0,010	0,001
	239	0,440	0,430
	240	0,053	0,032
	241	0,009	0,000
	242	0,060	0,069

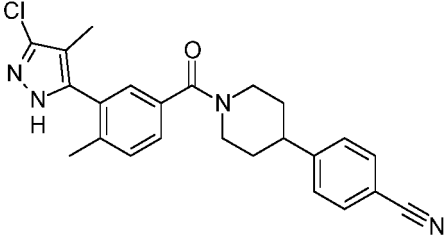
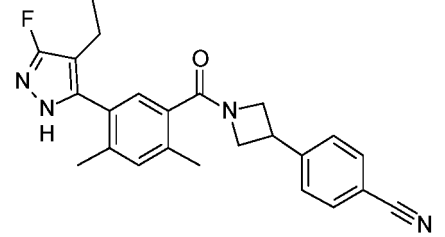
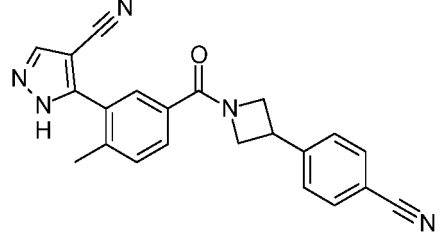
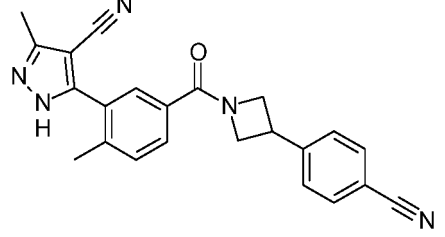
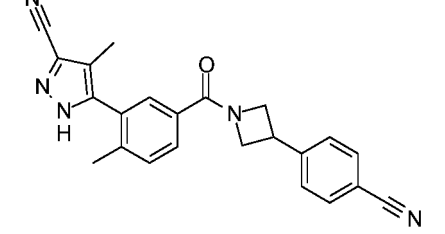
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	243	0,170	0,450
	244	0,150	0,120
	245	0,109	
	246	0,340	0,740
	247	0,110	

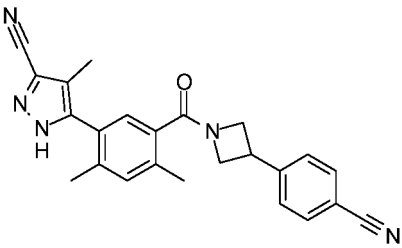
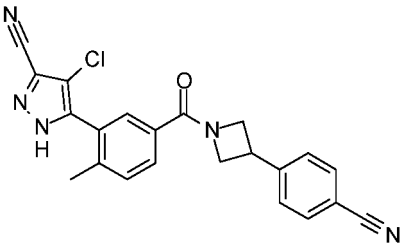
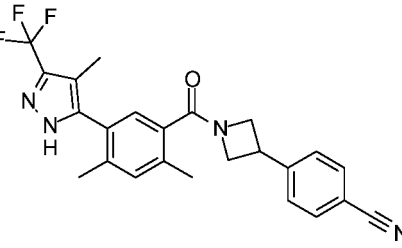
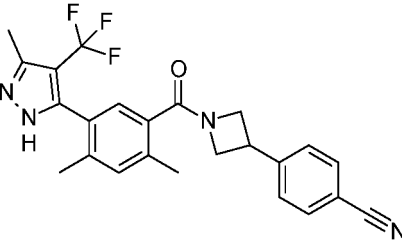
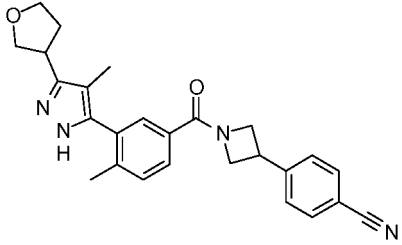
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	248	0,075	0,077
	249	0,043	0,026
	250	0,051	0,075
	251	0,178	0,340
	252	0,095	0,230

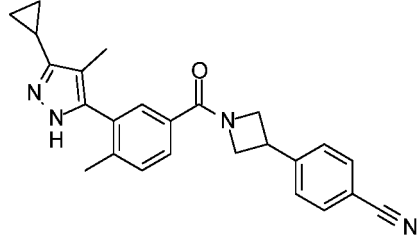
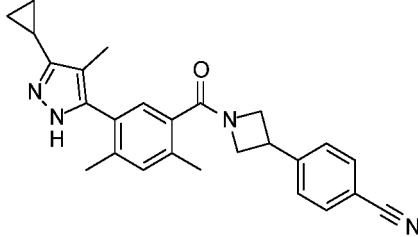
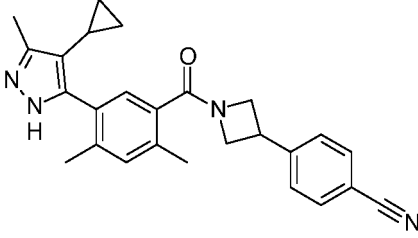
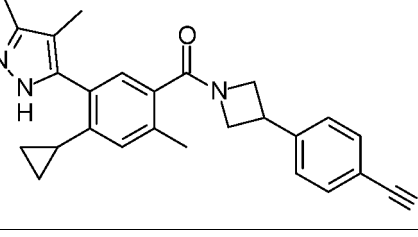
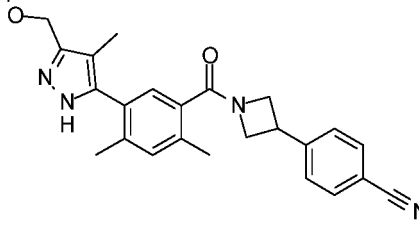
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	253	0,080	0,220
	255	0,063	0,083
	256	0,210	
	257	0,440	0,660
	258	0,058	

(continuación)

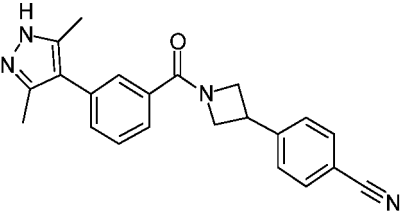
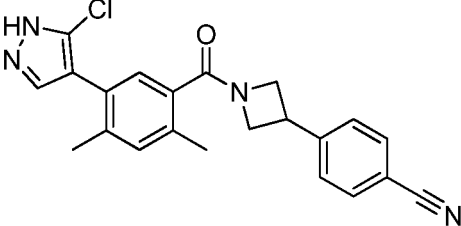
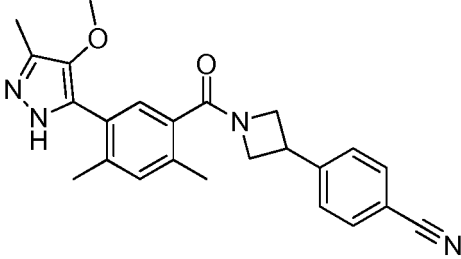
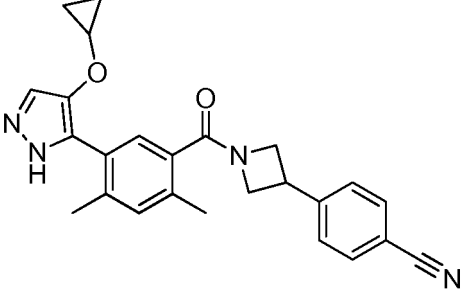
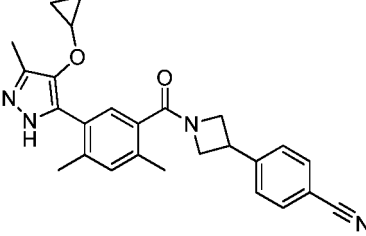
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	259	0,140	0,082
	260	0,067	0,250
	261	0,190	0,170
	262	0,140	0,190
	263	0,094	0,067

(continuación)

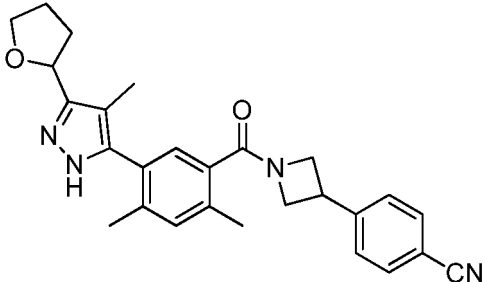
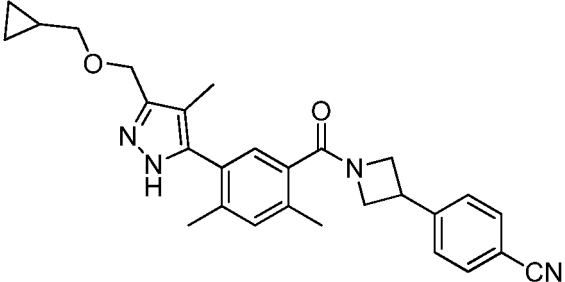
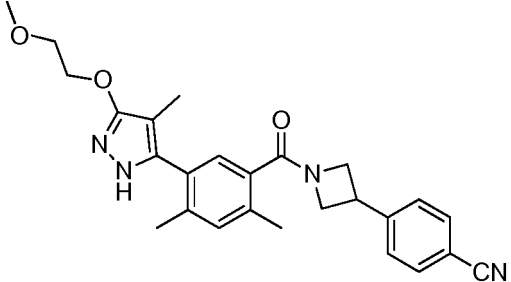
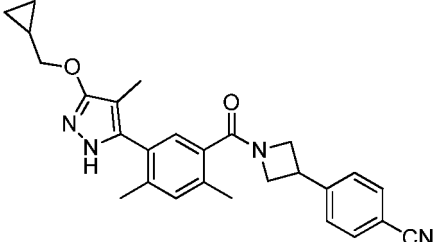
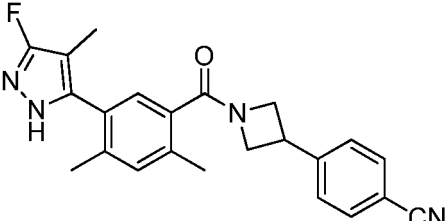
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	264	0,056	0,088
	265	0,110	
	266	0,200	0,260
	267	0,100	0,150
	268	0,059	0,029



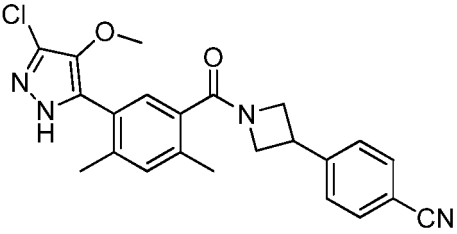
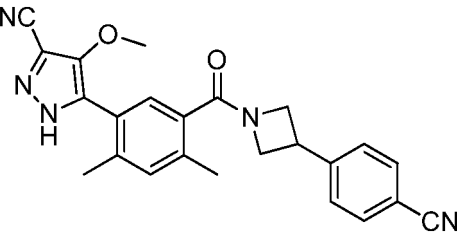
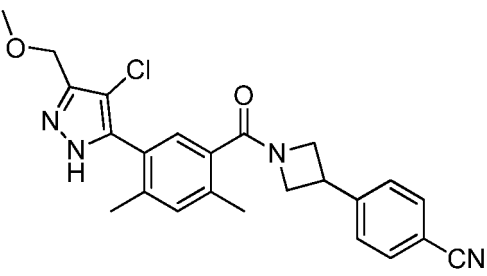
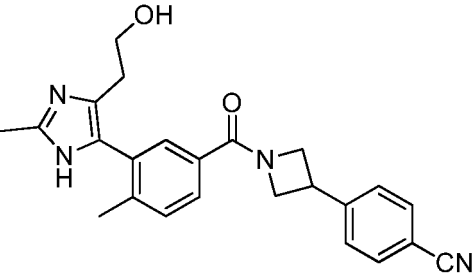
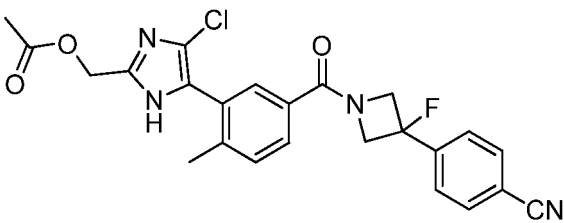
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	Ref. 269	50,000	
	270		
	271		
	272		
	273		

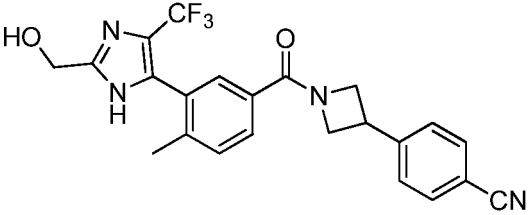
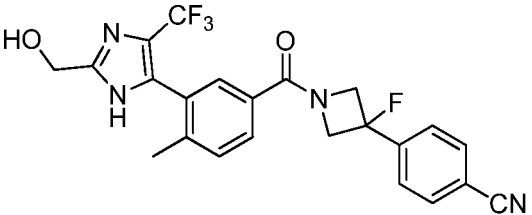
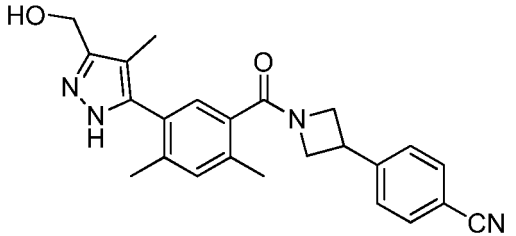
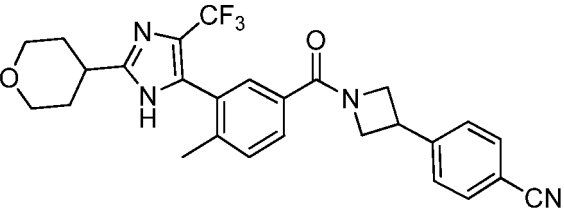
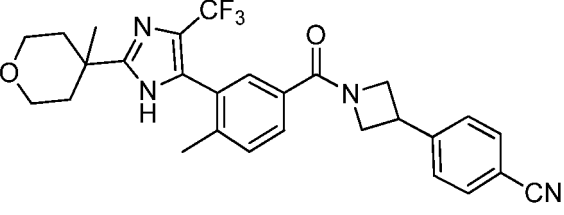
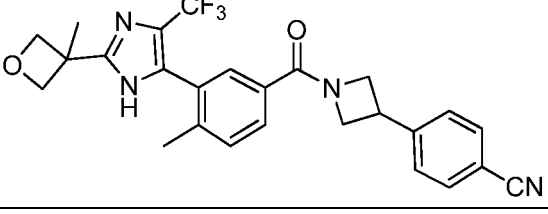
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	274	0,051	0,016
	275	0,057	0,038
	276	50	20
	277	50	20
	278		

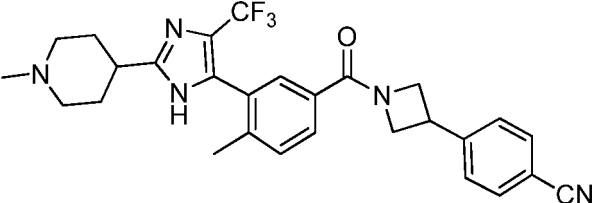
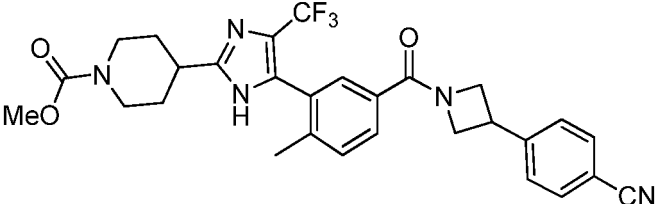
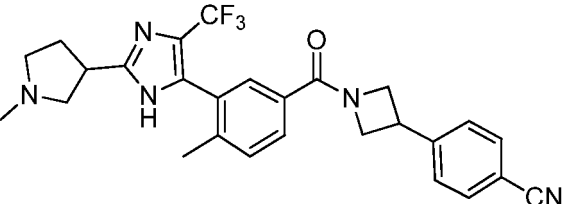
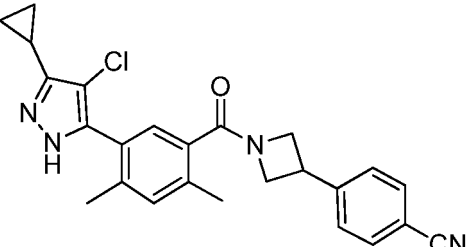
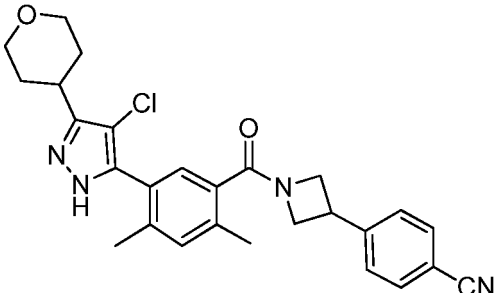
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	279	0,11	0,039
	280	0,089	0,15
	281	0,072	0,021
	282	0,091	0,15
	283	0,064	0,082

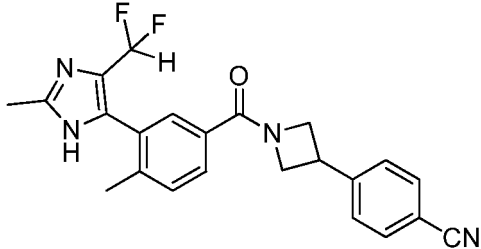
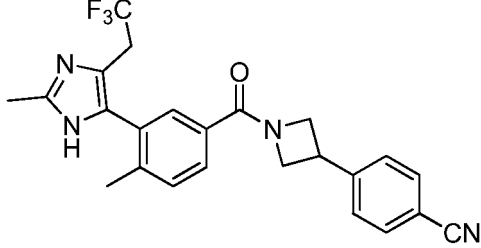
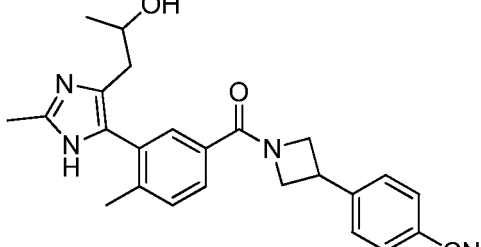
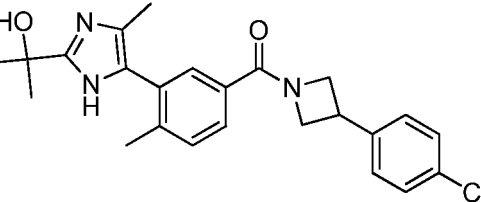
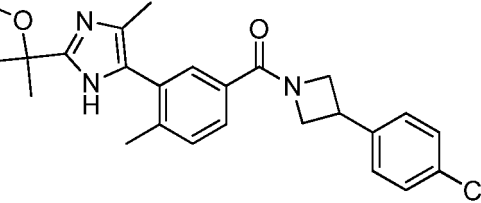
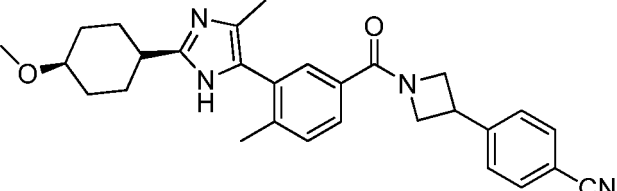
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	284	0,044	0,01
	285	0,048	0,027
	286	0,061	0,027
	287	0,029	0,003
	288	0,026	0,01
	289	0,018	0,01

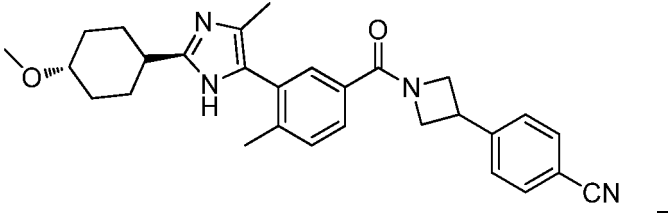
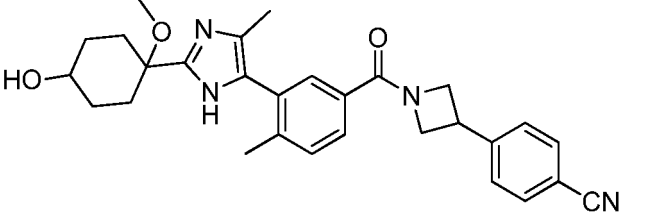
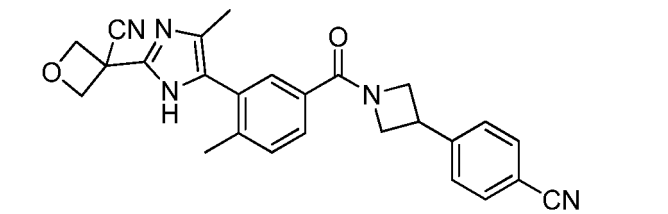
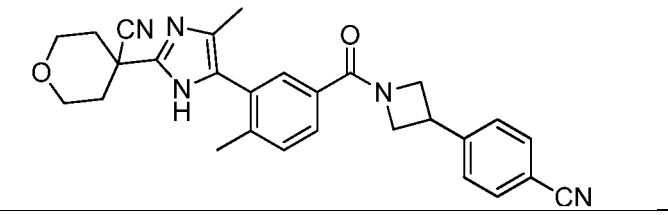
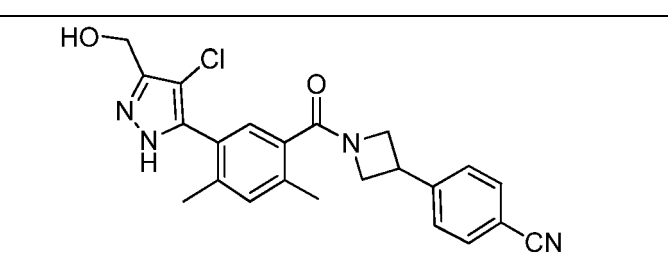
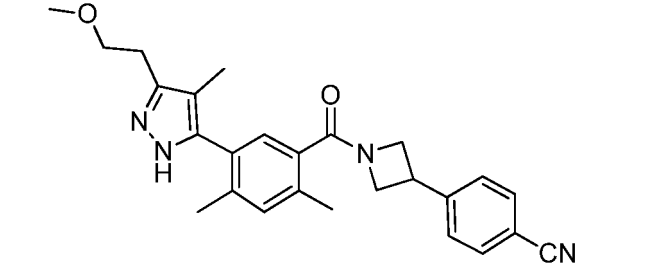
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	290	0,021	0,029
	291	0,02	0,003
	292	0,044	0,033
	293	0,064	0,12
	294	0,049	0,041

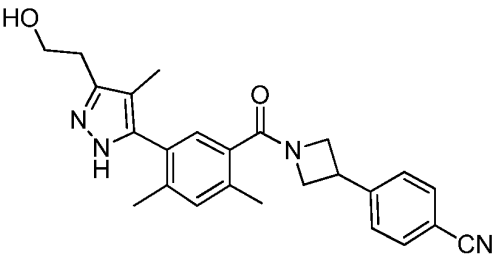
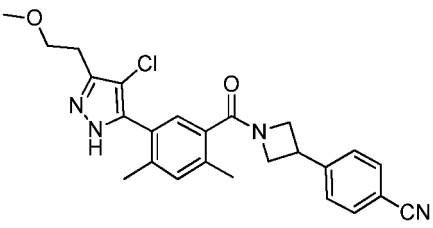
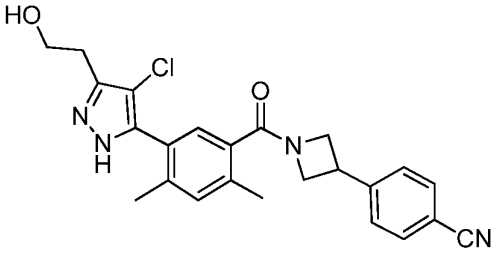
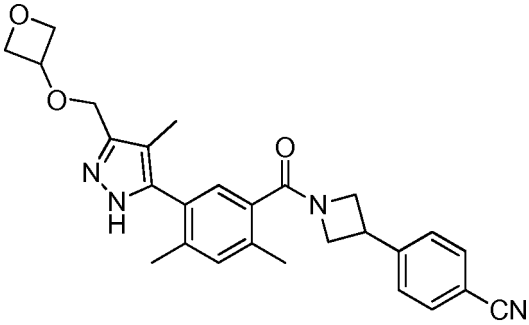
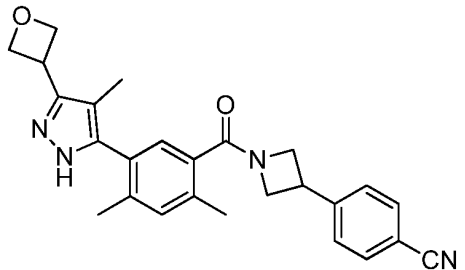
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	295	0,031	0,037
	296	0,024	
	297		
	298		
	299		
	300A	0,026	0,007

(continuación)

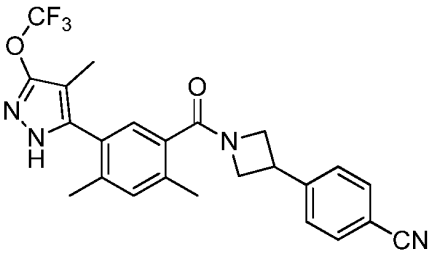
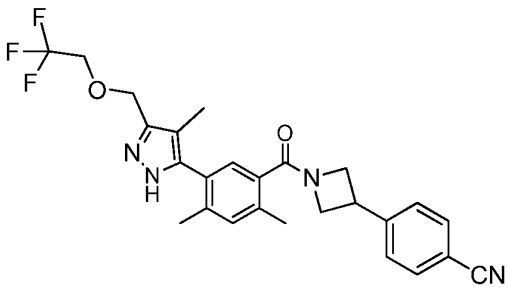
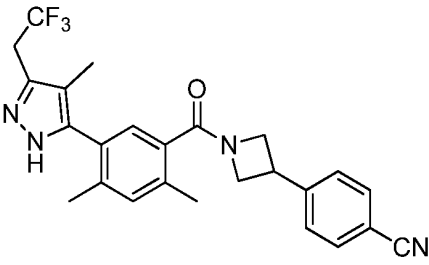
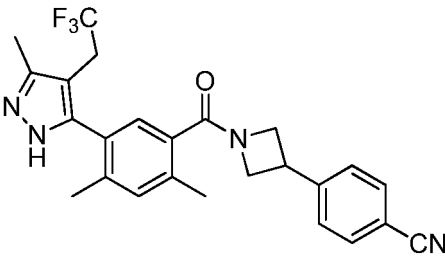
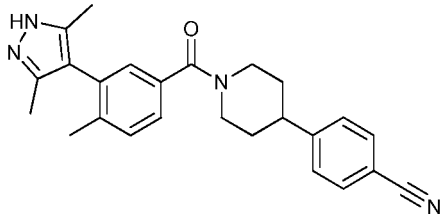
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	300B	0,024	0,003
	301		
	302		
	303		
	304	0,021	
	305	0,078	0,077

(continuación)

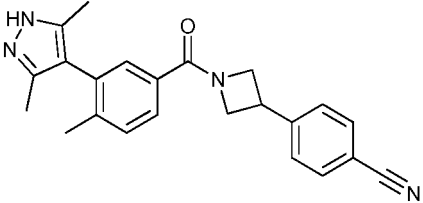
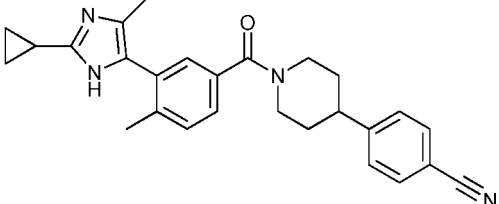
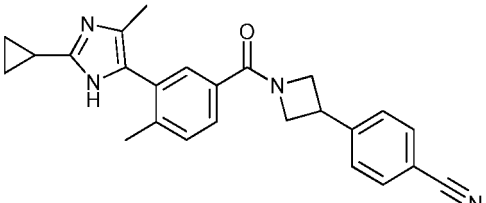
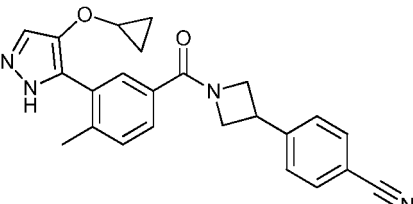
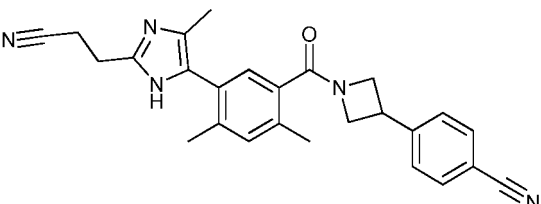
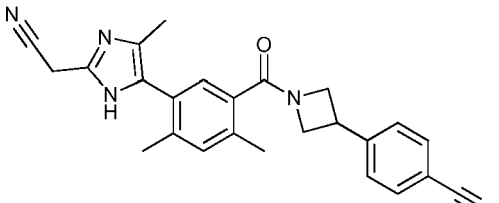
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	306		
	307	0,056	
	308		
	309	0,037	
	310		



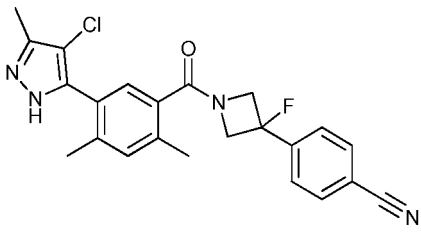
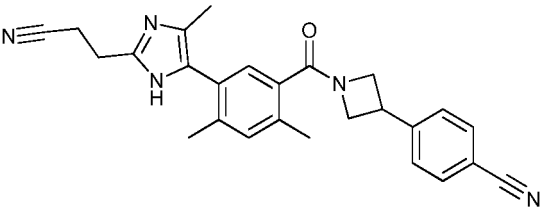
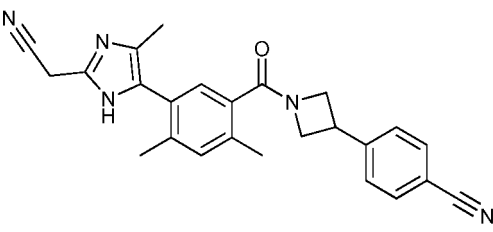
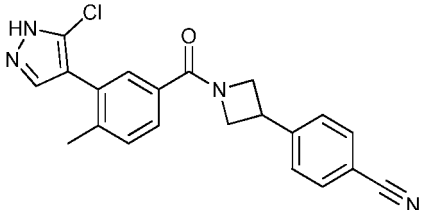
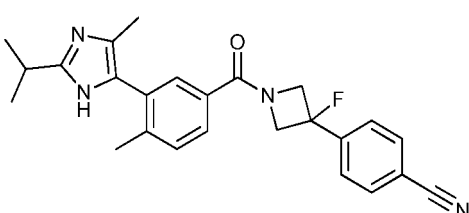
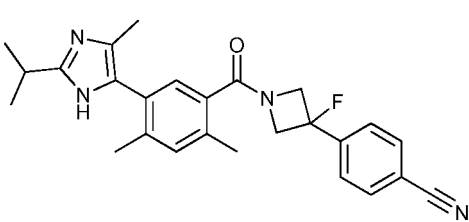
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	311		
	312	0,037	
	313	0,1	
	314	0,46	
	315		

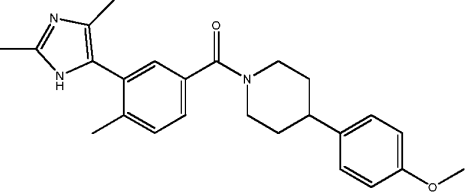
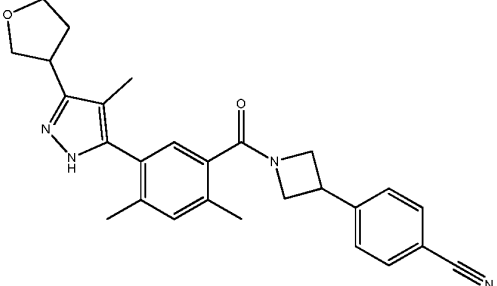
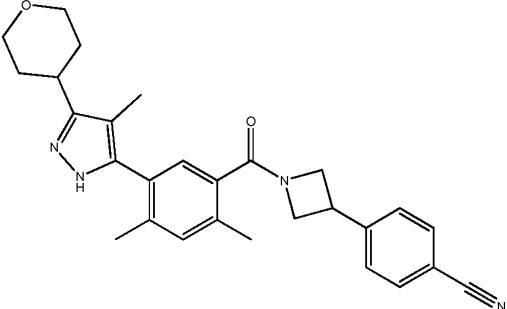
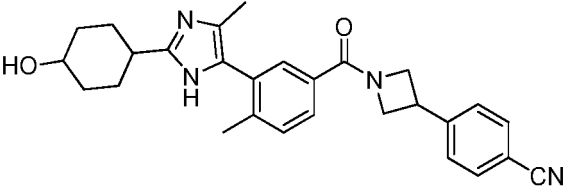
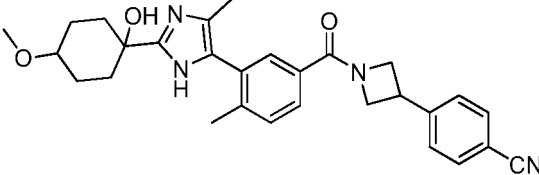
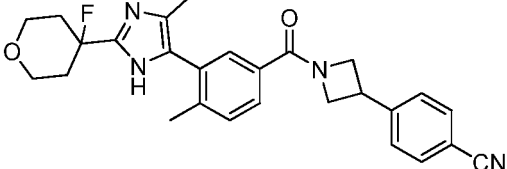
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	316		
	317		
	318		
	320		
	321		
	322		

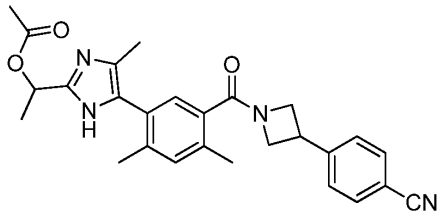
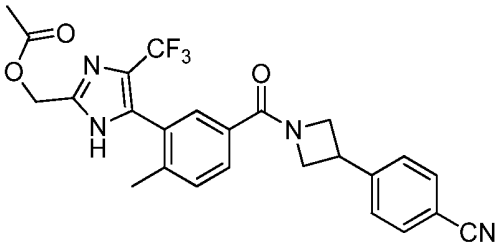
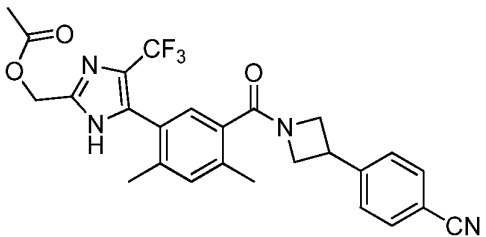
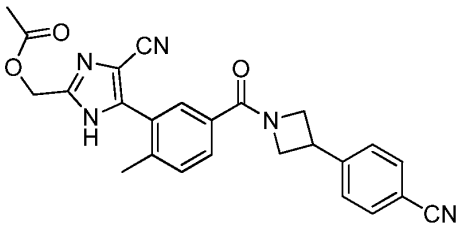
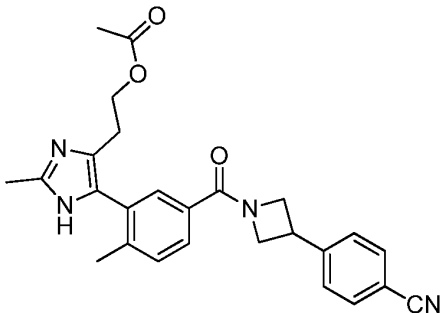
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	323		
	324		
	325		
	326		
	327		
	328		

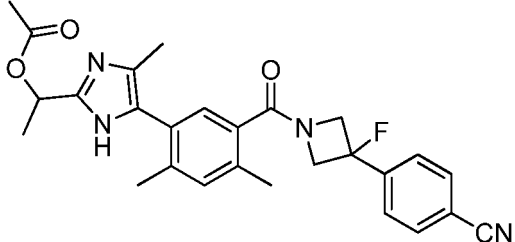
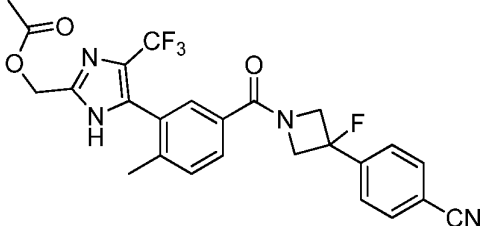
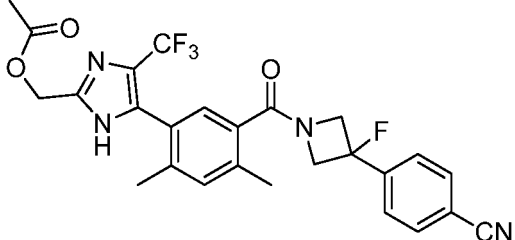
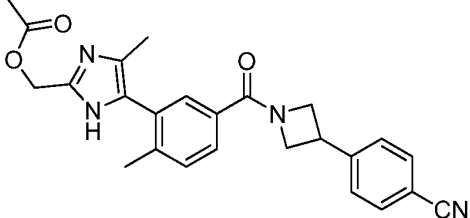
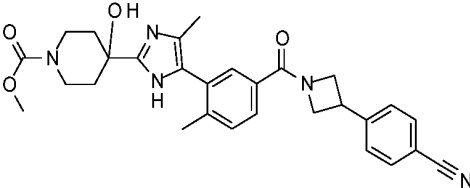
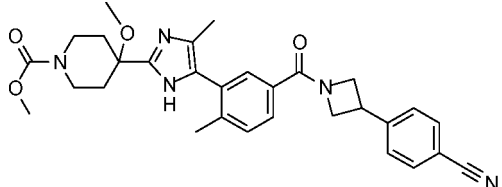
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	329	0,089	
	330	0,1	0,028
	331	0,11	0,021
	332	0,01	
	333		
	334		

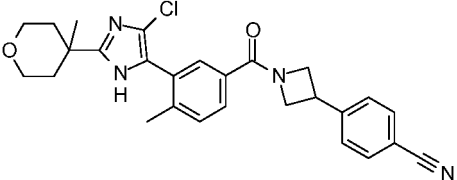
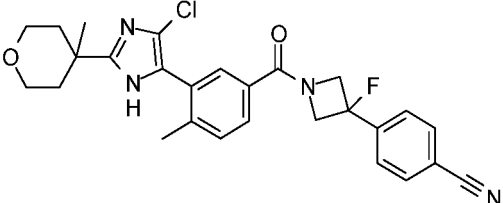
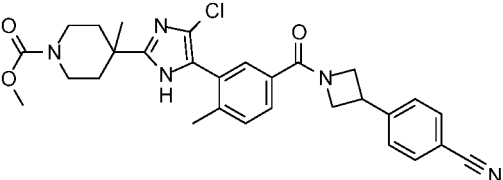
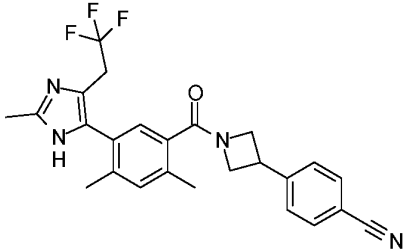
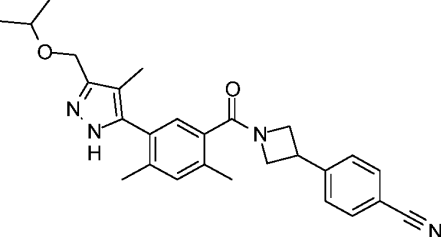
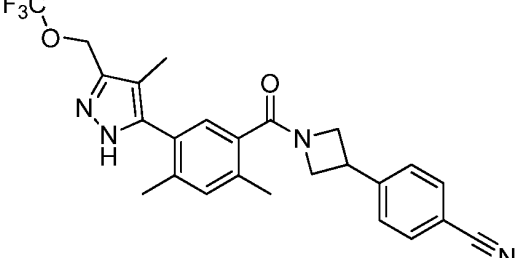
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	335		
	336		
	337		
	338		
	339		

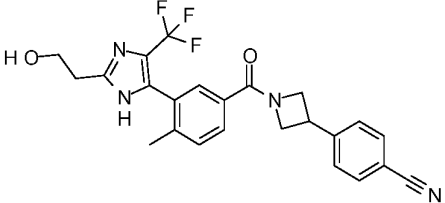
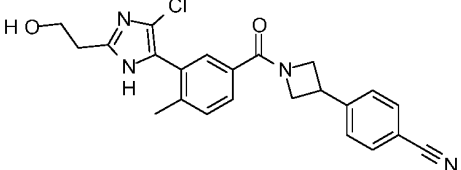
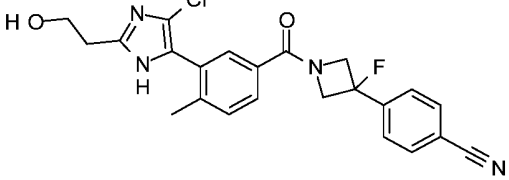
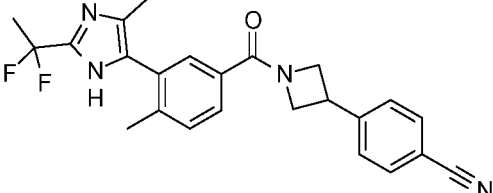
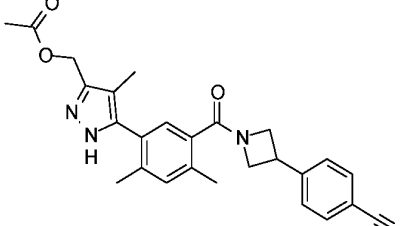
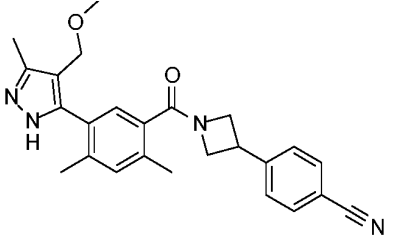
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	340		
	341		
	342		
	343		
	344	0,024	0,013
	345	0,035	0,006

(continuación)

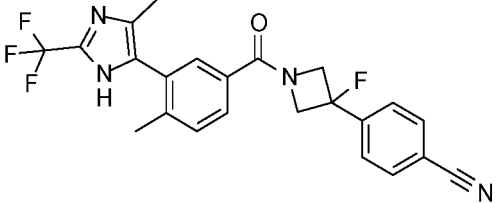
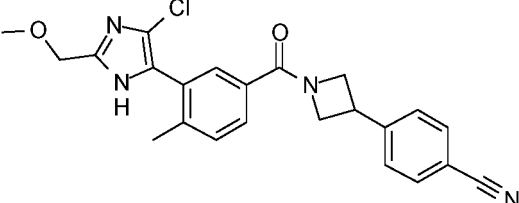
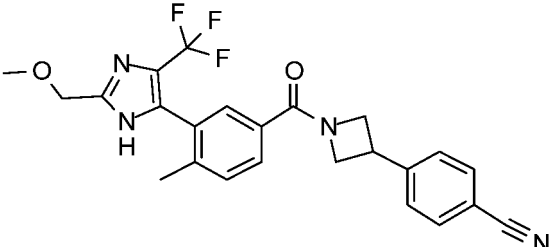
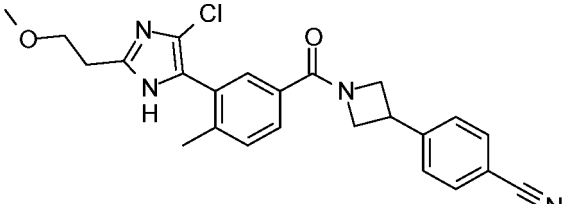
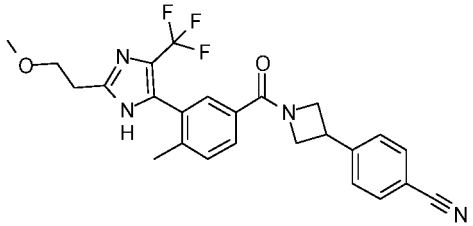
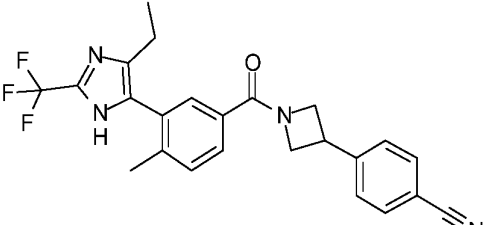
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	346	0,018	0,0001
	347	0,016	0,005
	348	0,014	0,002
	349	0,019	
	350	0,055	
	351		

(continuación)

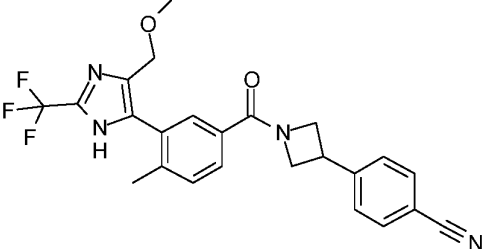
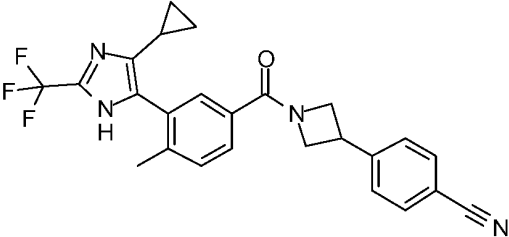
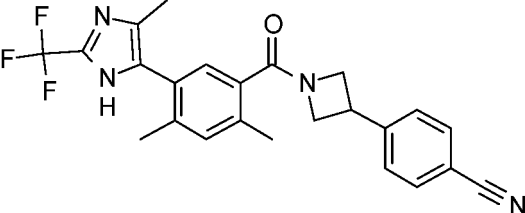
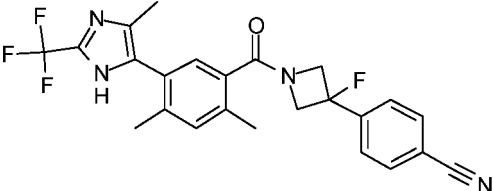
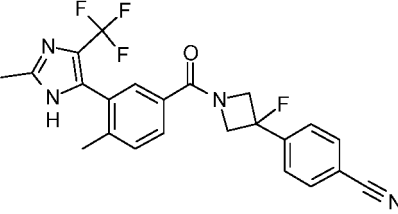
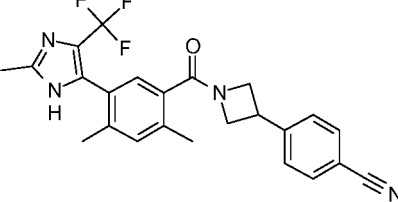
Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	352	0,011	
	353	0,009	
	354	0,018	
	355	0,082	
	356	0,851	
	357	0,087	



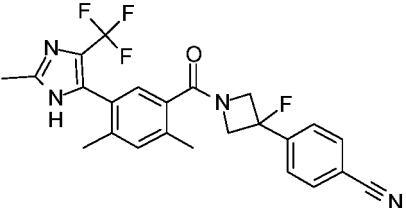
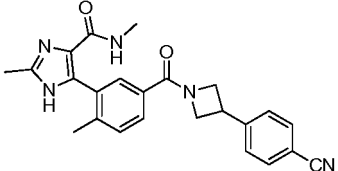
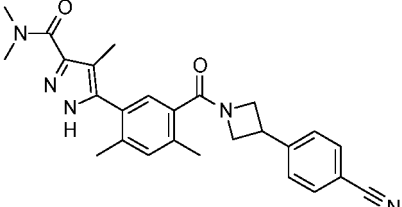
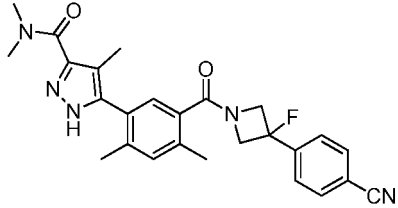
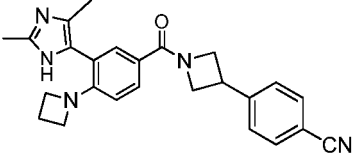
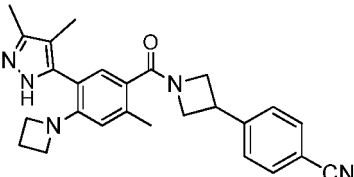
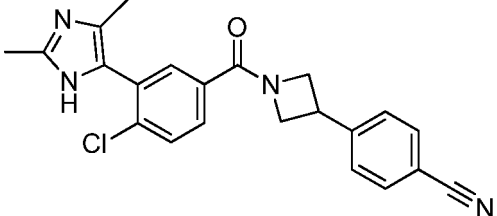
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	358	0,110	
	359	0,014	
	360	0,012	
	361	0,013	
	362	0,011	
	363	0,021	

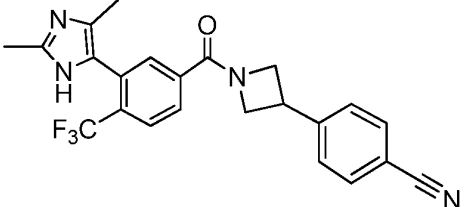
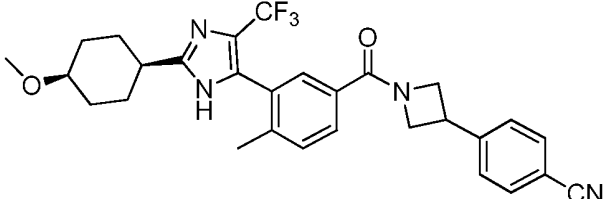
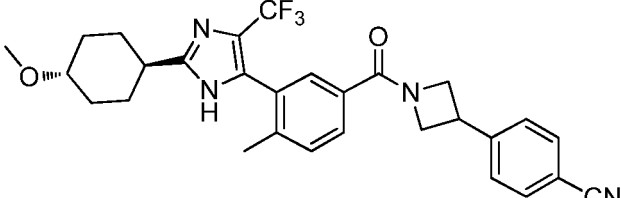
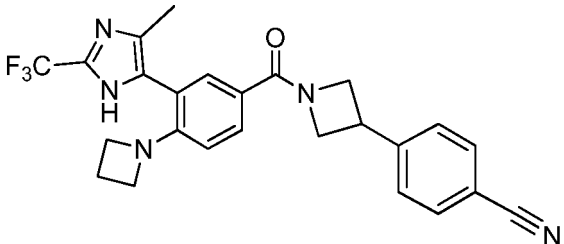
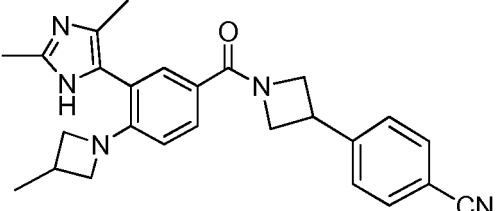
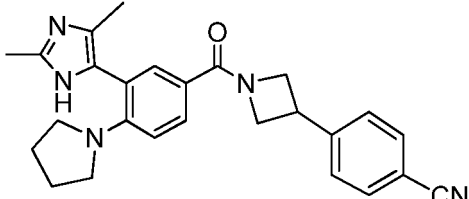
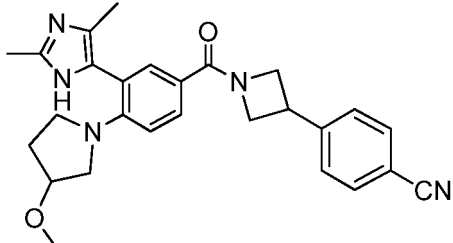
(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	364	0,040	
	365	0,023	
	366	0,022	
	367	0,040	
	368	0,012	
	369	0,014	

(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	370	0,012	
	371	0,82	
	374	0,024	
	375		
	376	0,029	
	377	0,029	
	378	0,072	

(continuación)

Estructura	Comp.	CI50 de Hu FASN (mM)	CE50 de HCV GT1b (mM)
	379	0,059	
	380	0,013	
	381	0,009	
	382	0,018	
	383	0,024	
	384	0,012	
	385	0,04	

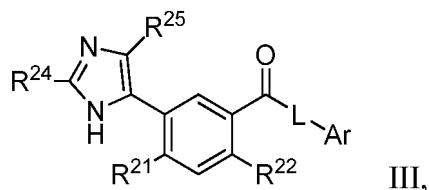
Aunque en el presente documento se han mostrado y descrito aspectos preferidos de la presente invención, será obvio

para los expertos en la materia que tales aspectos se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. Ahora se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones a los expertos en la materia sin alejarse de la invención. Debe entenderse que en la práctica de la invención pueden emplearse diversas alternativas a los aspectos de la invención descrita en el presente documento. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el ámbito de la invención.

5

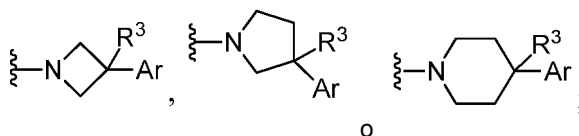
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Estructura III:

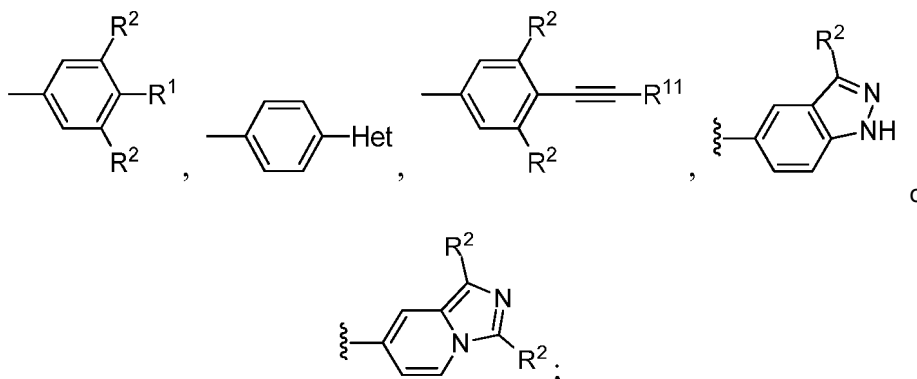


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

5 L-Ar es



Ar es

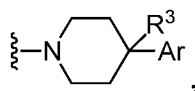


- 10 Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;  
 R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;  
 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;  
 R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;  
 R<sup>24</sup> es H, -CN, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en las

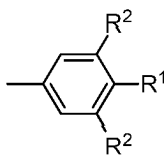
- 20 que:  
 t es 0 o 1;  
 u es 0 o 1;  
 con la condición de que cuando u es 1, t es 1; y  
 cada R<sup>241</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y

25 R<sup>25</sup> es halógeno, -CN, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o ciclopropilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cuando L-Ar es



Ar no es



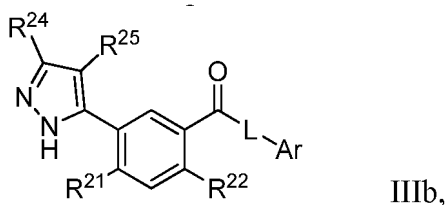
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R<sup>24</sup> es H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, isopropilo, ciclopropilo, -CN o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-CN; o R<sup>24</sup> es -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

5 4. El compuesto cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sup>24</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, oxo, -CN, halógeno, alcanoilo, alcoxicarbonilo, -OH y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, preferentemente metilo, -F, metoxi, -C(=O)CH<sub>3</sub> y -C(=O)-OCH<sub>3</sub>; opcionalmente en el que R<sup>24</sup> está sustituido con dos o tres sustituyentes que son iguales o diferentes.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R<sup>25</sup> es -Cl.

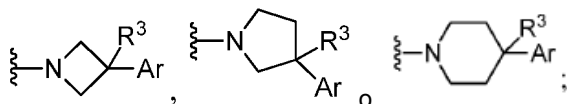
10 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R<sup>25</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alquilcarboniloxi, preferentemente entre -F, metilo y -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>; opcionalmente en el que R<sup>25</sup> está sustituido con dos o tres sustituyentes que son iguales o diferentes.

7. Un compuesto de la Estructura IIIb:

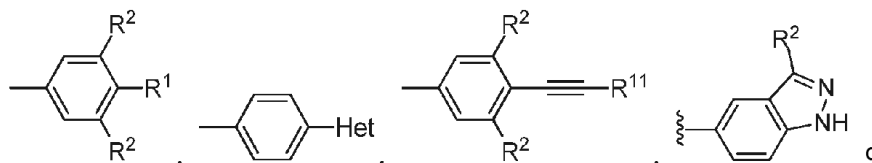


15 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

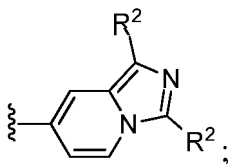
L-Ar es



Ar es



20



Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

25

R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;

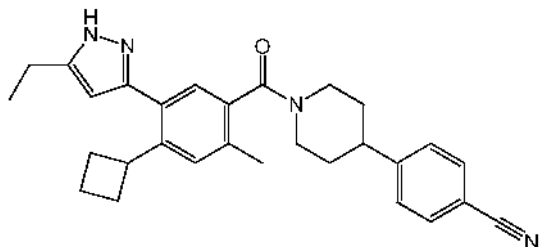
R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y

cada R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> es independientemente H, halógeno, -CN, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, -

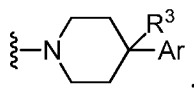
(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que:

- 5 cada t es 1;  
 cada u es independientemente 0 o 1; y  
 cada R<sup>241</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,

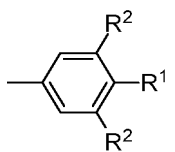
en el que el compuesto no es:



8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que cuando L-Ar es



10 Ar no es



9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en el que R<sup>24</sup> es -Cl, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o -CH<sub>3</sub>; o R<sup>24</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, preferentemente entre -F, ciclopropilo y -OCH<sub>3</sub>;

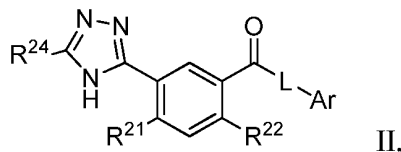
15 opcionalmente en el que R<sup>24</sup> está sustituido con dos o tres sustituyentes que son iguales o diferentes.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que R<sup>25</sup> es metilo, etilo, ciclopropilo, -CN, -Cl o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>).

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en el que R<sup>25</sup> está sustituido con uno o más halógenos, preferentemente con uno o más -F;

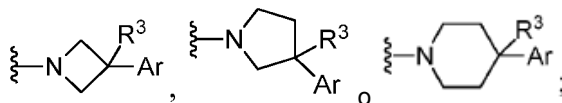
20 opcionalmente en el que R<sup>25</sup> está sustituido con dos o tres sustituyentes.

12. Un compuesto que tiene la Estructura II:



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

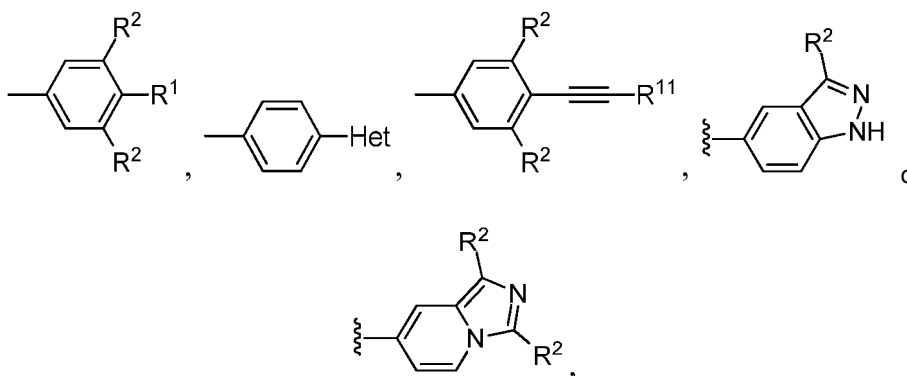
L-Ar es



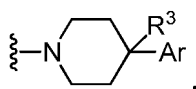
25

Ar es

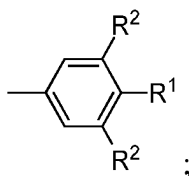




con la condición de que cuando L-Ar es



5 Ar no es



Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

10 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;

R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y

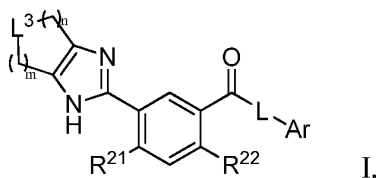
15 R<sup>24</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que:

cada t es independientemente 0 o 1; y

cada R<sup>241</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R<sup>24</sup> es -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).

20 14. Un compuesto de Estructura I:



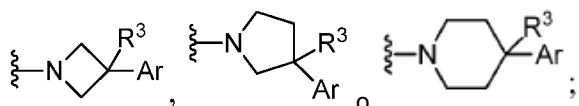
o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>50</sup>-, -O-, -NR<sup>50</sup>-, -NC(O)R<sup>50</sup>- o -NC(O)OR<sup>50</sup>-, en el que R<sup>50</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;

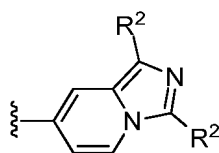
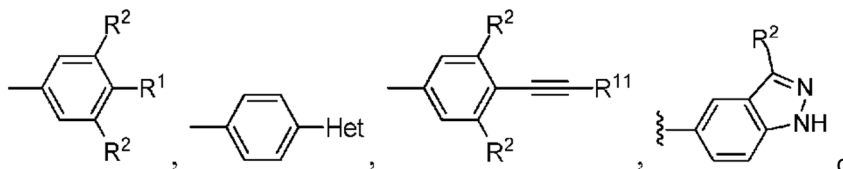
25 n es 1, 2 o 3;

m es 1 o 2 con la condición de que n+m ≥ 3;

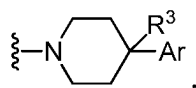
L-Ar es



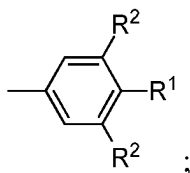
Ar es



5 , con la condición de que cuando L-Ar es



Ar no es

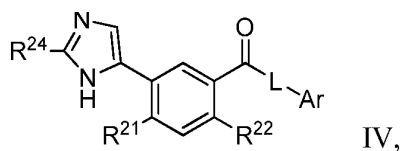


- 10 Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;  
 R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;  
 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;  
 15 R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o un heterociclo de 4 a 6 miembros; y  
 R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que L<sup>3</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)-.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, en el que n es 2 y m es 2 o en el que n es 1 y m es 2.

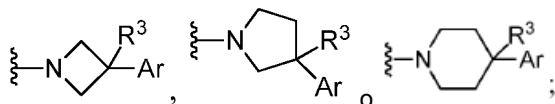
17. Un compuesto que tiene la Estructura IV:



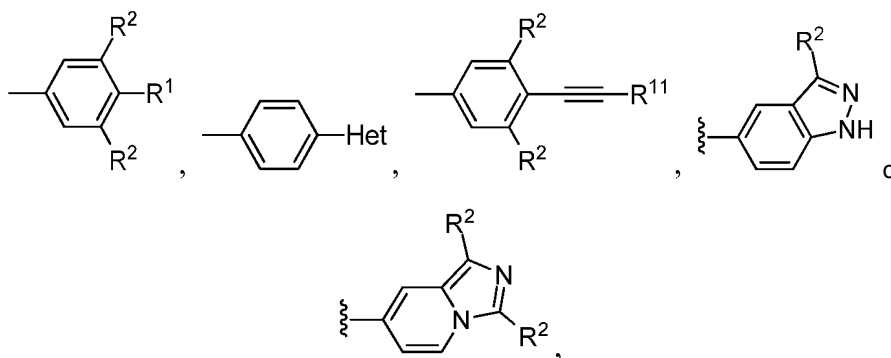
20

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

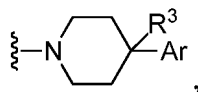
L-Ar es



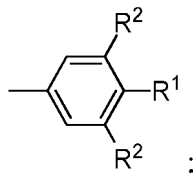
Ar es



con la condición de que cuando L-Ar es



5 Ar no es



Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros) u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

10

cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclo de 4 a 6 miembros;

R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y

15

R<sup>24</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>241</sup>)<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>t</sub>-O<sub>u</sub>-(heterociclo de 4 a 6 miembros) o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que:

t es 0 o 1;

u es 0 o 1;

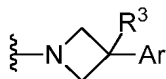
con la condición de que cuando u es 1, t es 1; y

20

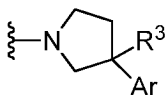
R<sup>241</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

18. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R<sup>24</sup> es -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que L-Ar es

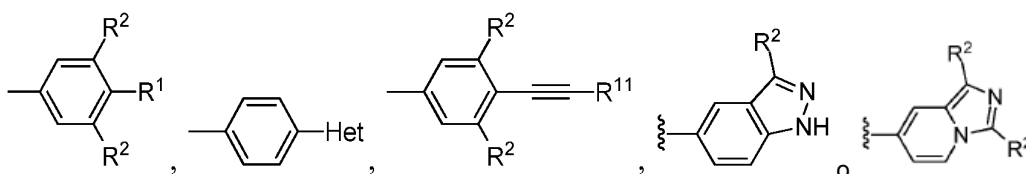


o



25

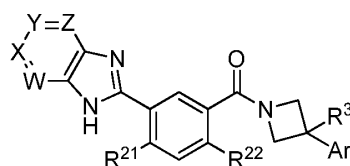
y Ar es



20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que R<sup>1</sup> es halógeno, -CN o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

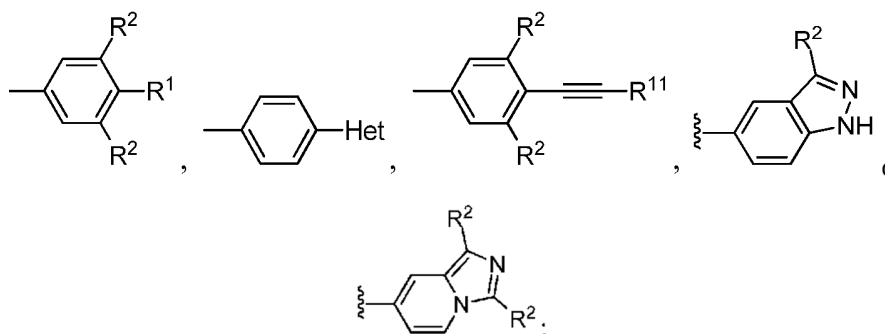
21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que R<sup>21</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

5 22. Un compuesto que tiene la Estructura VI:



VI, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

10 cada W, X, Y y Z es independientemente -N- o -CR<sup>26</sup>-, con la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z son -N-; cada R<sup>26</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(R<sup>27</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); cada R<sup>27</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ambos R<sup>27</sup> son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y se unen para formar un anillo de 3 a 6 miembros junto con el N al que están unidos y en los que el anillo incluye opcionalmente un átomo de oxígeno como uno de los miembros del anillo; Ar es

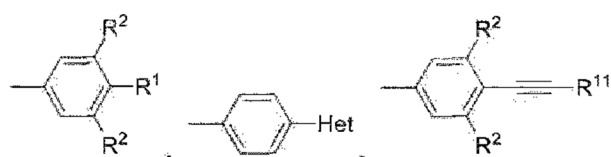


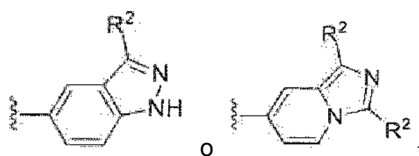
15 Het es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;  
 R<sup>1</sup> es H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -O-(heterociclo de 4 a 6 miembros), -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) en el que cuando R<sup>1</sup> no es H, -CN o halógeno, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;  
 20 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 R<sup>11</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>21</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o un heterociclo de 4 a 6 miembros; y  
 R<sup>22</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 12, 14, 17 o 22, en el que L-Ar es

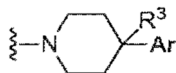


25 y Ar es

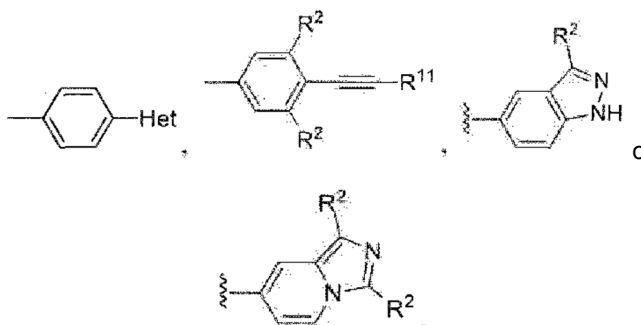




24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 12, 14, 17 o 22, en el que L-Ar es



y Ar es



5

25. Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-24 y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 26. Un compuesto de las reivindicaciones 1-24 o una composición farmacéutica de la reivindicación 25 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección vírica en un sujeto, preferentemente en el que la infección vírica comprende infección por hepatitis C.

27. Un compuesto de las reivindicaciones 1-24 o una composición farmacéutica de la reivindicación 25 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una afección **caracterizada por** la desregulación de una vía de sintasa de ácidos grasos.

15 28. Un compuesto de las reivindicaciones 1-24 o una composición farmacéutica de la reivindicación 25 para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer, preferentemente en el que el cáncer es cáncer de mama, cáncer pancreático o cáncer de colon.