

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 140**

51 Int. Cl.:

C07D 233/66 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2019** **PCT/IB2019/055045**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.12.2019** **WO19244000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2019** **E 19758804 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2022** **EP 3807251**

54 Título: **Imidazoles sustituidos con fenilo y piridinilo como moduladores de ROR γ t**

30 Prioridad:

18.06.2018 US 201862686323 P

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

25.11.2022

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

MARTIN, CONNOR L.;
FENNEMA, ELIZABETH G.;
KUMMER, DAVID A.;
NISHIMURA, RACHEL T.;
TANIS, VIRGINIA M.;
WOODS, CRAIG R.;
FOURIE, ANNE M.;
XUE, XIAOHUA y
GOLDBERG, STEVEN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 929 140 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

Imidazoles sustituidos con fenilo y piridinilo como moduladores de ROR γ t

5 LISTA DE SECUENCIAS

La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que ha sido presentado electrónicamente en formato ASCII. Dicha copia ASCII, creada el 11 de junio de 2019, se llama PRD3478WOPCT1.txt y tiene un tamaño de 8225 bytes.

10 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención está dirigida a compuestos de imidazol sustituidos, que son moduladores del receptor nuclear ROR γ t, composiciones farmacéuticas y el uso de los mismos. Más particularmente, los moduladores de ROR γ t son útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatorios mediados por ROR γ t.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El receptor nuclear relacionado con el ácido retinoico gamma t (ROR γ t) es un receptor nuclear, expresado exclusivamente en células del sistema inmunitario, y un factor de transcripción clave que impulsa la diferenciación de células Th17. Las células Th17 son un subconjunto de células T CD4+, que expresan CCR6 en su superficie para mediar su migración a sitios de inflamación y dependen de la estimulación de IL-23, a través del receptor de IL-23, para su mantenimiento y expansión. Las células Th17 producen varias citoquinas proinflamatorias, incluyendo IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22 (Korn, T., E. Bettelli, et al. (2009). "IL-17 and Th17 Cells". *Annu Rev Immunol* 27: 485-517.), que estimulan las células tisulares para producir un panel de quimiocinas, citoquinas y metaloproteasas inflamatorias, y promueven el reclutamiento de granulocitos (Kolls, J.K. y A. Linden (2004). "Interleukin-17 family members and inflammation." *Immunity* 21(4): 467-76; Stamp, L. K., M. J. James, et al. (2004). "Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis" *Immunol Cell Biol* 82(1): 1-9). Se ha demostrado que las células Th17 son la principal población patógena en varios modelos de inflamación autoinmune, incluyendo la artritis inducida por colágeno (CIA) y la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) (Dong, C. (2006). "Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells." *Nat Rev Immunol* 6(4): 329-33; McKenzie, B. S., R. A. Kastelein, et al. (2006). "Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway." *Trends Immunol* 27(1): 17-23). Los ratones deficientes en ROR γ t están sanos y se reproducen normalmente, pero han mostrado una diferenciación de células Th17 alterada in vitro, una población de células Th17 significativamente reducida in vivo y una susceptibilidad disminuida a la EAE (Ivanov, I., B. S. McKenzie, et al. (2006). "The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells." *Cell* 126(6): 1121-33.). Los ratones deficientes en IL-23, una citoquina requerida para la supervivencia de las células Th17, no producen células Th17 y son resistentes a la EAE, la CIA y la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) (Cua, D. J., J. Sherlock, et al. (2003). "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain." *Nature* 421(6924): 744-8.; Langrish, C. L., Y. Chen, et al. (2005). "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation." *J Exp Med* 201(2): 233-40; Yen, D., J. Cheung, et al. (2006). "IL-23 is essential for T cell mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6." *J Clin Invest* 116(5): 1310-6.). De acuerdo con estos descubrimientos, un anticuerpo monoclonal específico anti-IL23 bloquea el desarrollo de inflamación similar a la psoriasis en un modelo de enfermedad murina (Tonel, G., C. Conrad, et al. "Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis." *J Immunol* 185(10): 5688-91).

Los ratones deficientes en ROR γ t mostraron resistencia a la indefensión aprendida. El tratamiento con el inhibidor de ROR γ t SR1001 o los anticuerpos anti-interleucina-17A redujeron la indefensión aprendida dependiente de Th17 (Beurel, E., Harrington, L. E., Jope, R. S. (2013) "Inflammatory T helper 17 cells promote depression-like behavior in mice." *Biol Psychiatry* 73(7): 622-30). En pacientes humanos con trastorno depresivo mayor, se descubrió que tanto la expresión de ARNm de ROR γ t de linfocitos de sangre periférica como las células Th17 periféricas estaban elevadas con respecto al grupo de control (Chen, Y., et al. (2011). "Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: A novel insight from Th17 cells." *Psychiatry Research* 188(2): 224-230).

La administración del agonista inverso de ROR γ SR1555 a ratones diabéticos obesos dio como resultado una reducción modesta en la ingesta de alimentos acompañada de una reducción significativa en la masa grasa, lo que resultó en una reducción del peso corporal y una sensibilidad a la insulina mejorada (Chang, M. R. et al. (2015) "Antiobesity Effect of a Small Molecule Repressor of ROR γ ." *Mol Pharmacol.* 88(1): 48-56). Además, los ratones ROR γ -/- están protegidos de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina en estado de obesidad (Meissburger, B. et al. (2011) "Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma." *EMBO Mol Med.* 3(11): 637-651).

En humanos, varias observaciones respaldan el papel de la vía de IL-23/Th17 en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias. IL-17, la citoquina clave producida por las células Th17, se expresa en niveles elevados

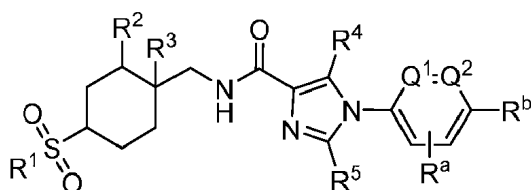
en una variedad de enfermedades alérgicas y autoinmunes (Barczyk, A., W. Pierzchala, et al. (2003). "Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine." *Respir Med* 97(6): 726-33.; Fujino, S., A. Andoh, et al. (2003). "Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease." *Gut* 52(1): 65-70.; Lock, C., G. Hermans, et al. (2002). "Gene microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis." *Nat Med* 8(5): 500-8.; Krueger, J. G., S. Fretzin, et al. "IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis" *J Allergy Clin Immunol* 130(1): 145-154 e9.). Además, estudios genéticos humanos han demostrado una asociación de polimorfismos en los genes de los receptores de superficie celular de Th17, IL-23R y CCR6, con susceptibilidad a la IBD, esclerosis múltiple (MS), artritis reumatoide (RA) y psoriasis (Gazouli, M., I. Pachoula, et al. "NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease." *World J Gastroenterol* 16(14): 1753-8., Nunez, C., B. Dema, et al. (2008). "IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?" *Genes Immun* 9(4): 289-93.; Bowes, J. and A. Barton "The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies." *Discov Med* 10(52): 177-83; Kochi, Y., Y. Okada, et al. "A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility." *Nat Genet* 42(6): 515-9.).

El Ustekinumab (Stelara®), un anticuerpo monoclonal anti-p40 que bloquea tanto IL-12 como IL-23, está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos (18 años o más) con psoriasis en placas de moderada a grave, que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica. Actualmente, también están en desarrollo clínico para la psoriasis anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente solo a IL-23, para inhibir más selectivamente el subconjunto Th17 (Garber K. (2011). "Psoriasis: from bed to bench and back" *Nat Biotech* 29, 563-566), lo que implica además el importante papel de la vía de Th17 impulsada por IL-23 y ROR γ t en esta enfermedad. Los resultados de estudios clínicos de fase II recientes respaldan firmemente esta hipótesis, ya que los anticuerpos terapéuticos anti-IL-17 y anti-receptor de IL-17 demostraron ambos altos niveles de eficacia en pacientes con psoriasis crónica Papp, K. A., "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis." *N Engl J Med* 2012 366(13): 1181-9.; Leonardi, C., R. Matheson, et al. "Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis." *N Engl J Med* 366(13): 1190-9.). Los anticuerpos Anti-IL-17 también han demostrado respuestas clínicamente relevantes en ensayos tempranos en RA y uveítis (Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2, 5272.).

Toda la evidencia anterior respalda la inhibición de la vía Th17 mediante la modulación de la actividad de ROR γ t como una estrategia eficaz para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención comprende un compuesto de Fórmula I:



Formula I

en donde

R¹ es -alquilo C₍₁₋₄₎, -NH₂, -NHalquilo C₍₁₋₄₎, -N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, -NHC(O)NH₂, NHC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, -NHC(O)H, o -NHC(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎;

R² es H, -OH o -NH₂;

R³ es -H, -OH, -CN, -NH₂, -CONH₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂CN, -NHalquilo C₍₁₋₄₎, o -CONH alquilo C₍₁₋₄₎;

R⁴ es -H, -Cl, -alquilo C₍₁₋₄₎, -F, -CN, -C(O)NH₂, o $-\text{N} \equiv \text{N}$; en donde dicho -alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

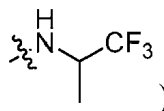
R⁵ es -alquilo C₍₁₋₄₎, en donde dicho -alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con -CN, -OH, -OCH₃, -OCF₃, o hasta seis átomos de flúor;

Q¹ es N o CR^c;

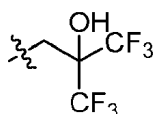
Q² es N o CH; siempre que Q² no sea N si Q¹ es N;

R^a es -F, -Cl, -OCD₃, -CN, -Oalquilo C₍₁₋₃₎ o -alquilo C₍₁₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₁₋₃₎ y dicho Oalquilo C₍₁₋₃₎ están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor;

R^b es -NA¹A² (incluyendo



-alquilo C₍₃₋₆₎ (incluyendo

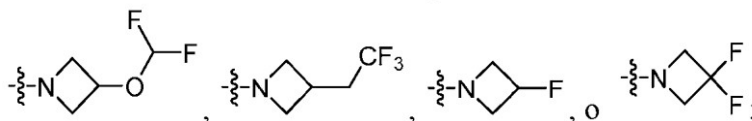
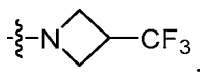


) o -Oalquilo C₍₁₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₃₋₆₎ está opcionalmente sustituido con -OH u oxo, y el -alquilo C₍₃₋₆₎ puede estar adicionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor, y dicho -Oalquilo C₍₁₋₃₎ está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor;

R^c es -H, -OCH₃, -F, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -Cl;

A¹ es -alquilo C₍₂₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₂₋₃₎ está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

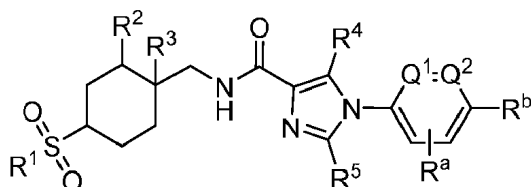
A² es H, o A¹ y A² se toman junto con su nitrógeno adjunto para formar



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención comprende un compuesto de Fórmula I:



Formula I

en donde

R¹ es -alquilo C₍₁₋₄₎, -NH₂, -NHalquilo C₍₁₋₄₎, -N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, -NHC(O)NH₂, NHC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, -NHC(O)H, o -NHC(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎;

R² es H, -OH o -NH₂;

R³ es -H, -OH, -CN, -NH₂, -CONH₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂CN, -NHalquilo C₍₁₋₄₎, o -CONH alquilo C₍₁₋₄₎;

R⁴ es -H, -Cl, -alquilo C₍₁₋₄₎, -F, -CN, -C(O)NH₂, o $\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}$; en donde dicho -alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

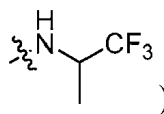
R⁵ es -alquilo C₍₁₋₄₎, en donde dicho -alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con -CN, -OH, -OCH₃, -OCF₃, o hasta seis átomos de flúor;

Q¹ es N o CR^c;

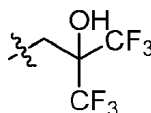
Q² es N o CH; siempre que Q² no sea N si Q¹ es N;

R^a es -F, -Cl, -OCD₃, -CN, -Oalquilo C₍₁₋₃₎ o -alquilo C₍₁₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₁₋₃₎ y dicho Oalquilo C₍₁₋₃₎ están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor;

R^b es -NA¹A² (incluyendo



-alquilo C₍₃₋₆₎ (incluyendo

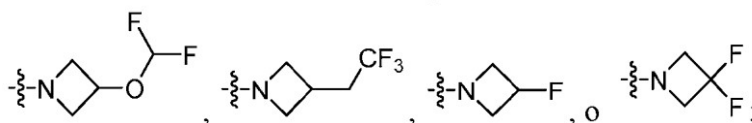
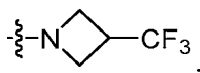


) o -Oalquilo C₍₁₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₃₋₆₎ está opcionalmente sustituido con -OH u oxo, y el -alquilo C₍₃₋₆₎ puede estar adicionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor, y dicho -Oalquilo C₍₁₋₃₎ está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor;

R^c es -H, -OCH₃, -F, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -Cl;

A¹ es -alquilo C₍₂₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₂₋₃₎ está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

A² es H, o A¹ y A² se toman junto con su nitrógeno unido para formar



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

En otra realización de la invención:

R¹ es -alquilo C₍₁₋₃₎, -NH₂, -NHalquilo C₍₁₋₂₎, -N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, -NHC(O)NH₂, NHC(O)alquilo C₍₁₋₂₎, -NHC(O)H, o -NHC(O)NHCH₃;

R² es H, -OH o -NH₂;

R³ es -H, -OH, -CN, -NH₂, -CONH₂, -CO₂H, -CO₂CH₂CH₃, o -CH₂OH;

R⁴ es -H, -Cl, -alquilo C₍₁₋₄₎, -F, -CN, -C(O)NH₂, $\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}$, o -CF₃;

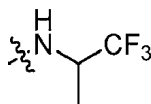
R⁵ es -alquilo C₍₁₋₄₎, en donde dicho -alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con -CN, -OH o -OCH₃;

Q¹ es N o CR^c;

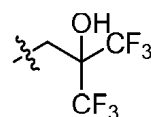
Q² es N o CH; siempre que Q² no sea N si Q¹ es N;

R^a es -F, -Cl, -OCD₃, -CN, -Oalquilo C₍₁₋₃₎ o -alquilo C₍₁₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₁₋₃₎ y dicho Oalquilo C₍₁₋₃₎ están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor;

R^b es -NA¹A² (incluyendo



), -alquilo C₍₃₋₆₎ (incluyendo



) o -Oalquilo C₍₁₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₃₋₆₎ está opcionalmente sustituido con -OH u oxo, y el -alquilo C₍₃₋₆₎ puede estar adicionalmente sustituido con hasta seis flúor átomos, y dicho -Oalquilo C₍₁₋₃₎ está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor;

R^c es -H, -OCH₃, -F, -CH₃, -CF₃ o -OCF₃;

A¹ es -alquilo C₍₂₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₂₋₃₎ está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor; A² es H;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización de la invención:

R¹ es -alquilo C₍₁₋₃₎, -NH₂, -NHalquilo C₍₁₋₂₎ o -N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂;

R² es -H o -OH;

R³ es -H, -OH, -CN o -NH₂;

R⁴ es -H, -Cl, -alquilo C₍₁₋₄₎, -F, -CN, -C(O)NH₂,



, o -CF₃;

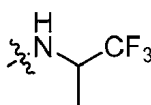
R⁵ es -alquilo C₍₁₋₄₎;

Q¹ es N o CR^c;

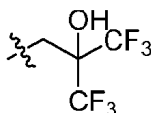
Q² es N o CH; siempre que Q² no sea N si Q¹ es N;

R^a es -F, -OCD₃, -Oalquilo C₍₁₋₃₎, o -alquilo C₍₁₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₁₋₃₎ y dicho Oalquilo C₍₁₋₃₎ están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor;

R^b es



, -alquilo C₍₃₋₆₎ (incluyendo



5) o -Oalquilo $C_{(1-3)}$, en donde dicho -alquilo $C_{(3-6)}$ está opcionalmente sustituido con -OH u oxo, y el -alquilo $C_{(3-6)}$ puede estar adicionalmente sustituido con hasta seis flúor átomos, y dicho -Oalquilo $C_{(1-3)}$ está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor;

10 R^c es -H, -OCH₃, -F o -CH₃;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención:

15 R^1 es -alquilo $C_{(1-2)}$, -NH₂, -NHalquilo $c_{(1-2)}$ o -N(alquilo $C_{(1-2)}$)₂;

R^2 es -H o -OH;

20 R^3 es -H, -OH, -CN o -NH₂;

R^4 es -H, -Cl, -alquilo $C_{(1-4)}$, -F, -CN, -C(O)NH₂, o

25 ;

R^5 es -alquilo $C_{(1-4)}$;

30 Q^1 es N o CR^c;

² es N o CH; siempre que Q² no sea N si Q¹ es N;

R^a es -F, -OCH₃, -OCD₃, -OCHF₂, -OCF₃, o -alquilo $C_{(1-3)}$, en donde dicho -alquilo $C_{(1-3)}$ está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor átomos;

35 R^b es

40 ;

, o -alquilo $C_{(3-6)}$ (incluyendo

45 ;

50), donde dicho -alquilo $C_{(3-6)}$ está opcionalmente sustituido con -OH u oxo, y el -alquilo $C_{(3-6)}$ puede estar sustituido adicionalmente con hasta seis átomos de flúor;

R^c es -H, -OCH₃ o -F;

55 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

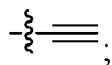
En otra realización de la invención:

60 R^1 es -CH₃, -NH₂, -NHCH₃ o -N(CH₃)₂;

R^2 es -H o -OH;

R^3 es -H, -OH o -CN;

65 R^4 es -H, -Cl, -CH₃, -F, -CN, -C(O)NH₂, o



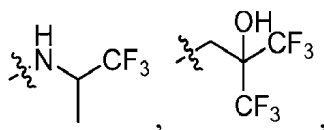
R⁵ es -alquilo C₍₁₋₄₎;

Q¹ es N o CR^c;

Q² es N o CH; siempre que Q² no sea N si Q¹ es N;

R^a es -F, -OCH₃, -OCD₃, -OCHF₂, -OCF₃ o -alquilo C₍₁₋₂₎;

R^b es

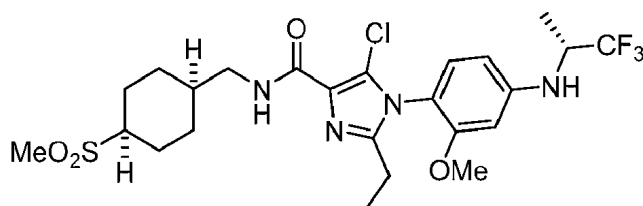
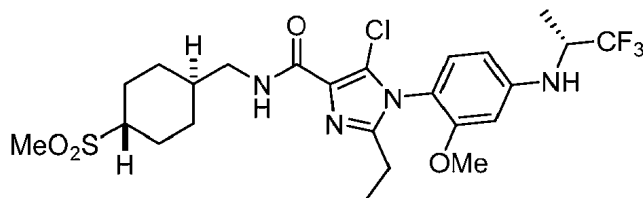
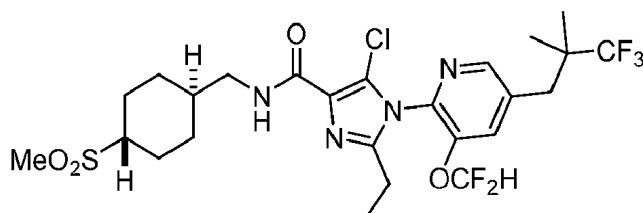
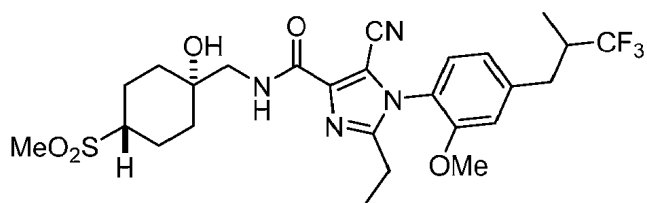


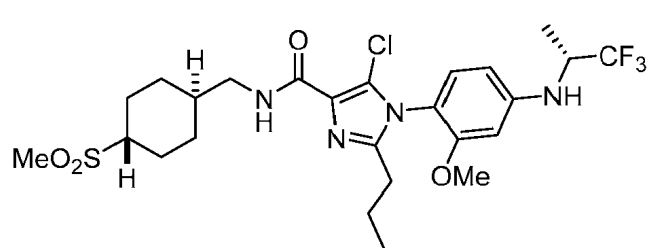
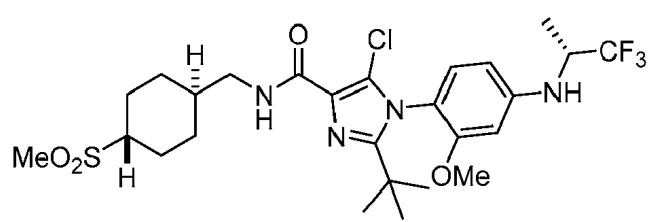
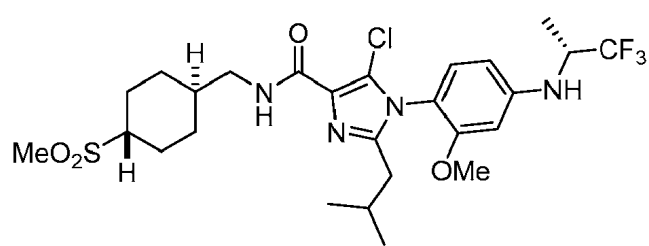
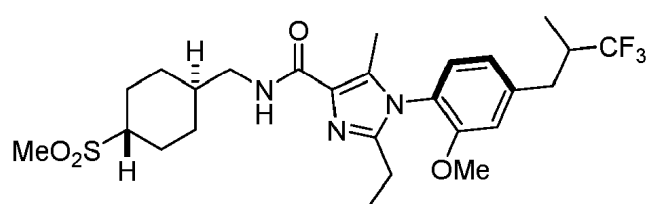
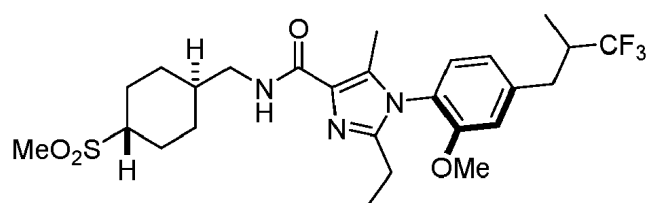
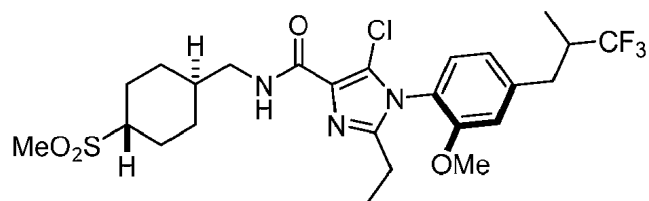
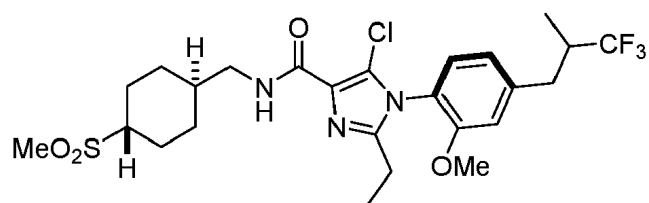
o -alquilo C₍₃₋₆₎, en donde dicho -alquilo C₍₃₋₆₎ está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

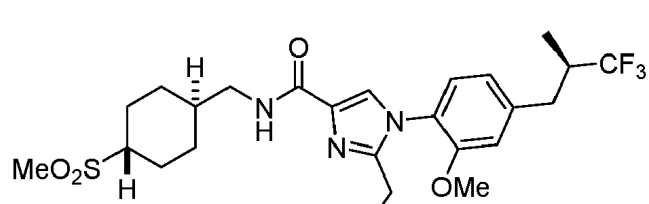
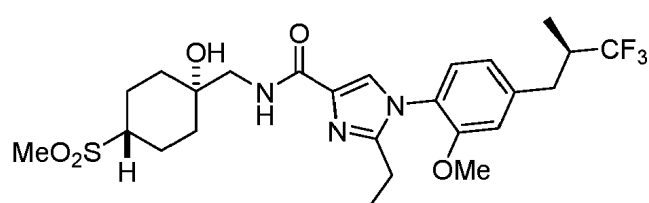
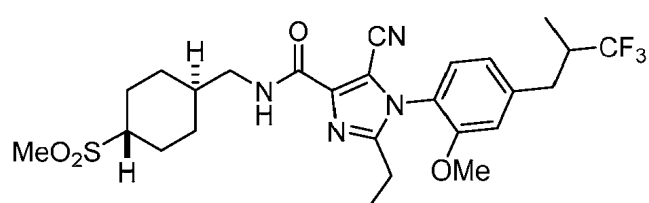
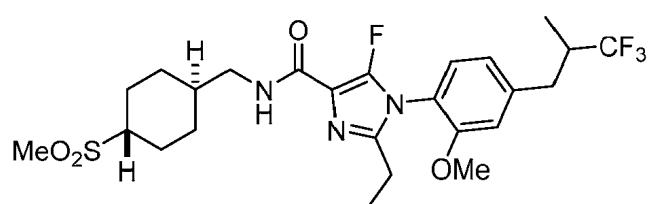
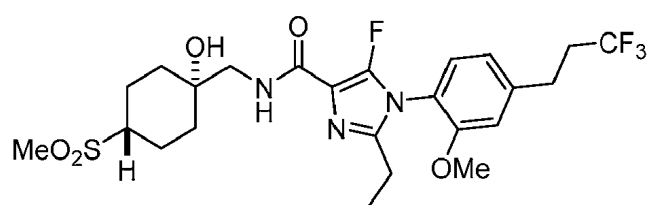
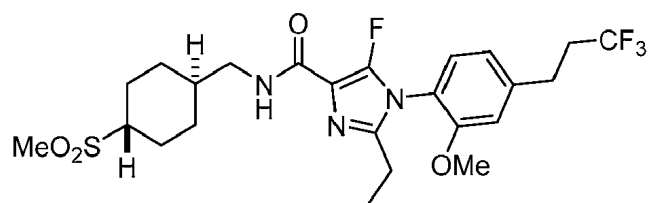
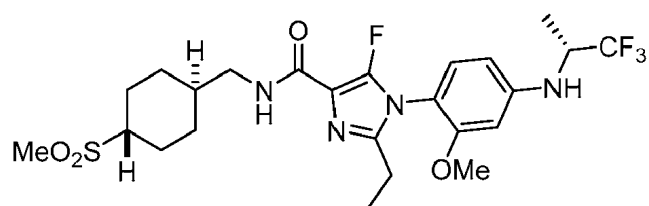
R^c es -H o -F;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

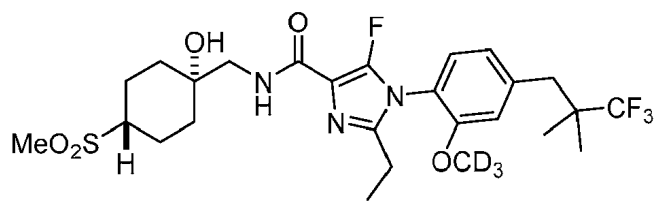
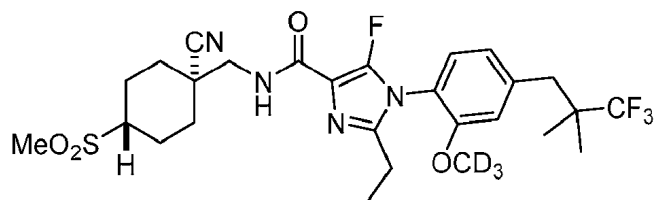
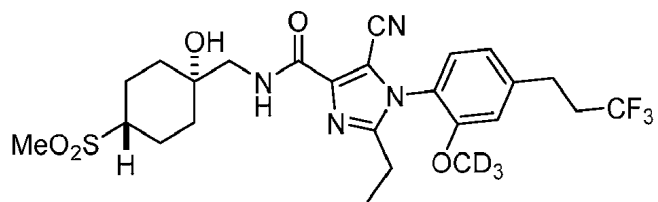
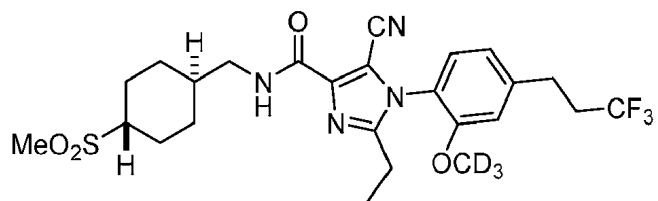
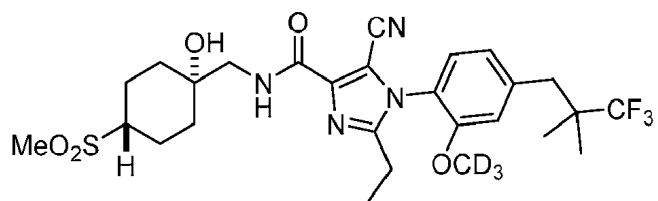
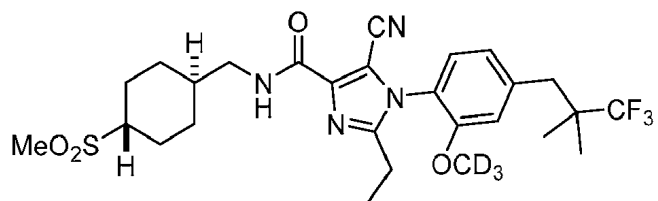
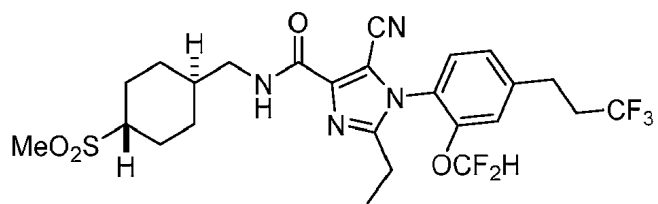


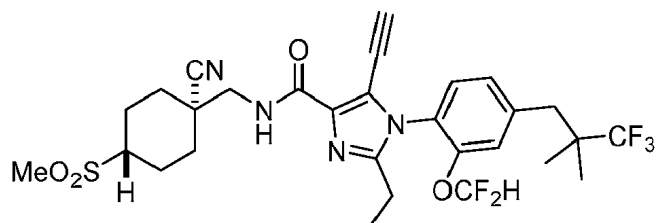
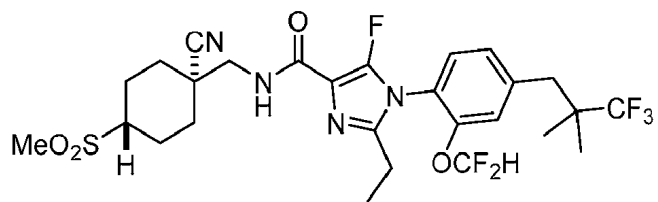
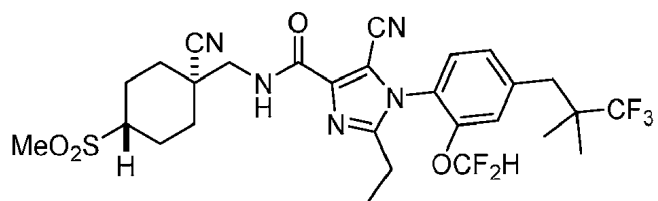
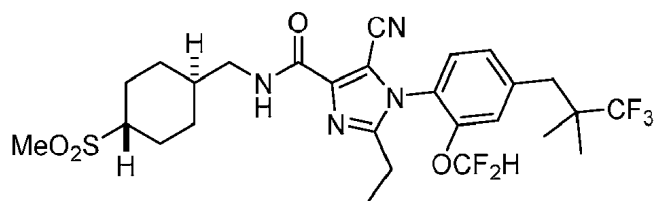
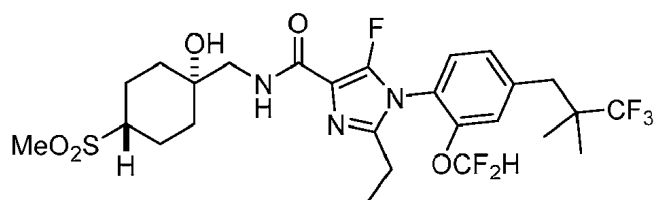
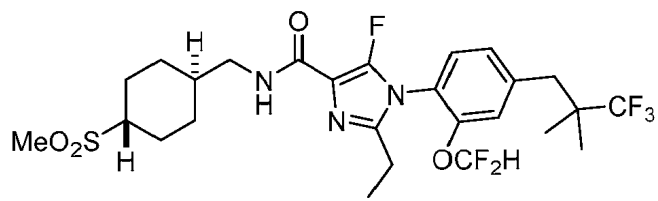
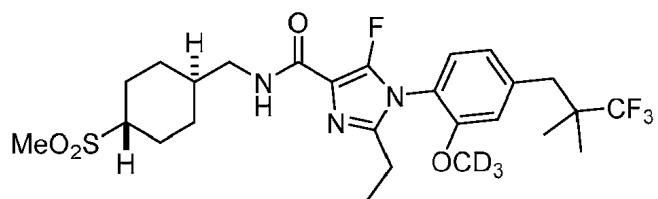




65







10



20



30



40



45



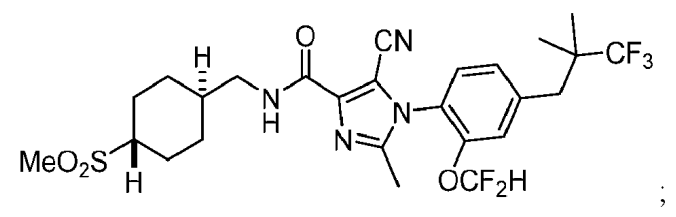
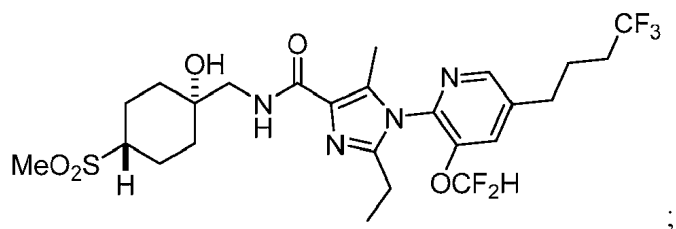
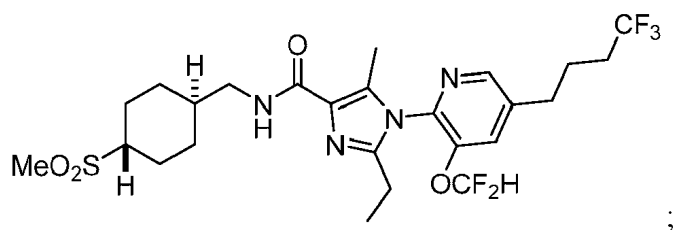
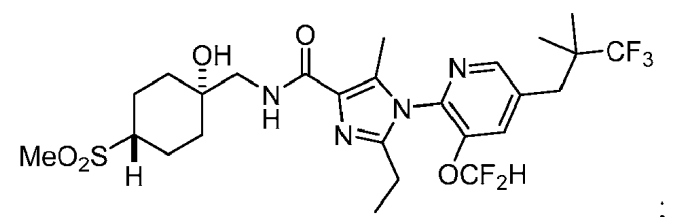
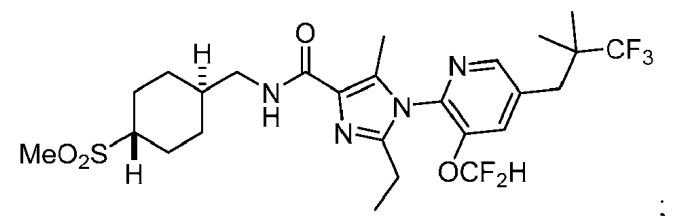
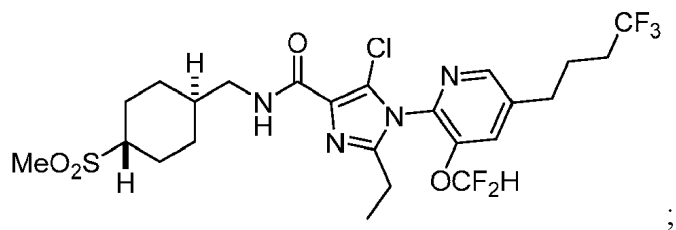
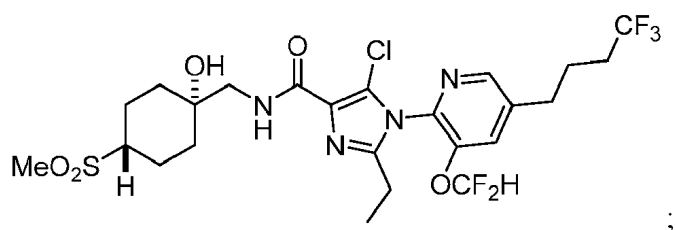
50

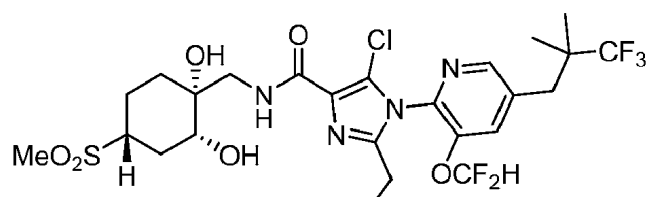
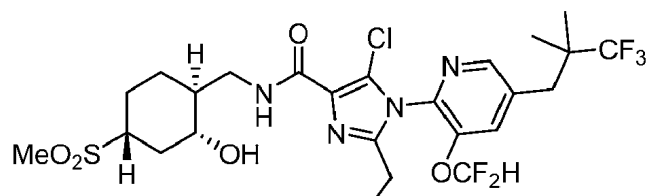
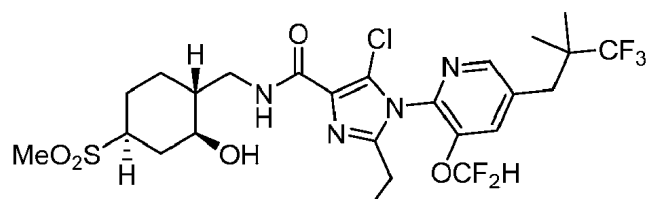
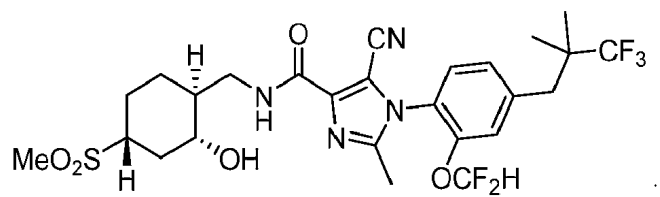
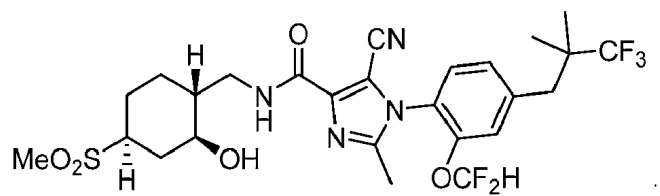
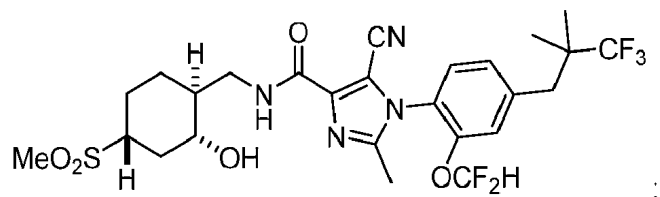
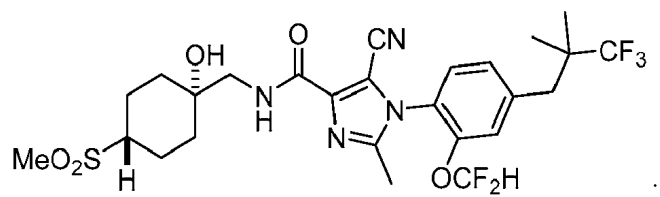


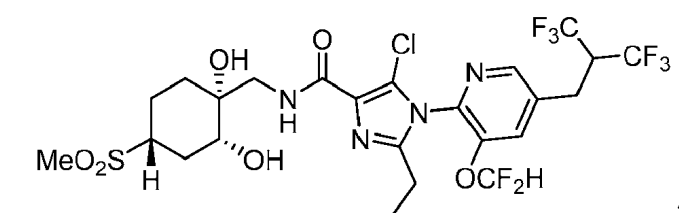
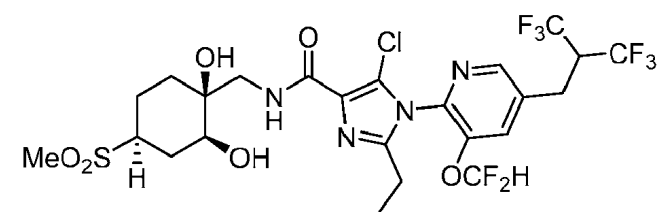
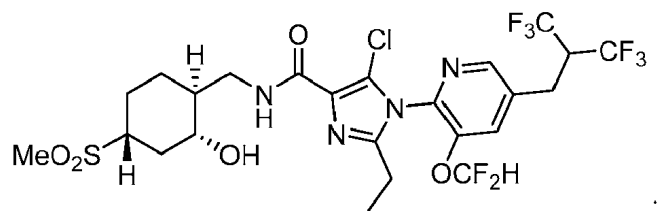
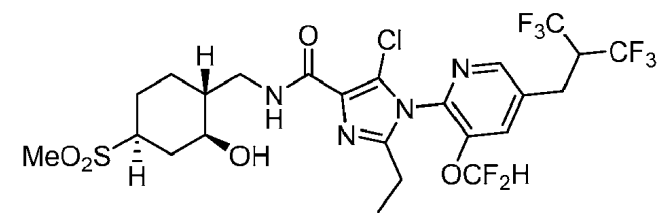
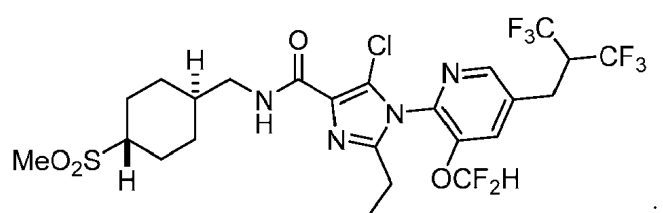
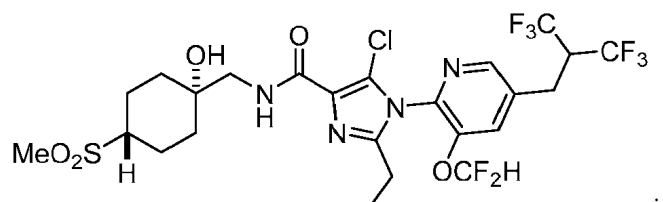
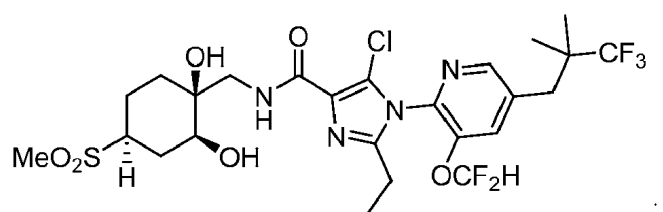
60

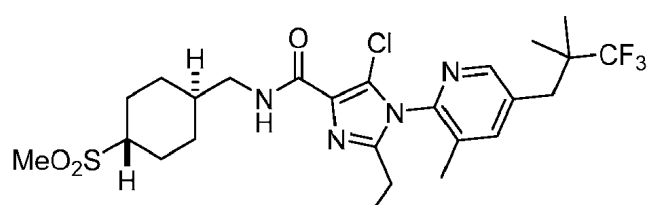
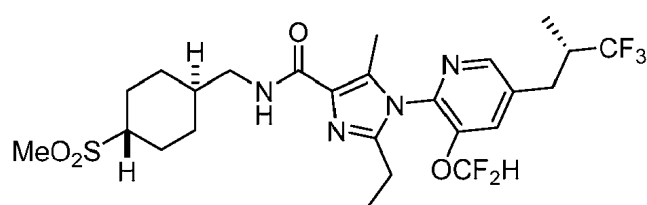
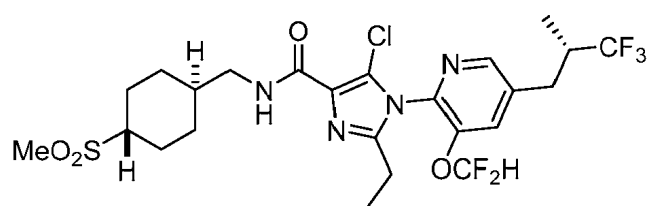
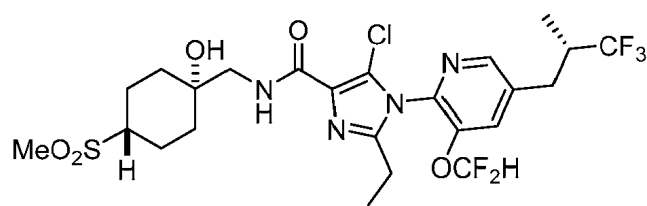
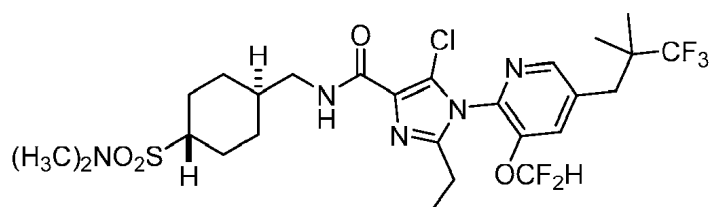
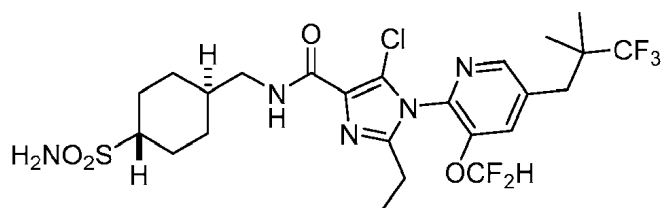
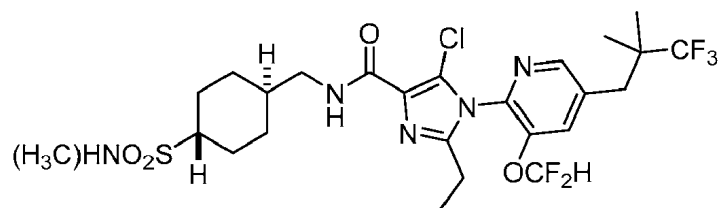


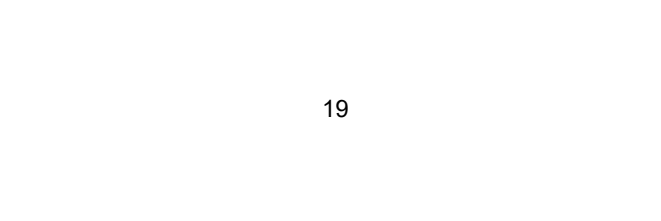
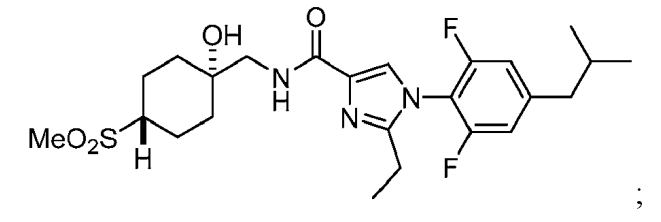
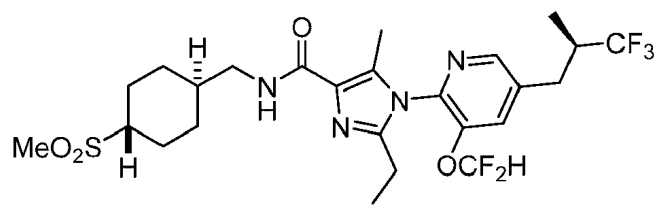
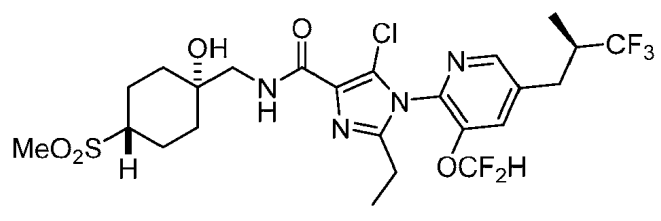
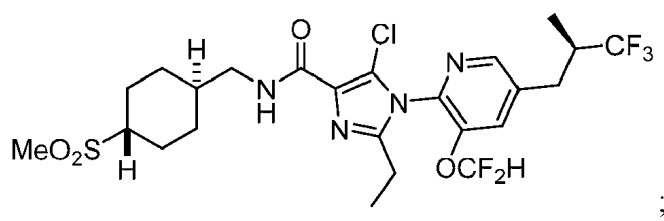
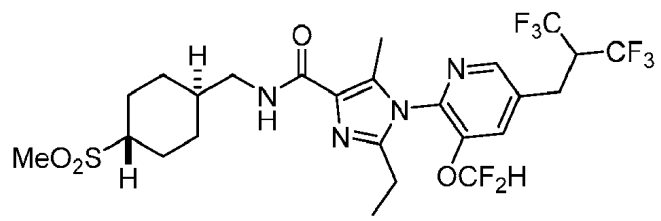
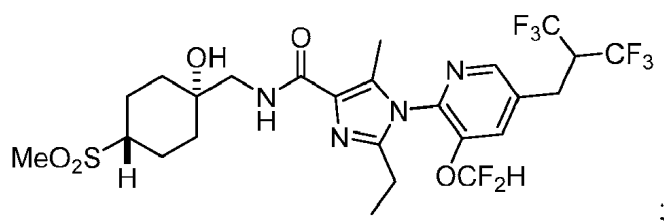
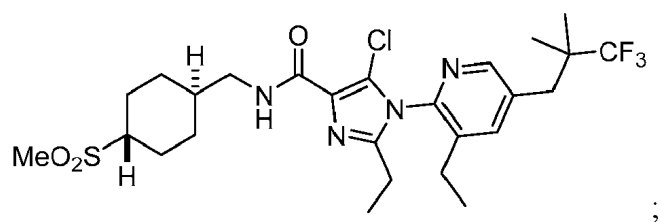
65

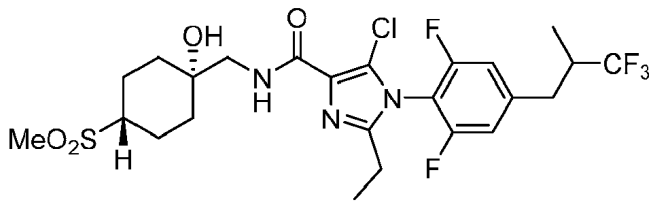
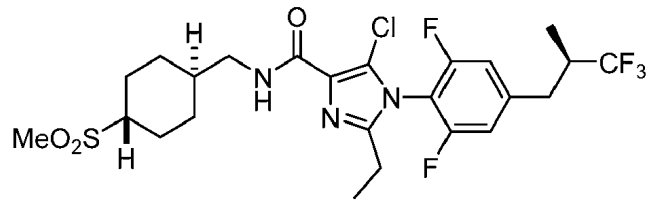
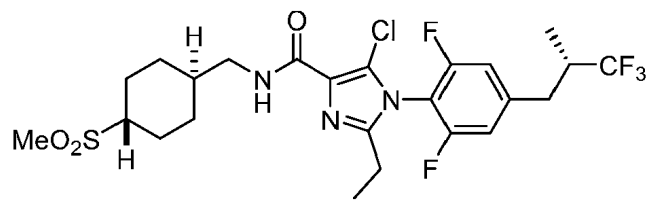
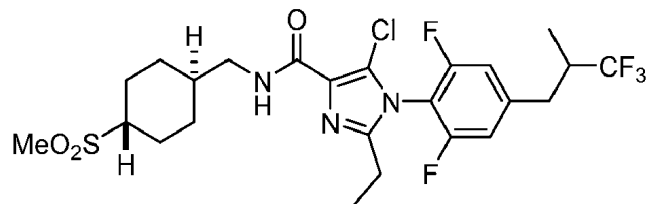
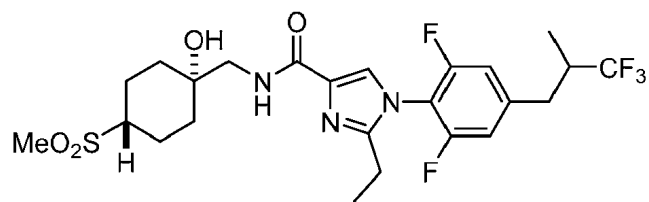
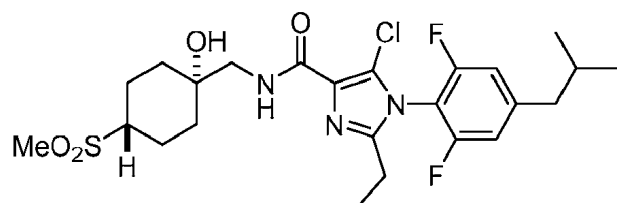
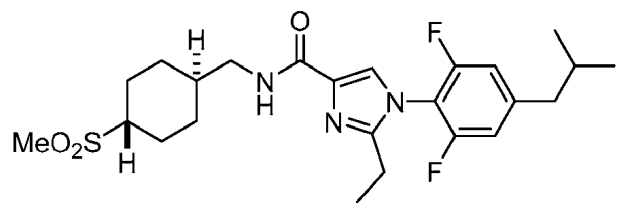


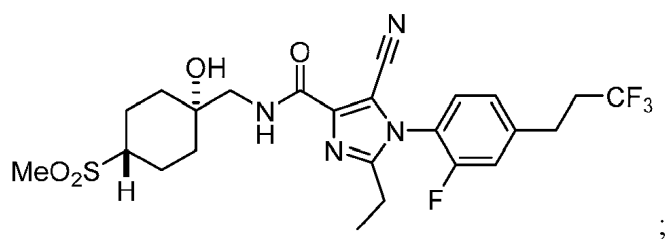
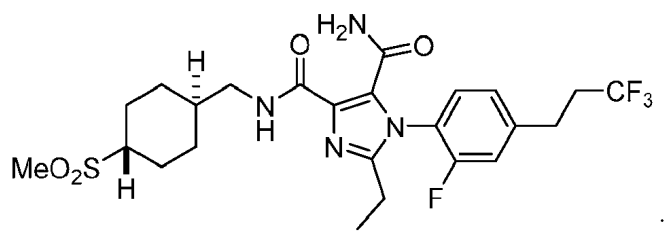
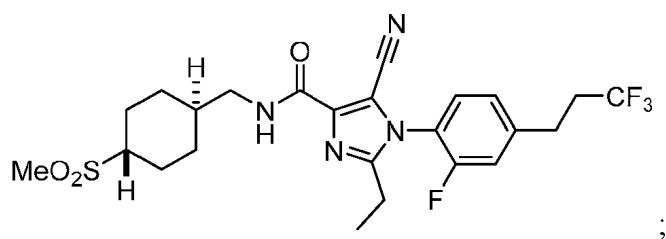
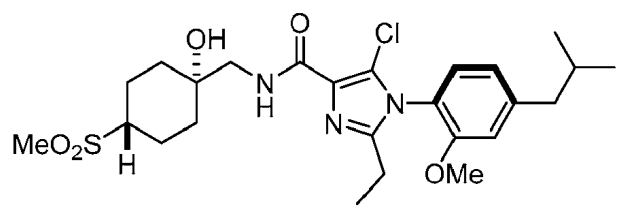
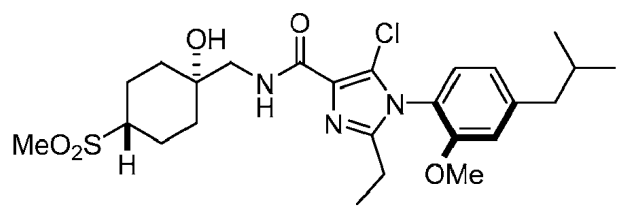
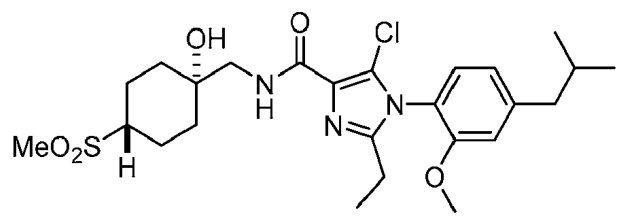
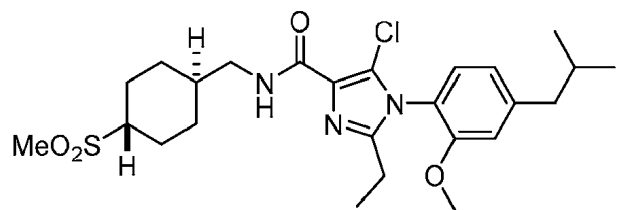




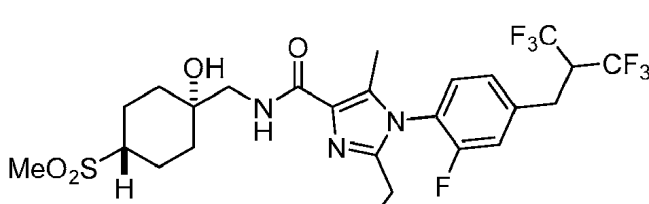
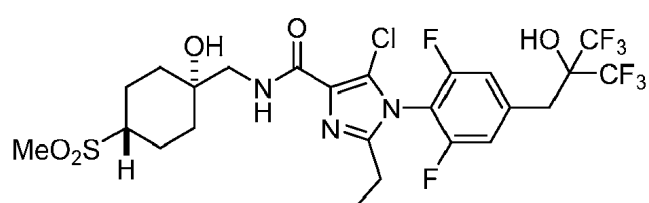
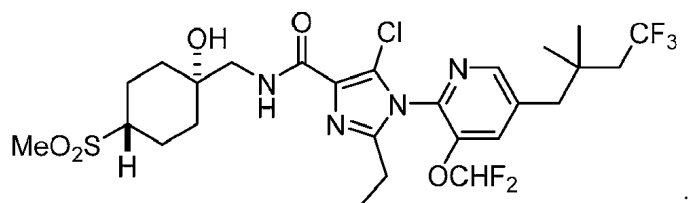
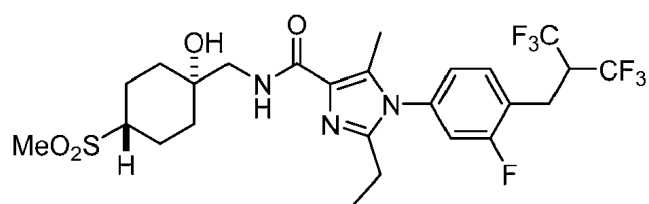
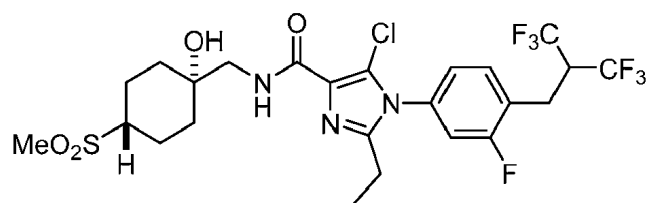
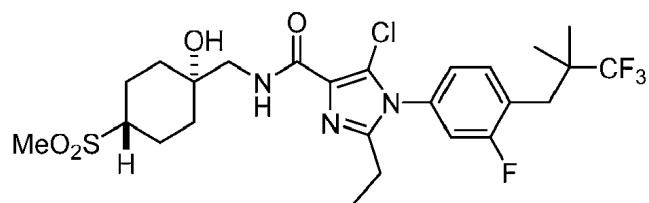
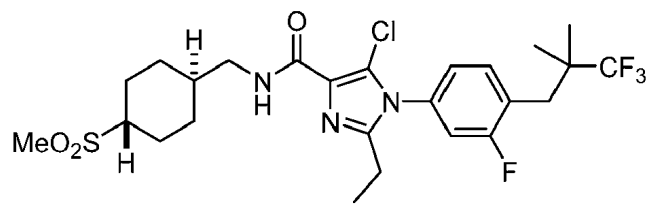


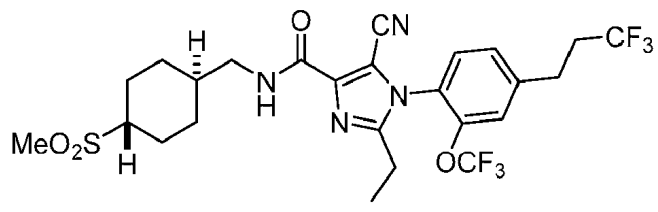
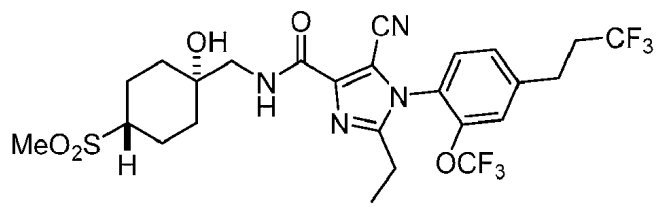
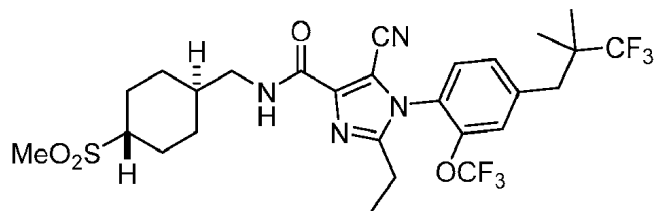
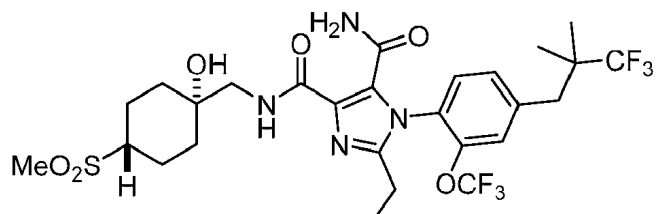
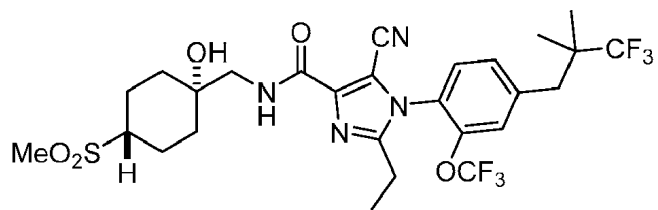
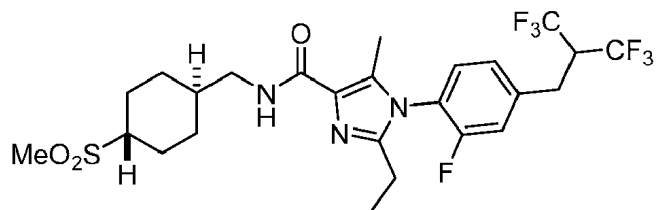


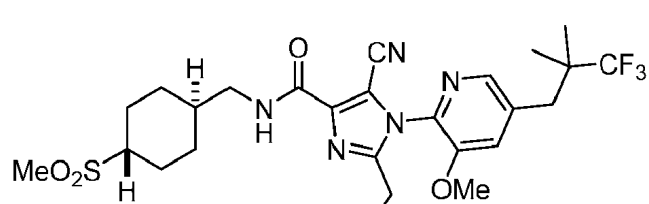
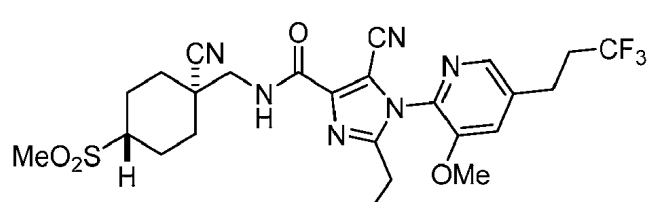
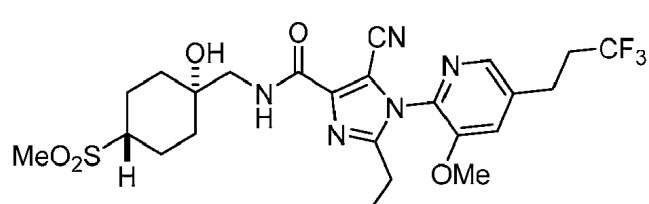
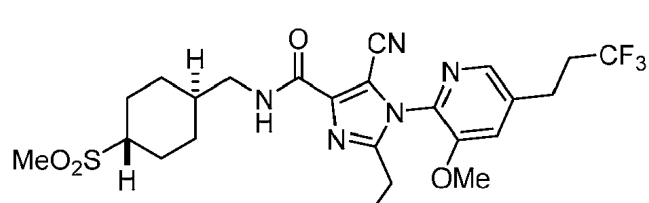
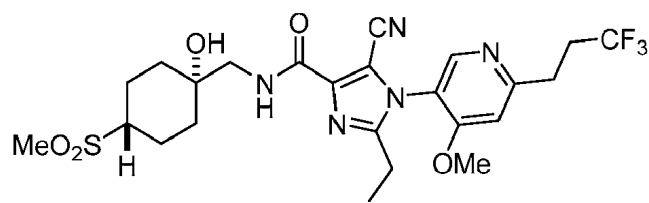
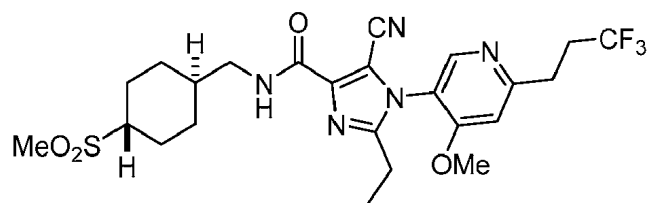
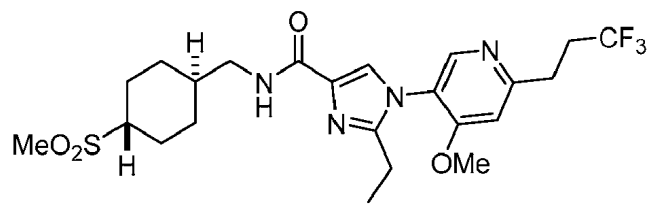


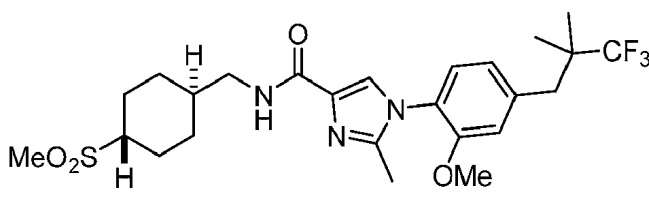
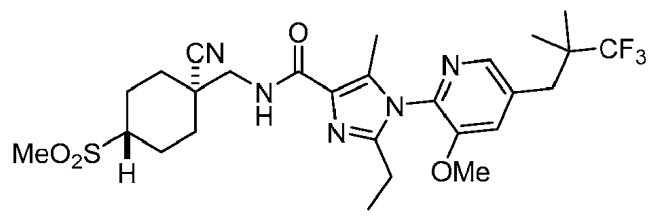
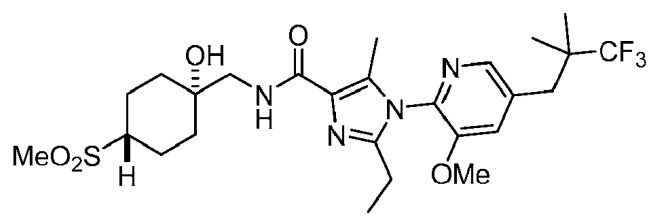
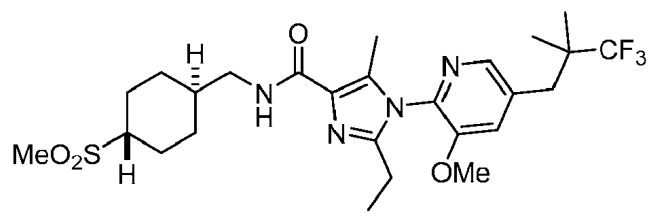
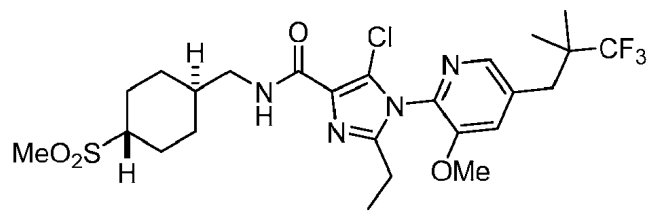
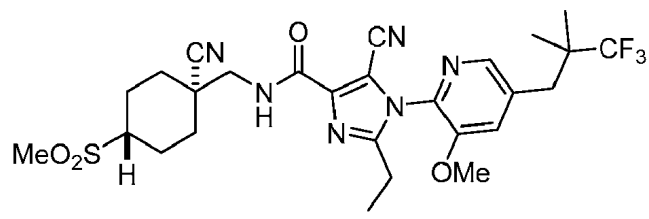
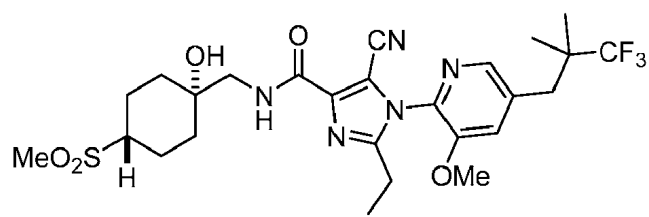


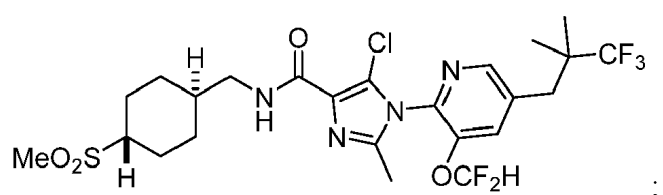
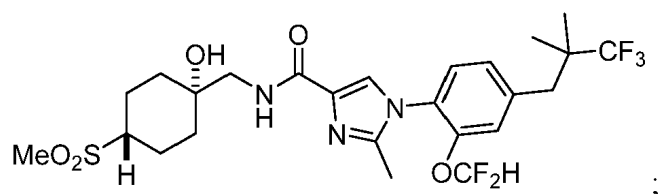
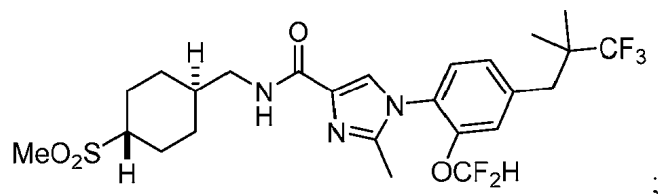
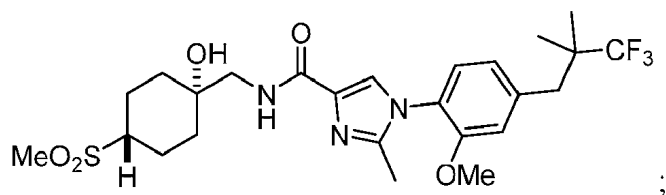












y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención comprende un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatorios mediados por ROR γ t que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, nefritis, rechazo de aloinjertos de órganos, pulmón fibroide, fibrosis cística, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, *estafilococos* invasivos, inflamación después de la cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, lupus eritematoso sistémico, asma, asma alérgica, asma resistente a los esteroides, asma neutrofílica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, miocardiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia crónica cardíaca, angiostenosis, restenosis, trastornos de reperusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, carcinomas de vejiga, mama, cuello uterino, colon, pulmón, próstata o estómago, depresión y síndrome metabólico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho

síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

5 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: depresión y síndrome metabólico.

10 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

15 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: enfermedades inflamatorias intestinales, artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a los esteroides, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

25 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: enfermedades inflamatorias intestinales, artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a esteroides, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, depresión y síndrome metabólico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

30 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: artritis reumatoide y psoriasis que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

35 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: artritis psoriásica y psoriasis que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

40 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: depresión y síndrome metabólico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

45 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o composición o medicamento del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios o agentes inmunosupresores, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: artritis reumatoide y psoriasis.

50 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una composición o un medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o composición o medicamento del mismo, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: artritis psoriásica y psoriasis, en donde dicho compuesto o composición o medicamento del mismo está en terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios o agentes inmunosupresores.

55 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una composición o un medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o

composición o medicamento del mismo, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: depresión y síndrome metabólico, en donde dicho compuesto o composición o medicamento del mismo está en terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios o agentes inmunosupresores.

5 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es artritis reumatoide, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

10 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es psoriasis que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

15 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es un trastorno pulmonar obstructivo crónico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello, una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

20 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es artritis psoriásica que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

25 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es espondilitis anquilosante que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

30 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar una enfermedad inflamatoria intestinal, en donde dicha enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

35 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar una enfermedad inflamatoria intestinal, en donde dicha enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

40 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es asma neutrofílica que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

45 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es asma resistente a esteroides que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

50 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

55 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es lupus eritematoso sistémico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

60 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es depresión que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una

65

cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es síndrome metabólico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en métodos de modular la actividad de ROR γ t en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I.

Otra realización de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de inhibir la producción de interleucina-17, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I.

DEFINICIONES

El término "administrar" significa un método para prevenir, tratar o mejorar terapéutica o profilácticamente un síndrome, trastorno o enfermedad como se describe en la presente usando un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo. Tales métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma, composición o medicamento del compuesto en diferentes momentos durante el curso de una terapia o concurrentemente en forma de combinación. Se entiende que la invención abarca todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.

El término "sujeto" se refiere a un paciente, que puede ser un animal, típicamente un mamífero, típicamente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento y está en riesgo de (o es susceptible de) desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad que está asociada con la expresión aberrante de ROR γ t o la sobreexpresión de ROR γ t, o un paciente con una afección inflamatoria que acompaña a síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con la expresión aberrante de ROR γ t o sobreexpresión de ROR γ t.

El término "cantidad eficaz" significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando.

Como se usa en la presente, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término "alquilo" se refiere a radicales tanto de cadena lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con un OCH₃, un OH o hasta dos átomos de flúor.

El término "C_(a-b)" (donde *a* y *b* son números enteros que se refieren a un número designado de átomos de carbono) se refiere a un radical alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en el que el alquilo aparece como la raíz del prefijo que contiene de *a* a *b* átomos de carbono inclusive. Por ejemplo, C₍₁₋₄₎ indica un radical que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

El término "oxo" se refiere a un sustituyente en un grupo alquilo, en donde dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono han sido reemplazados por un solo átomo de oxígeno. Dicho átomo de oxígeno tiene un enlace doble con dicho átomo de carbono, reemplazando el par de enlaces simples con átomos de hidrógeno.

SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

Las sales aniónicas/ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietioduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

Las sales catiónicas/básicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, aluminio, 2-amino-2-hidroxi-metil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroxi-metil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoníaco, benzetina, *t*-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaina, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, *N*-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, *t*-butóxido de potasio, hidróxido de potasio (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato de sodio, 2-etilhexanoato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina o zinc.

MÉTODOS DE USO

La presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatorios mediados por RORyt que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

Como RORyt es una isoforma *N*-terminal de RORy, se reconoce que es probable que los compuestos de la presente invención que son moduladores de RORyt también sean moduladores de RORy. Por lo tanto, se pretende que la descripción mecánica "moduladores RORyt" abarque también los moduladores RORy.

Cuando se emplean como moduladores de RORyt, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g, en dosis diarias únicas o divididas. La dosificación administrada se verá afectada por factores como la vía de administración, la salud, el peso y la edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos concurrentes y no relacionados.

También es evidente para un experto en la técnica que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las dosificaciones óptimas que se administrarán y que variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la potencia de la preparación y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluyendo la edad del sujeto, el peso, la dieta y el momento de la administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son, por tanto, ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se ameriten intervalos de dosificación más altos o más bajos, y tales casos están dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier portador farmacéuticamente aceptable conocido. Los portadores ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cualquier solvente, medio de dispersión, recurbrimiento, agente antibacteriano y antifúngico y agente isotónico adecuados. Los excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen rellenos, aglutinantes, agentes disgregantes y lubricantes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, clorhidrato, bromhidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas como sales de dicitlohexilamino y sales con aminoácidos como arginina. Además, pueden cuaternizarse grupos básicos que contienen nitrógeno, por ejemplo, con haluros de alquilo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio que logre su propósito pretendido. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Alternativa o concurrentemente, la administración puede ser por vía oral. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones isotónicas de carbohidratos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

La presente invención también abarca un método para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Además, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas elaboradas mezclando un portador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención.

POLIMORFOS Y SOLVATOS

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y, como tales, se pretende que se incluyan en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Como se usa en la presente, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de solventes. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de solventes en la red cristalina del sólido cristalino. Se pretende que el término "solvato" abarque tanto solvatos en fase de solución como aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance polimorfos y solvatos de los compuestos de la presente invención. El término "administrar" abarcará los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descritos en la presente con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato de los mismos, que obviamente estarían incluidos dentro del alcance de la invención aunque no se divulguen específicamente.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto como se describe en la Fórmula I para su uso como medicamento.

En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en la Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con una actividad de ROR γ t elevada o aberrante.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. El término "administrar" abarcará el tratamiento de los varios trastornos descritos con el compuesto divulgado específicamente o con un compuesto que puede no haberse divulgado específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Además, se pretende que dentro del alcance de la presente invención, cualquier elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de Fórmula I, comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de dicho elemento, ya sean de origen natural o producidos sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De manera similar, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los compuestos radiomarcados de Fórmula I pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir como atropisómeros. Los atropisómeros son estereoisómeros que resultan de la rotación impedida alrededor de enlaces simples donde la barrera de la tensión estérica a la rotación es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los conformeros. Debe entenderse que todos estos conformeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen por lo menos un estereocentro, pueden existir en consecuencia como enantiómeros o diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sales con un ácido ópticamente activo, como el ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una HPLC o SFC de vial de columna quiral. En algunos casos pueden existir rotámeros de compuestos que son observables por ^1H NMR que lleva a multipletes complejos e integración de picos en el espectro de ^1H NMR.

Los centros quirales, cuyas configuraciones absolutas se conocen, se marcan con los prefijos R y S, asignados por el procedimiento de regla de secuencia estándar y precedidos, cuando es necesario, por los localizadores apropiados. Los centros quirales, de los cuales se conocen las configuraciones relativas pero no las

absolutas, se marcan arbitrariamente con los prefijos R* y S*, precedidos cuando sea necesario por los localizadores apropiados. Estos prefijos son asignados por el procedimiento de regla de secuencia estándar en la suposición arbitraria de que el centro de quiralidad con el localizador más bajo tiene quiralidad R. Cuando un compuesto contiene centros quirales con configuraciones absolutas conocidas y un conjunto de centros quirales estéricamente no relacionados con configuraciones relativas conocidas pero configuraciones absolutas desconocidas, entonces se usan R* y S* para designar a estos últimos. (Pure & Appl. Chem. 45, 1976, 11-30). Los racematos que contienen un solo centro quiral se marcan como RS o no se marcan. Para racematos con más de un centro quiral, el centro quiral con el localizador más bajo se marca RS y los demás se marcan RS o SR de acuerdo con si son R o S cuando el centro quiral con el localizador más bajo es R. Los centros estereogénicos pseudoasimétricos se tratan de la misma manera que los centros quirales, pero se les dan símbolos en minúsculas, r o s (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1982, 21, 567-583).

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

ABREVIATURAS

Ac	acetilo
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo
br	amplio
Bu	butilo
Cbz	carboxibencilo
δ	desplazamiento químico de NMR en partes por millón campo abajo desde un estándar
d	doblete
DABSO	aducto de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano bis(dióxido de azufre)
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
Deoxo-Fluor®	trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina (base de Hünig)
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMEN	<i>N,N</i> -dimetiletilendiamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMI	1,3-dimetil-2-imidazolidinona
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dtbpf	1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butilfosfino)ferroceno
EDCI	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
ESI	ionización por electropulverización
Et	etilo
g	gramo(s)
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
Hz	hercios
<i>i</i>	iso
IPA	isopropanol
<i>J</i>	constante de acoplamiento (espectroscopia NMR)
l	litro(s)
LAH	hidruro de litio y aluminio
LC	cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
m	mili o multiplete
m/z	relación masa-carga
M ⁺	ion molecular original
M	molar (moles/litro) o mega

	mCPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
5	min	minuto(s)
	μ	micro
	MS	espectrometría de masas
	MTBE	éter metílico <i>de terc-butilo</i>
	<i>n</i>	normal (prefijo de nomenclatura química)
	n	nano
10	N	normal (concentración equivalente)
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
	NFSI	<i>N</i> -fluorobencenosulfonimida
	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
15	NMO	<i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina
	NMR	resonancia magnética nuclear
	Pd/C	paladio sobre carbono
	PEPPSI-IPr	Dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II)
	Ph	fenilo
20	Pr	propilo
	Pt/C	platino sobre carbono
	q	cuarteto
	ta	temperatura ambiente
	RuPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
25	RuPhos G1	cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)
	RuPhos G2	cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
	s	singlete
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	<i>t</i>	<i>terc</i>
30	t	triplete
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
35	TMS	trimetilsililo
	TosMIC	isocianuro de <i>p</i> -toluenosulfonilmetilo
	Ts	<i>p</i> -toluenosulfonilo
	T3P	anhídrido de ácido propanofosfónico
	v/v	relación volumen a volumen
40	% en peso	porcentaje de peso
	p/p	relación peso a peso

ESQUEMAS GENERALES:

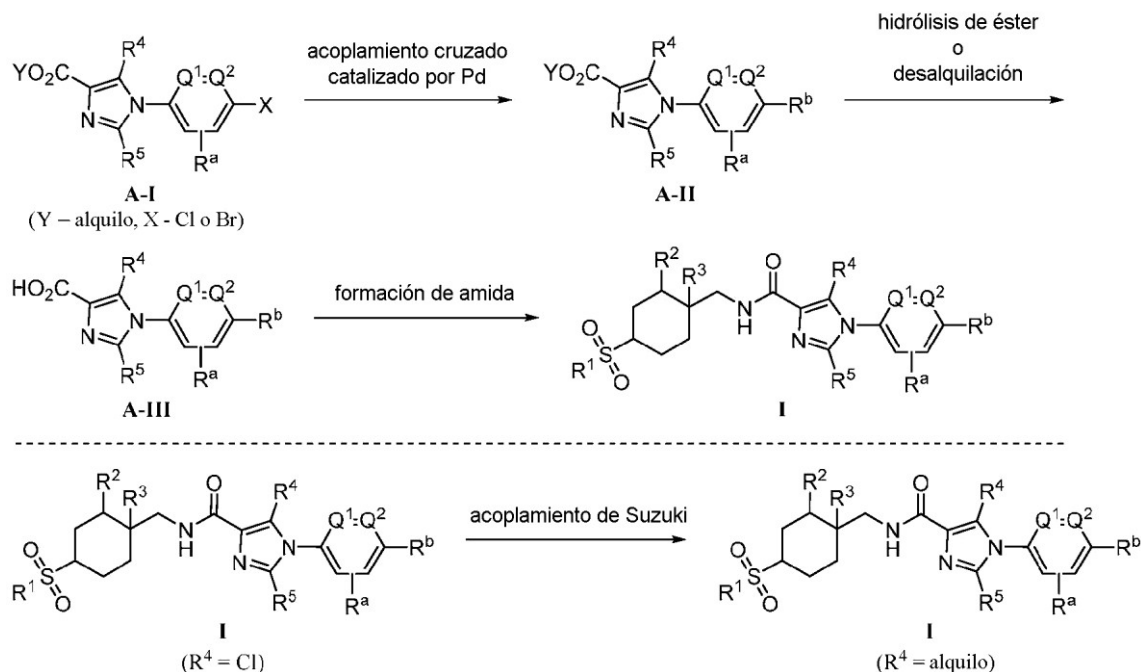
45 Los compuestos de Fórmula I en la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos sintéticos generales conocidos por los expertos en la técnica. Se pretende que los siguientes esquemas de reacción únicamente representen ejemplos de la invención y de ninguna manera se pretende que sean un límite de la invención.

50 Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1. El acoplamiento cruzado catalizado por paladio de haloarenos **A-I** (Y = alquilo, X = Cl o Br) con C- o N- nucleófilos (por ejemplo, reactivos de organoboro, reactivos de organozinc o aminas) puede dar ésteres de imidazol **A-II**. Si **A-II** son ésteres de metilo o etilo, la hidrólisis del éster usando una solución acuosa de hidróxido en un cosolvente como 1,4-dioxano o THF puede dar ácidos carboxílicos imidazol **A-III**. Si **A-II** son ésteres de *terc*-butilo, la desalquilación del éster usando un ácido como TFA en un solvente como DCE puede dar **A-III**. Las amidas de Fórmula I pueden formarse por reacción de **A-III** con aminas o sales de amina promovidas por un reactivo como HATU o EDCI y una base como DIPEA en un solvente como DMF, MeCN o DCM. Las amidas de Fórmula I ($R^4 = Cl$) pueden someterse a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con reactivos de organoboro como la trimetilboroxina usando una combinación de precatalizador y ligando de paladio como RuPhos G1/RuPhos y una base de carbonato como K_2CO_3 en un solvente como 1,4-dioxano para dar amidas de Fórmula I ($R^4 =$ alquilo).

60

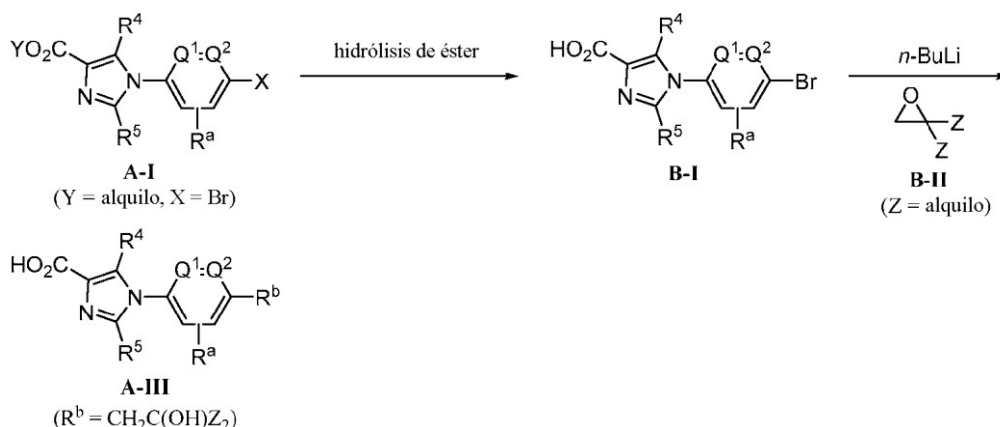
65

Esquema 1



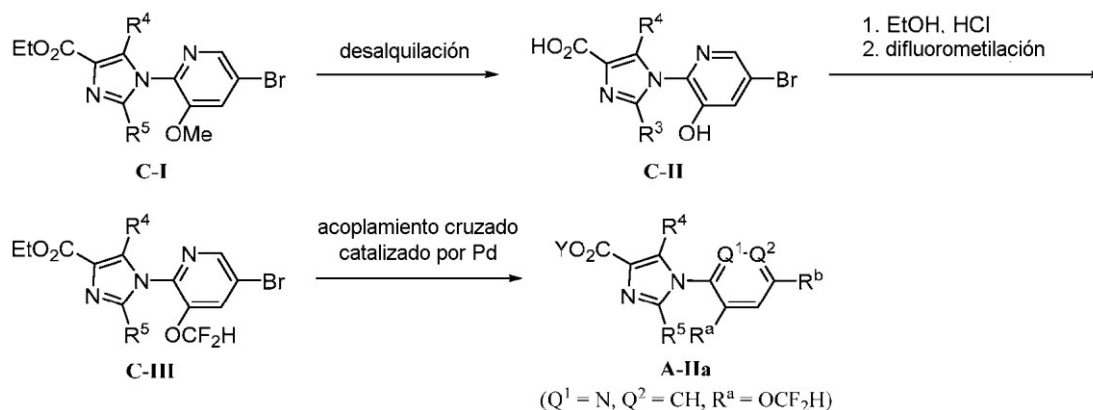
En el Esquema 2 se describe una síntesis alternativa de ácidos carboxílicos de imidazol **A-III**. Los haloarenos **A-I** ($\text{Y} = \text{alquilo}$, $\text{X} = \text{Br}$) pueden someterse a hidrólisis de éster usando una solución acuosa de hidróxido en un cosolvente como 1,4-dioxano o THF para dar ácidos carboxílicos de haloareno **B-I**. El tratamiento de **B-I** con $n\text{-BuLi}$ en un solvente etéreo como THF, seguido por el atrapamiento del producto intermedio de aril-litio resultante con oxiranos **B-II** ($\text{Z} = \text{alquilo}$) puede dar **A-III** ($\text{R}^b = \text{CH}_2\text{C}(\text{OH})\text{Z}_2$).

Esquema 2



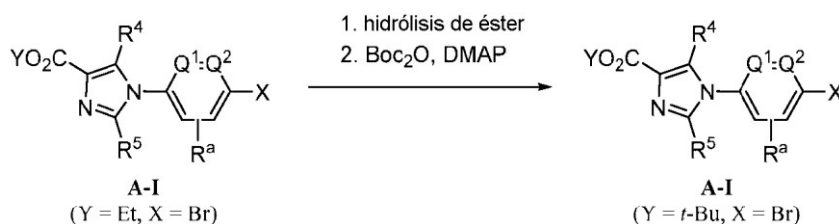
En el Esquema 3 se describe una síntesis alternativa de ésteres de imidazol **A-II**. Los ésteres de piridil imidazol **C-I** pueden someterse a desalquilación concurrente de éter y éster y usando un reactivo como clorhidrato de piridina fundido a 160°C para dar ácidos carboxílicos de piridil imidazol **C-II**. La esterificación de **C-II** por calentamiento en solución etanólica de HCl, seguido de difluorometilación usando un reactivo como clorodifluoroacetato de sodio y una base como Cs_2CO_3 en un solvente como DMF puede dar ésteres de piridil imidazol **C-III**. El acoplamiento cruzado catalizado por paladio de **C-III** con nucleófilos C (por ejemplo, reactivos de organoboro o reactivos de organozinc) pueden dar ésteres de imidazol **A-IIa**.

Esquema 3



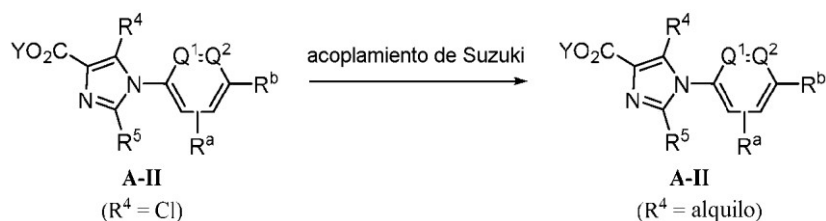
El grupo de éster etílico de los haloarenos **A-I** (Y = Et, X = Br) puede transformarse en un grupo éster *terc*-butílico de acuerdo con el Esquema 4. La hidrólisis del éster **A-I** (Y = Et, X = Br) usando una solución acuosa de hidróxido en un cosolvente como 1,4-dioxano o THF puede dar los ácidos carboxílicos correspondientes. La alquilación de los ácidos carboxílicos usando Boc_2O y un catalizador nucleófilo como DMAP en un solvente como benceno puede dar haloarenos **A-I** (Y = *t*-Bu, X = Br).

Esquema 4



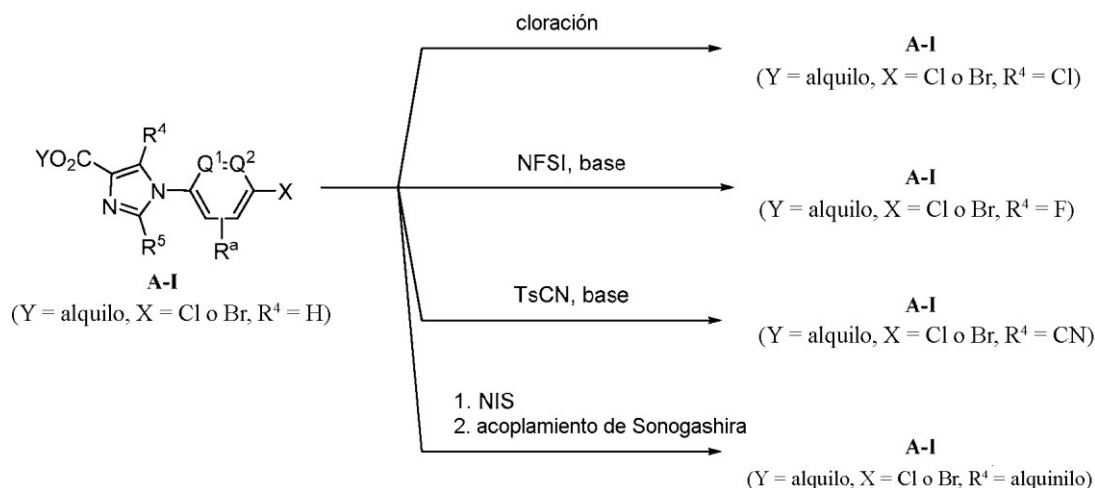
De acuerdo con el Esquema 5 puede introducirse un sustituyente alquilo en la posición 5 del anillo de imidazol de los haloarenos **A-II**. Los haloarenos **A-II** ($R^4 = \text{Cl}$) pueden someterse a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con reactivos de organoboro como la trimetilboroxina usando una combinación de ligando y precatalizador de paladio como RuPhos G1/RuPhos y una base de carbonato como K_2CO_3 en un solvente como 1,4-dioxano para dar haloarenos **A-II** ($R^4 = \text{alquilo}$).

Esquema 5



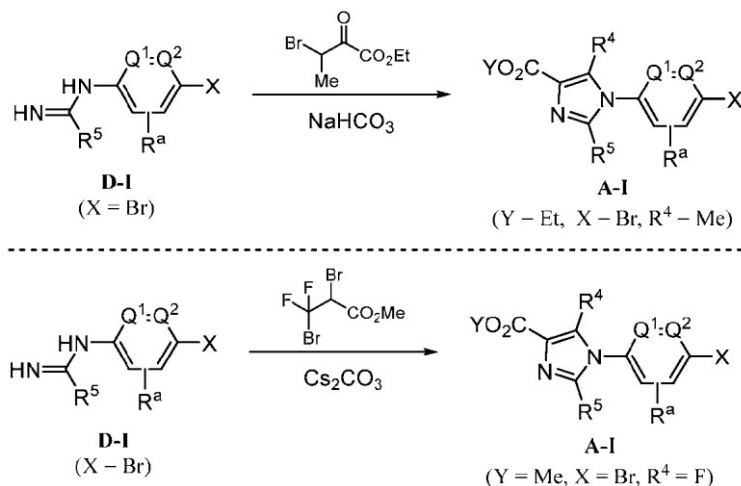
Los sustituyentes pueden introducir en la posición 5 del anillo de imidazol de los haloarenos **A-I** de acuerdo con el Esquema 6. La cloración electrofílica de **A-I** (Y = alquilo, X = Cl o Br, $R^4 = \text{H}$) usando un reactivo como NCS en un solvente como DMF puede dar 5-cloroimidazoles **A-I** ($R^4 = \text{Cl}$). La desprotonación de **A-I** (Y = alquilo, X = Cl o Br, $R^4 = \text{H}$) usando una base como LDA, seguido de la reacción con un reactivo de fluoración electrofílica como NFSI puede dar 5-fluoroimidazoles **A-I** ($R^4 = \text{F}$). La desprotonación de **A-I** (Y = alquilo, X = Cl o Br, $R^4 = \text{H}$) usando una base como $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$, seguido de la reacción con un reactivo de cianación electrofílica como TsCN puede dar 5-cianoimidazoles **A-I** ($R^4 = \text{CN}$). La yodación electrofílica de **A-I** (Y = alquilo, X = Cl o Br, $R^4 = \text{H}$) usando NIS en un solvente como AcOH, seguido del acoplamiento de Sonogashira de los 5-yodoimidazoles resultantes con acetilenos puede dar **A-I** ($R^4 = \text{alquínilo}$).

Esquema 6



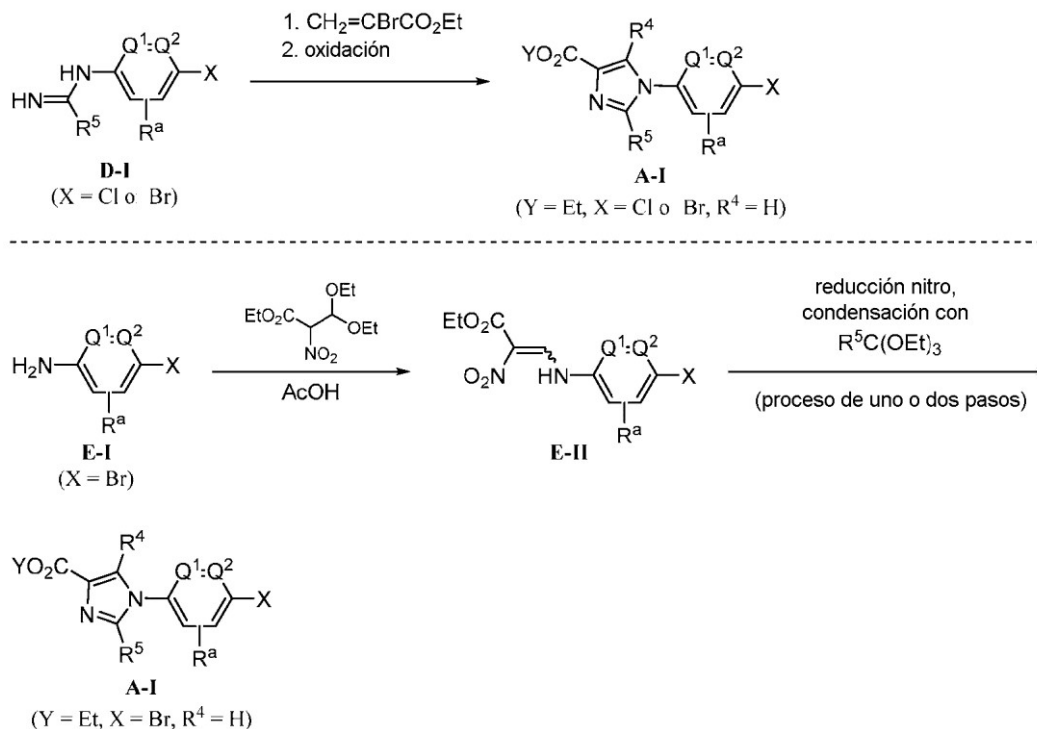
25 Los haloarenos **A-I** con sustituyentes metilo o flúor en la posición 5 del anillo de imidazol pueden construirse de acuerdo con el **Esquema 7**. La ciclocondensación de amidinas **D-I** (X = Br) con 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo usando una base de carbonato como NaHCO₃ en un solvente alcohólico como *i*-PrOH puede dar **A-I** (Y = Et, X = Br, R⁴ = Me). La ciclocondensación de amidinas **D-I** (X = Br) con 2,3-dibromo-3,3-difluoropropanoato de metilo usando una base de carbonato como Cs₂CO₃ en un solvente como DMF puede dar **A-I** (Y = Me, X = Br, R⁴ = F).

Esquema 7



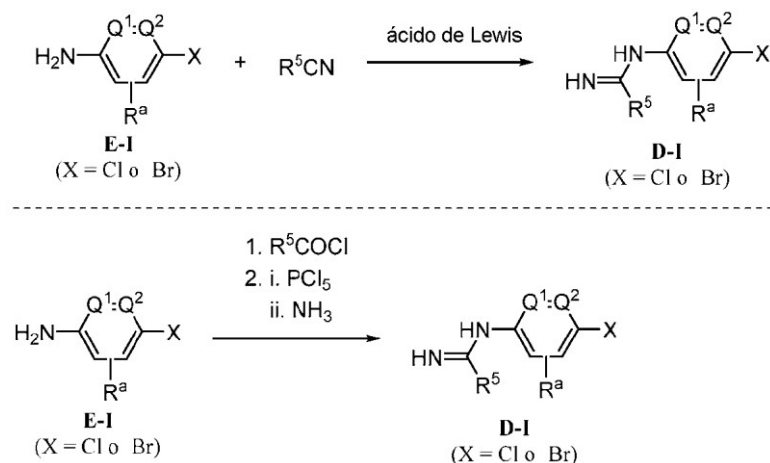
55 Los haloarenos **A-I** sin sustituyentes en la posición 5 del anillo de imidazol pueden construirse de acuerdo con el **Esquema 8**. La ciclocondensación de amidinas **D-I** (X = Cl o Br) con 2-bromoacrilato de etilo usando una base de carbonato como NaHCO₃ o Cs₂CO₃ en un solvente como EtOH o DMF puede dar productos intermedios de éster de imidazolina. Estos productos intermedios pueden oxidarse usando reactivos o combinaciones de reactivos como Pb(OAc)₄ en THF, BrCCl₃ y DBU en DCM, o CCl₄ y DBU en piridina/MeCN para dar **A-I** (Y = Et, X = Cl o Br, R⁴ = H). Una preparación alternativa comienza con la condensación de aminoarenos **E-I** (X = Br) con 3,3-dietoxi-2-nitropropanoato de etilo en un solvente como AcOH para dar enaminas **E-II**. La reducción del grupo nitro puede lograrse usando condiciones de hidrogenación catalizadas por Pt/C o usando agentes reductores como hierro o zinc. La condensación de las diaminas resultantes con ortoformiatos puede lograrse in situ durante el paso de hidrogenación o en un paso posterior para dar **A-I** (Y = Et, X = Br, R⁴ = H).

Esquema 8



Las amidinas **D-I** (X = Cl o Br) pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 9**. La reacción de aminoarenos **E-I** (X = Cl o Br) con nitrilos de alquilo promovidos por ácidos de Lewis como AlMe₃ o SnCl₄ en un solvente de hidrocarburo como tolueno puede dar amidinas **D-I** (X = Cl o Br). Una preparación alternativa comienza con la reacción de **E-I** (X = Cl o Br) con cloruros de ácido alifático para dar las amidas correspondientes. El tratamiento de las amidas con PCl₅ en un solvente como DCM, seguido de la reacción de los cloruros de imidoilo resultantes con amoníaco puede dar **D-I** (X = Cl o Br).

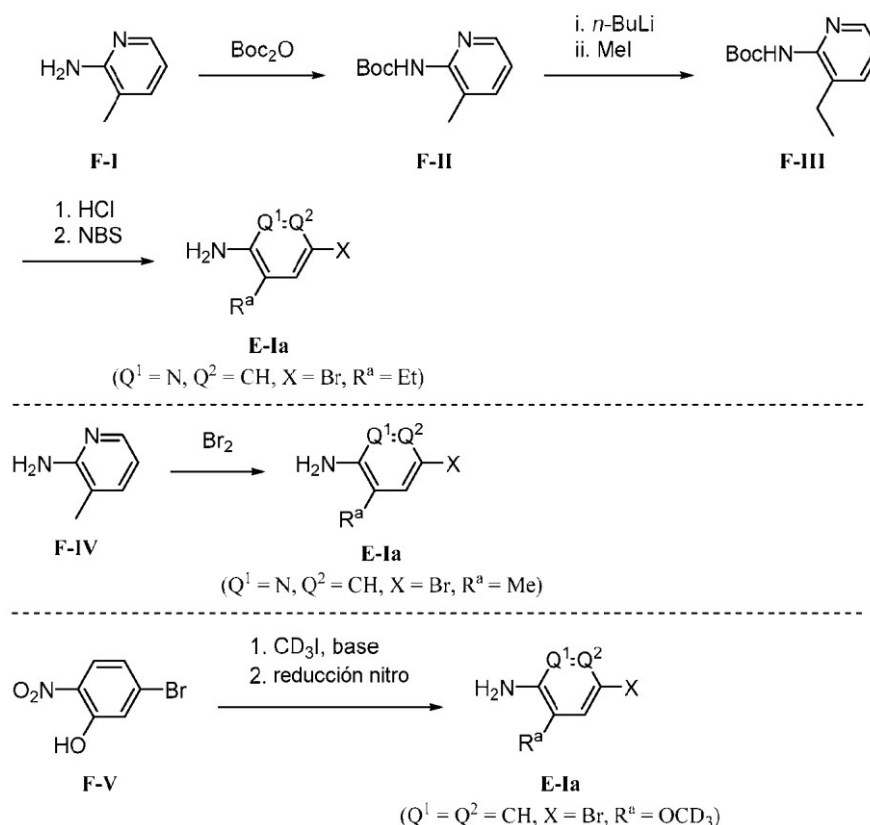
Esquema 9



Los aminoarenos **E-I** pueden adquirirse de proveedores comerciales o prepararse como se describe en el **Esquema 10**. La reacción de 3-metilpiridin-2-amina (**F-I**) con Boc₂O en un solvente como EtOAc/hexanos puede dar (3-metilpiridin-2-il)carbamato de *terc-butilo* (**F-II**). La litación de **F-II** usando *n*-BuLi en un solvente como THF, seguido de la captura del producto intermedio de organolitio con MeI puede dar (3-etilpiridin-2-il)carbamato de *terc-butilo* (**F-III**). El tratamiento de **F-III** con un ácido fuerte como HCl en un solvente como EtOAc, seguido de la bromación del producto intermedio de aminopiridina resultante con NBS en una mezcla de solventes como 1,4-dioxano/agua puede dar 5-bromo-3-etilpiridin-2-amina (**E-Ia**, Q¹ = N, Q² = CH, X = Br, R^a = Et). La 5-bromo-3-metilpiridin-2-amina (**E-Ia**; Q¹ = N, Q² = CH, X = Br, R^a = Me) puede prepararse por bromación de 3-metilpiridin-2-amina (**F-IV**) usando bromo molecular en un solvente como DCM. La 4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)anilina (**E-Ia**; Q¹ = Q² =

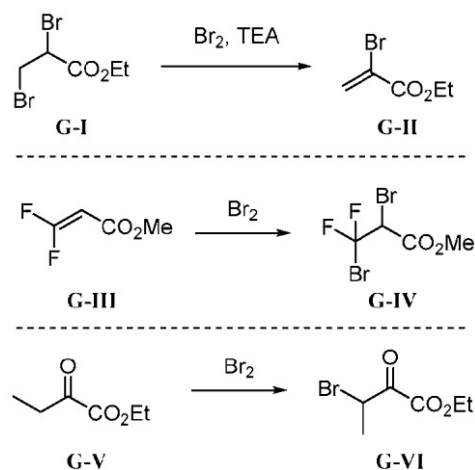
CH, X = Br, R^a = OCD₃) puede prepararse alquilando primero 5-bromo-2-nitrofenol (**F-V**) usando CD₃I y una base como K₂CO₃ en un solvente como DMF. La reducción del grupo nitro con un reductor como SnCl₂·2H₂O en un solvente como EtOAc puede dar **E-Ia** (Q¹ = Q² = CH, X = Br, R^a = OCD₃).

Esquema 10



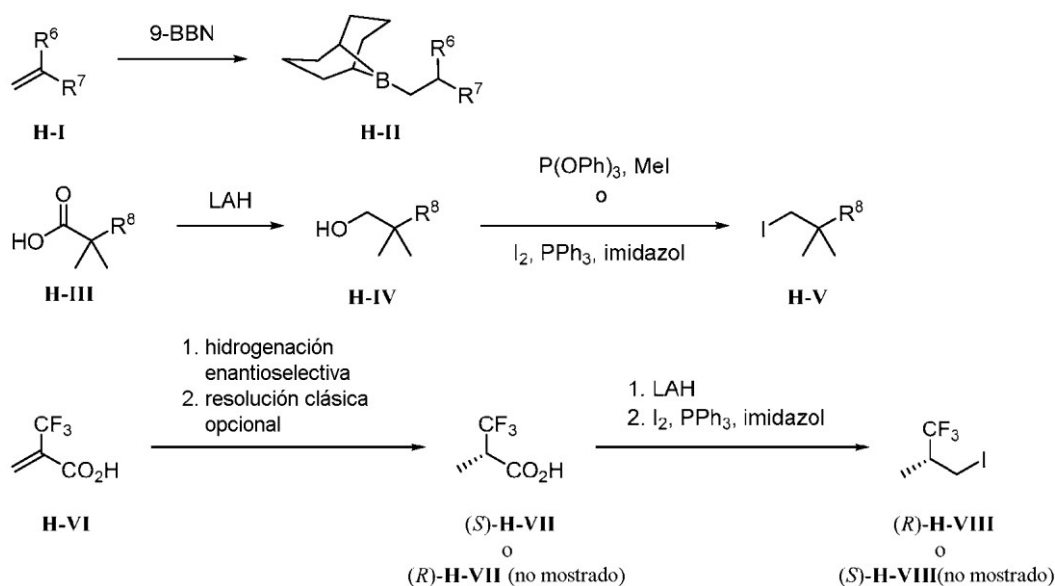
El 2-bromoacrilato de etilo (**G-II**), el 2,3-dibromo-3,3-difluoropropanoato de metilo (**G-IV**) y el 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo (**G-VI**) pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 11**. El tratamiento de una solución de 2,3-dibromopropanoato de etilo (**G-I**) con una base como TEA en una mezcla de solventes como Et₂O/hexanos puede dar **G-II**. El tratamiento de 3,3-difluoroacrilato de metilo (**G-III**) con bromo en un solvente como DCM puede dar **G-IV**. El tratamiento de 2-oxobutanoato de etilo (**G-V**) con bromo en un solvente como DCM puede dar **G-VI**.

Esquema 11



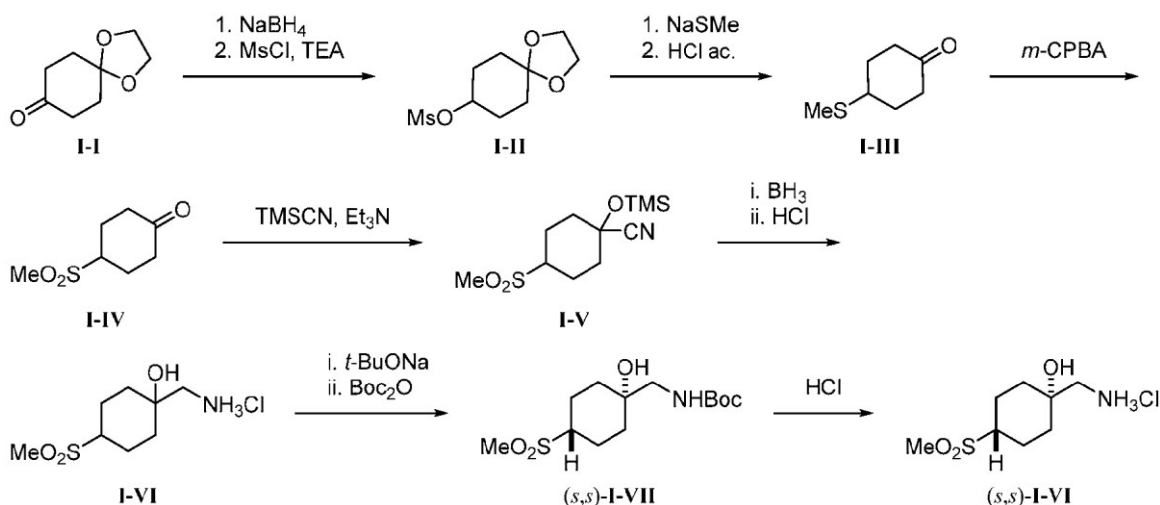
Los reactivos, o precursores de reactivos, para su uso en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 12. Los alquenos **H-I** pueden someterse a una reacción de hidrobromación con 9-BBN para dar reactivos de borano **H-II**. Los ácidos carboxílicos **H-III** pueden someterse a una reducción promovida por LAH en un solvente etéreo para dar alcoholes primarios **H-IV**. Estos alcoholes pueden convertirse en yoduros **H-V** calentándolos con fosfito de trifenilo y yodometano o calentándolos con una combinación de reactivos como yodo, trifenilfosfina e imidazol en un solvente como NMP. Los yoduros enantioenriquecidos quirales pueden prepararse mediante hidrogenación enantioselectiva de acrilato **H-VI**, seguido opcionalmente por la resolución clásica de los ácidos carboxílicos **H-VII** resultantes. La reducción de **H-VII** con LAH en un solvente etéreo seguido del tratamiento de los productos intermedios de alcohol resultantes con una combinación de reactivos como yodo, trifenilfosfina e imidazol puede dar yoduros enantioenriquecidos **H-VIII**.

Esquema 12



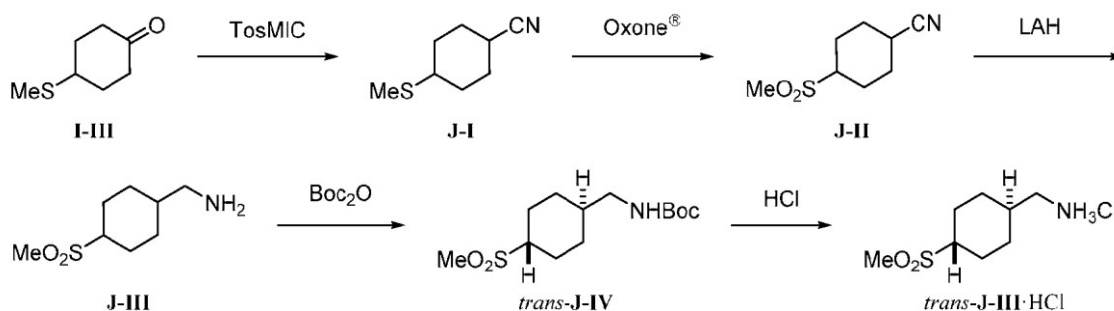
El clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexan-1-ol ((*s,s*)-**I-VI**) puede prepararse de acuerdo con el Esquema 13. La reducción de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (**II**) con un reactivo como NaBH₄, seguido de la mesilación del alcohol secundario resultante puede dar mesilato de ciclohexano **I-II**. La reacción de **I-II** con tiometóxido de sodio en un solvente polar aprótico, seguido de la escisión hidrolítica del grupo 1,3-dioxolano promovida por un ácido acuoso como HCl puede dar sulfuro de ciclohexanona **I-III**. La oxidación del sulfuro con un reactivo como mCPBA puede dar ciclohexanona sulfona **I-IV**. La cianosilación de **I-IV** usando TMSCN y TEA puede dar nitrilo **I-V**. La reducción de **I-V** con borano seguido de inactivación con HCl puede dar una mezcla diastereoisómera de sales de HCl de alcohol de amino, **I-VI**. El equilibrio de la mezcla isomérica puede promoverse calentando con una base de alcóxido, como *t*-BuONa, en THF/*t*-BuOH para enriquecer la mezcla en el isómero *s, s*. Una vez que se alcanza la relación termodinámica, la mezcla puede someterse a reacción con Boc₂O, y el producto resultante puede triturarse con EtOA *c/n*-heptano para proporcionar el carbamato de hidroxí esterequímicamente puro (*s,s*)-**I-VII**. La eliminación del grupo Boc en condiciones ácidas, como HCl etanólico, puede dar la sal de amina (*s,s*)-**I-VI**.

Esquema 13



El clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (*trans*-**J-III**·HCl) puede prepararse de acuerdo con el **Esquema 14**. La cianación reductora de sulfuro de ciclohexanona **I-III** usando TosMIC con una base de alcóxido, como *t*-BuONa, en un solvente etéreo puede dar sulfuro de cianociclohexano **J-I**. La oxidación de **J-I** con un sistema de reactivos como Oxone® en acetona/agua puede dar cianociclohexano sulfona **J-II**. La reducción de **J-II** con LAH en un solvente etéreo puede dar la amina **J-III** como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. El producto intermedio de carbamato de Boc correspondiente, **J-IV**, puede prepararse si no se aísla **J-III**, pero en su lugar se añade Boc_2O a la solución generada después de inactivar y filtrar la mezcla de la reacción de reducción de LAH. El aislamiento de **J-IV** seguido de trituraciones secuenciales usando IPA/*n*-heptanos y luego EtOAc/*n*-heptanos puede proporcionar *trans*-**J-IV** estereoquímicamente puro. La eliminación del grupo Boc en condiciones ácidas, como HCl etanólico, puede dar la sal de amina *trans*-**J-III**·HCl.

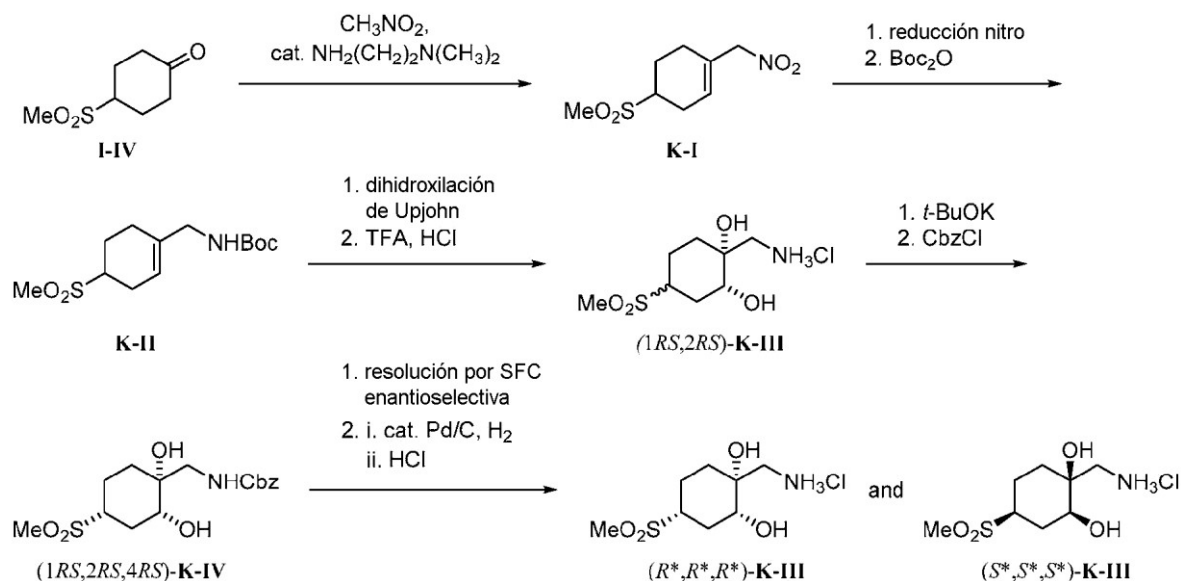
Esquema 14



El clorhidrato de (1*R**,2*R**,4*R**)-4-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1,2-diol ((1*R**,2*R**,4*R**)-**K-III**) y el clorhidrato de (1*S**,2*S**,4*S**)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1,2-diol ((1*S**,2*S**,4*S**)-**K-III**) pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 15**. La reacción entre ciclohexanona sulfona **I-IV** y el nitrometano catalizado por DMEN puede dar nitro ciclohexeno **K-I**. La reducción de **K-I** usando metal de zinc en AcOH, seguido de la reacción del producto intermedio de sal de amina resultante con Boc_2O en una mezcla de solventes que contiene THF y NaHCO_3 acuoso puede dar ciclohexeno carbamato **K-II**. La dihidroxilación de **K-II** usando un catalizador como $\text{K}_2\text{OSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y un reductor terminal como NMO en acetona/agua puede dar un producto intermedio de diol, que puede someterse a escisión del grupo Boc promovida por TFA, seguido de tratamiento con HCl para dar la sal de HCl de aminodiol (1*RS*,2*RS*)-**K-III** como una mezcla de epímeros C4. El equilibrio de la mezcla isomérica puede promoverse calentando con una base de alcóxido, como *t*-BuOK, en *t*-BuOH para enriquecer la mezcla en el isómero 1*RS*,2*RS*,4*RS*. La reacción de esta mezcla equilibrada con CbzCl en solución acuosa de NaHCO_3 , seguido de la trituración del producto con EtOAc/hexanos puede dar (1*RS*,2*RS*,4*RS*)-**K-IV** como un diastereoisómero individual. La resolución de (1*RS*,2*RS*,4*RS*)-**K-IV** por SFC usando una fase estacionaria quiral puede dar (1*R**,2*R**,4*R**)- **K-IV** y (1*S**,2*S**,4*S**)-**K-IV** en forma estereoquímicamente pura. La hidrogenólisis de los carbamatos de Cbz con hidrógeno gaseoso usando un catalizador como Pd/C, seguido del tratamiento de las aminas resultantes con HCl puede dar

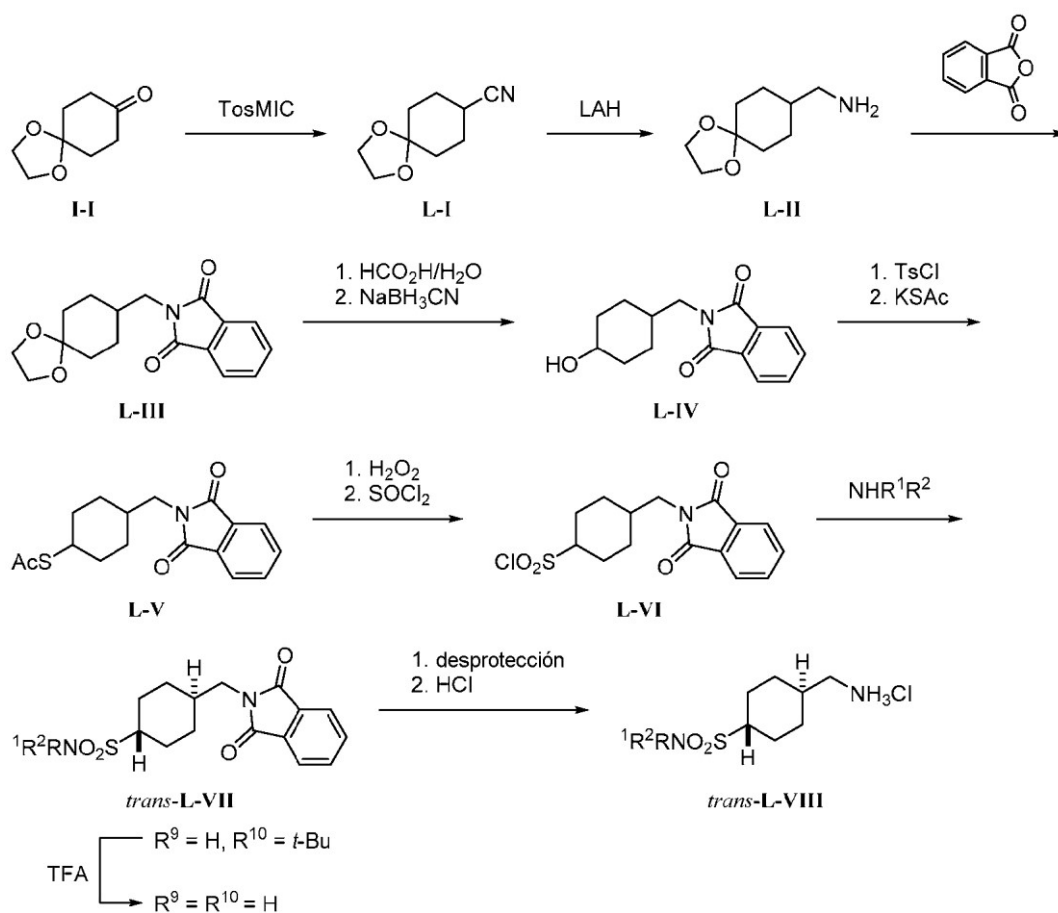
sales de amino diol ($1R^*,2R^*,4R^*$)-**K-III** y ($1S^*,2S^*,4S^*$)-**K-III**.

Esquema 15



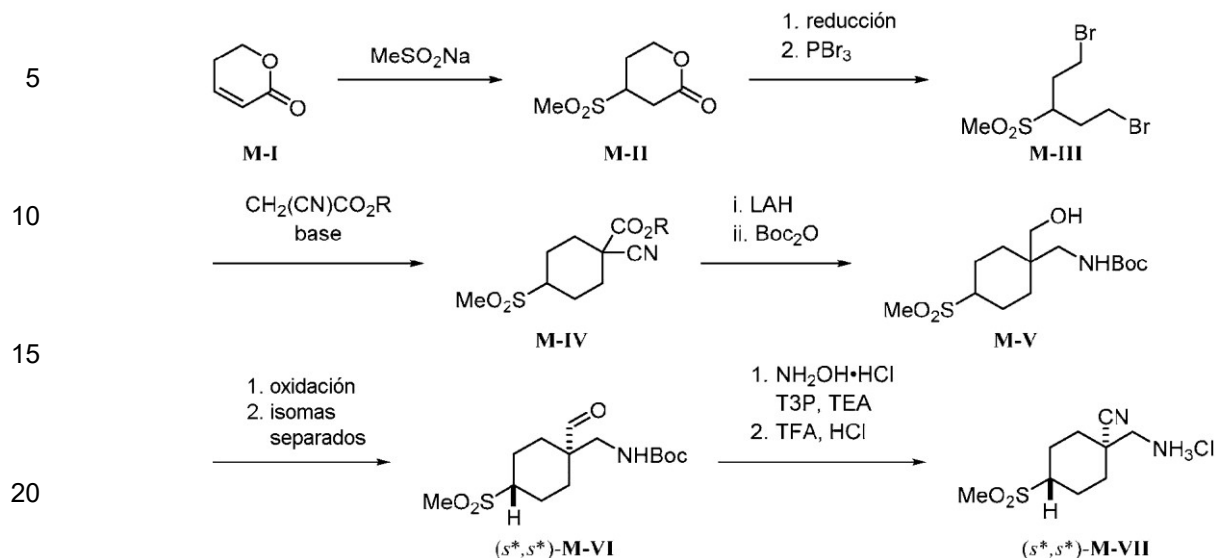
Las sales de sulfonamida amina *trans* -**L-VIII** pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 16**. La cianación reductora de 1,4-dioxaspiro[4.5]decaL-8-ona (**II**) usando TosMIC con una base de alcóxido, como $t\text{-BuOK}$, en una mezcla de solventes como DME/ $t\text{-BuOH}$ puede dar cianociclohexano **L-I**. La reducción de **L-I** con LAH en un solvente etéreo puede dar la amina **L-II**. La reacción de **L-II** con isobenzofuraL-1,3-diona en presencia de una base de amina como TEA y un desecante como tamices moleculares puede dar ftalimida **L-III**. La escisión hidrolítica del grupo 1,3-dioxolano usando un ácido acuoso, como ácido fórmico acuoso, seguido de la reducción de la cetona resultante con NaBH_3CN en AcOH puede dar ciclohexanol **L-IV**. La sulfonilación de **L-IV** usando TsCl con una base como piridina en un solvente como CHCl_3 , seguido de la reacción del tosilato resultante con etanotioato de potasio puede dar etanotioato de ciclohexilo **L-V**. La oxidación de **L-V** con peróxido de hidrógeno acuoso en ácido fórmico, seguido del tratamiento del ácido sulfónico resultante con cloruro de tionilo puede dar el cloruro de sulfonilo **L-VI** correspondiente. La reacción de **L-VI** con soluciones de aminas en THF da mezclas diastereoisómeras de sulfonamidas **L-VII**, que pueden purificarse mediante HPLC para proporcionar las sulfonamidas estereoquímicamente puras, *trans*-**L-VII**. Estas sulfonamidas pueden someterse a escisión con ftalimida promovida por hidrato de hidracina en EtOH , seguido del tratamiento de la amina resultante con HCl para dar sales de amina de sulfonamida *trans*-**L-VIII**. Si *trans*-**L-VII** es una t -butilsulfonamida ($\text{R}^9 = \text{H}$, $\text{R}^{10} = t\text{-Bu}$), el tratamiento con TFA puede proporcionar la sulfonamida primaria, *trans*-**L-VII** ($\text{R}^9 = \text{R}^{10} = \text{H}$), que puede someterse a la misma escisión con ftalimida y el tratamiento posterior con HCl descrito anteriormente para proporcionar la sal de amina de sulfonamida primaria correspondiente *trans*-**L-VIII** ($\text{R}^9 = \text{R}^{10} = \text{H}$).

Esquema 16



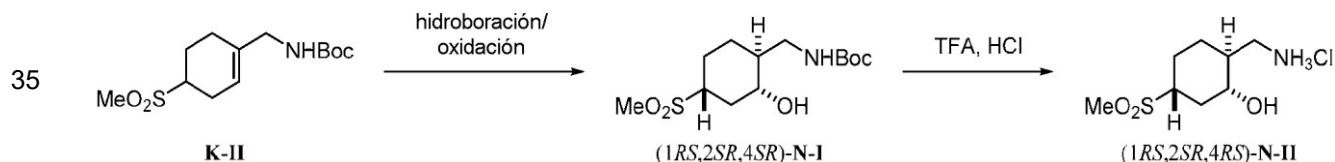
El clorhidrato de (1*s**,4*s**)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1-carbonitrilo ((*s*,*s*)- **M-VII**) puede prepararse de acuerdo con el **Esquema 17**. La adición conjugada de metanosulfinato de sodio a 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**M-I**) promovida por un ácido orgánico, como AcOH, en MeCN puede dar lactona sulfona **M-II**. La reducción de la lactona con LAH en un solvente etéreo, seguido de la transformación del diol resultante en el dibromuro correspondiente usando PBr₃ puede dar **M-III**. La reacción de **M-III** con cianoacetato de metilo promovido por una base de carbonato como Cs₂CO₃ en un solvente como DMF puede dar ciclohexano **M-IV**. El tratamiento de **M-IV** con LAH en un solvente etéreo, seguido de la reacción del aminoalcohol resultante con Boc₂O puede dar alcohol carbamato **M-V**. La oxidación de Swern de este alcohol, seguido de la separación de los diastereómeros por cromatografía en gel de sílice puede dar (*s**,*s**)-**M-VI**. La conversión de (*s**,*s**)-**M-VI** en el nitrilo correspondiente por tratamiento con una combinación de reactivos como hidroxilamina•HCl, TEA y T3P en un solvente como DMF, seguido por el tratamiento del producto intermedio de nitrilo con TFA y luego HCl puede dar la sal de aminonitrilo (*s**,*s**)- **M-VII**.

Esquema 17



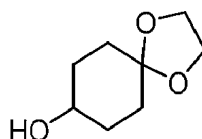
El clorhidrato de (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-2-(aminometil)-5-(metilsulfonil)ciclohexan-1-ol ((1*RS*,2*SR*,5*RS*)-**N-II**) puede prepararse de acuerdo con el Esquema 18. La hidroboração secuencial y la oxidación del carbamato de ciclohexeno **K-II** en THF usando primero $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ y luego peróxido de hidrógeno acuoso e hidróxido de sodio puede dar el alcohol secundario (1*RS*,2*SR*)-**N-I** como una mezcla de epímeros C4. La separación cromatográfica de los epímeros puede dar (1*RS*, 2*SR*,4*SR*)-**N-I**. El tratamiento de (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-**N-I** con TFA y HCl puede dar la sal de amino alcohol (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-**N-II**.

Esquema 18



Producto intermedio 1

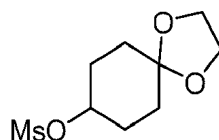
1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol



Se añadió borohidruro de sodio (83,4 g, 2,21 mol) en porciones durante 2 h a una solución en agitación a 0-5° C de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (1150 g, 7,36 mol) y MeOH (7 l) a una tasa que mantuvo la temperatura interna por debajo de 5° C. Una vez se hubo completado la reacción, se añadió agua y la mezcla se concentró. A continuación, el residuo se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (65,9% p/p).

Producto intermedio 2

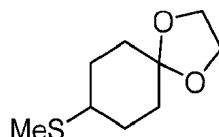
Metanosulfonato de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ilo



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1000 g, 8,790 mol) a una solución en agitación de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (1722 g, 65,9% p/p, 7,17 mol, Producto intermedio 1) y TEA (2178 g, 21,52 mol) en DCM (10 l) a una tasa que mantuvo la temperatura interna entre 10 y 20° C. Una vez se hubo completado la reacción, se combinó con otra mezcla preparada de manera similar. La mezcla combinada se lavó con agua y luego se concentró. El residuo se suspendió en *n*-heptano y EtOH (10:1 v/v) a temperatura ambiente y la suspensión se filtró. La torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Producto intermedio 3

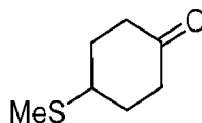
8-(metiltio)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano



Se añadió tiometóxido de sodio (249 g, 3,56 mol) en cinco porciones a una solución agitada a 0-5° C de metanosulfonato de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo (800 g, 3,39 mol, Producto intermedio 2) en DMF (4,8 l), y la mezcla de la reacción se dejó calentar a 15-20° C durante 24 h. Luego se añadió una porción adicional de NaSMe (23,7 g, 0,339 mol) y se continuó agitando hasta que se hubo completado la reacción. Luego se añadieron agua y MTBE y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó tres veces con agua, se concentró y luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Producto intermedio 4

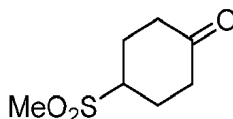
4-(metiltio)ciclohexan-1-ona



Se agitó a 20°C-25° C durante 30 min una mezcla de 8-(metiltio)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (680 g, 3,61 mol, Producto intermedio 3), *i*-PrOAc (6,8 l) y HCl acuoso 3 N (680 ml). Transcurrido este tiempo, se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 3 N (680 ml) como se ha descrito anteriormente ocho veces más. Durante el lavado final, la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, la capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Producto intermedio 5

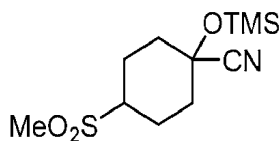
4-(metilsulfonil)ciclohexan-1-ona



Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (1151 g, 85% p/p, 5,668 mol) en porciones a una solución agitada de -5 a 5° C de 4-(metiltio)ciclohexan-1-ona (545 g, 3,78 mol, Producto intermedio 4) en DCM (11 l) a una tasa que mantuvo la temperatura interna por debajo de 5° C. Una vez se hubo completado la adición, se continuó agitando durante 45 min antes de añadir una porción adicional de mCPBA (231 g, 85% p/p, 1,13 mol) y se continuó agitando durante 30 min. Se añadió una tercera porción de mCPBA (76,9 g, 85% p/p, 0,378 mol) y se continuó agitando entre -5 y 5° C durante 30 min. A continuación, la mezcla de la reacción se filtró. La torta de filtración se enjuagó con DCM y el filtrado y el enjuague combinados se concentraron. Luego, el concentrado se diluyó con MTBE y se agitó a 50° C durante 1 hora antes de dejarlo enfriar a ta y agitar durante 16 horas. Luego, se filtró la lechada, y la torta de filtración se enjuagó con MTBE y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 6

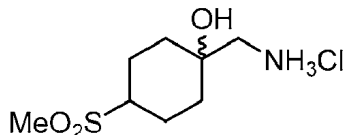
4-(metilsulfonil)-1-((trimetilsilil)oxi)ciclohexano-1-carbonitrilo



Se añadió gota a gota cianuro de trimetilsililo (410 g, 4,13 mol) a una solución en agitación de 4-(metilsulfonil)ciclohexan-1-ona (560 g, 3,18 mol, Producto intermedio 5) y TEA (113 g, 1,11 mol) en DCM (5,6 l) a una tasa que mantuvo la temperatura interna de 25-30° C, y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se concentró. A continuación, se eliminó el DCM residual mediante dos ciclos de dilución secuencial con *n*-heptano y concentración. Luego, el concentrado se agitó como una lechada en *n*-heptano a temperatura ambiente durante 16 horas antes de filtrarlo. La torta de filtración se enjuagó con *n*-heptano y luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 7

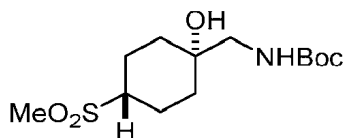
Clorhidrato de 1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexan-1-ol



Se añadió gota a gota borano (1,74 l, 1,0 M en THF, 1,74 mol) a una solución en agitación a 60° C de 4-(metilsulfonil)-1-((trimetilsilil)oxi)ciclohexano-1-carbonitrilo (400 g, 1,45 mol, Producto intermedio 6) en THF (1,6 l), y la solución se agitó hasta que se hubo completado la reacción. Luego, la solución se enfrió en un baño de agua con hielo y se inactivó añadiendo cuidadosamente MeOH. Una vez se hubo completado la inactivación, la mezcla se acidificó con una solución de HCl etanólico al 33% (200 ml) y se agitó durante 30 min. Luego, se filtró la mezcla y la torta de filtración se enjuagó con MTBE y luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 8

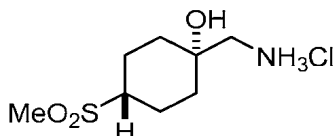
(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo



Se añadió *terc*-butóxido de sodio (118 g, 1,05 mol) en porciones a una solución en agitación de clorhidrato de 1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexan-1-ol (170 g, 0,70 mol, Producto intermedio 7) en *t*-BuOH (850 ml) y THF (850 ml) a ta. Luego, la mezcla resultante se calentó a 60° C y se agitó hasta que los isómeros *cis* y *trans* alcanzaron el equilibrio según se determinó por análisis de HPLC. Luego, la mezcla de la reacción se dejó enfriar a ta antes de añadir HCl acuoso 3 N (70 ml, 0,21 mol). Luego se añadió gota a gota una solución de Boc₂O (159 g, 0,728 mol) en THF (510 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó hasta que se hubo completado la reacción. La mezcla resultante se combinó con otra mezcla preparada de manera similar en una escala similar. La mezcla combinada se filtró y la torta de filtración se enjuagó con DCM. El filtrado y el lavado se combinaron y luego se concentraron para proporcionar un sólido blanquecino, que se agitó como una suspensión en EtOAc/*n*-heptano (0,8 L, 1:1 v/v) a 60° C durante 1 h. La suspensión se dejó enfriar y luego se filtró. La torta de filtración se enjuagó con EtOAc/*n*-heptano (1:1 v/v) y luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 9

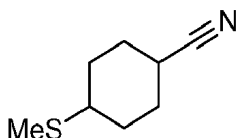
Clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexan-1-ol



Se añadió gota a gota HCl etanólico (0,9 l, 33% en peso) a una solución de (((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (290 g, 0,94 mol, Producto intermedio 8) en EtOH (0,9 l), y la mezcla se agitó a ta. Una vez se hubo completado la reacción, se filtró la suspensión y se enjuagó la torta de filtración con EtOH. Luego, la torta de filtración se agitó como una lechada en EtOH a temperatura de reflujo durante 2 h antes de dejarla enfriar a ta. Luego se filtró la suspensión y la torta de filtración se lavó tres veces con EtOH. A continuación, la torta de filtración se secó al vacío a 50° C para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 10

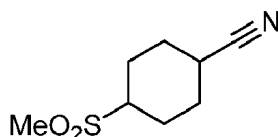
4-(metiltio)ciclohexano-1-carbonitrilo



Se añadió terc-butoxido de sodio (655 g, 5,82 mol) en porciones a una mezcla en agitación a -38° C de 4-(metiltio)ciclohexan-1-ona (350 g, 2,43 mol, Producto intermedio 4), TosMIC(616 g, 3,15 mol) y EtOH (263 ml, 4,50 mol) en MTBE (7,0 l) a una tasa que mantuvo la temperatura interna entre -40 y -35° C, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó calentar a 3° C y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y las capas de filtrado y lavado combinadas se separaron. Luego, la torta de filtración se suspendió en la capa acuosa y la mezcla resultante se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE. Luego se separaron las capas del filtrado y del lavado combinadas, y la capa acuosa se extrajo con MTBE. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, y luego se concentraron. El concentrado se purificó por destilación al vacío para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro.

Producto intermedio 11

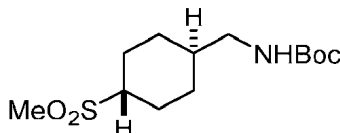
4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1-carbonitrilo



Se añadió Oxone (2238 g, 3,640 mol) a una mezcla en agitación a -10° C de 4-(metiltio)ciclohexano-1-carbonitrilo (255 g, 1,64 mol, Producto intermedio 10), acetona (2,5 l) y agua (2,5 l) durante 45 min a una tasa que mantuvo la temperatura interna por debajo de 2° C, y la mezcla resultante se agitó durante 40 min. Luego, se filtró la mezcla de la reacción y la torta de filtración se lavó con acetona. El filtrado se concentró para eliminar la mayor parte de la acetona y el residuo se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na2SO4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido incoloro. Este sólido se agitó como una lechada en *n*-heptano a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró la suspensión. La torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 12

(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)carbamato de terc-butilo

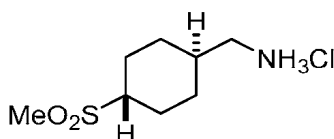


Se añadió gota a gota una solución de 4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1-carbonitrilo (200 g, 1,07 mol, **Producto intermedio 11**) en THF (3,0 l) a una suspensión en agitación de -10 a -5° C de LAH (123 g, 3,24 mol) en THF (1,0 l) durante 3 h a una tasa que mantuvo una temperatura interna de -10 a 10° C, y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Una vez se hubo completado la reacción, se añadieron secuencialmente una solución de THF y agua (246 g, 1:1 p/p), NaOH acuoso al 15% (123 g) y agua (369 g). Luego, la mezcla se filtró y la torta de filtración se enjuagó con THF. Luego se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (245 g, 3,40 mol) al filtrado combinado y se enjuagó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentró la mezcla. El residuo se diluyó con agua y la

mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron. Este concentrado se combinó con un concentrado adicional preparado de manera similar a una escala similar, se diluyó con i-PrOH (0,6 l) y se agitó a 85° C durante 30 min. Se añadió gota a gota n-heptano (1,2 l) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a 25° C y se continuó agitando durante 2 h. Luego, la mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con n-heptano y se secó al vacío a 45° C para dar un sólido incoloro. Este sólido se combinó con otro lote preparado de manera similar pero a escala de un cuarto, se disolvió en EtOAc (0,6 l) y se agitó a 60° C durante aproximadamente 2 h. Luego, se añadió gota a gota n-heptano (2,4 l) durante 2 h y se continuó agitando a 60° C durante 1 h. A continuación, la mezcla resultante se dejó enfriar a 25° C y se agitó durante 2 h. Luego se filtró la mezcla y la torta de filtración se lavó con n-heptano y se secó al vacío a 40° C para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 13

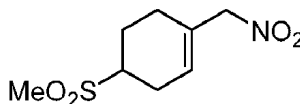
Clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina



Se añadió gota a gota HCl etanólico (684 g, 33% en peso, 6,27 mol) a una solución de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo (180 g, 0,62 mol, Producto intermedio 12) en EtOH (0,6 l), y la mezcla resultante se agitó a ta. Una vez se hubo completado la reacción, se añadió MTBE (2,5 l) y se filtró la suspensión. La torta de filtración se enjuagó con MTBE y luego se secó al vacío a 50° C para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 14

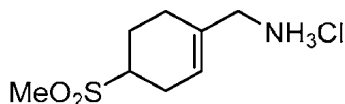
4-(metilsulfonyl)-1-(nitrometil)ciclohex-1-eno



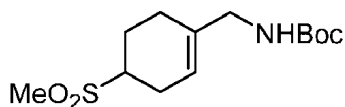
Se agitó a temperatura de reflujo durante 16 h en un reactor equipado con una trampa Dean-Stark una solución de 4-(metilsulfonyl)ciclohexanona (15,27 g, 86,65 mmol, Producto intermedio 5), nitrometano (15 ml, 350 mmol) y DMEN (2,8 ml, 26 mmol) en benceno (220 ml). Transcurrido este tiempo, la solución se dejó enfriar y luego se diluyó con HCl acuoso 1 N (200 ml). Las capas de la mezcla resultante se mezclaron, luego se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 15

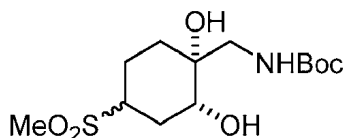
Clorhidrato de (4-(metilsulfonyl)ciclohex-1-en-1-il)metanamina



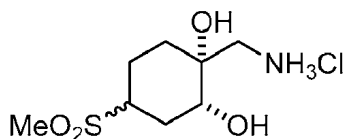
Se añadió gota a gota una solución caliente de 4-(metilsulfonyl)-1-(nitrometil)ciclohex-1-eno (15,52 g, 70,78 mmol, Producto intermedio 14) en AcOH (80 ml) durante 1,5 h a una suspensión en agitación de zinc (50 g, 760 mmol) en AcOH (100 ml), la cual se sumergió en un baño a 70° C. La tasa de goteo se ajustó periódicamente para mantener la temperatura de reacción interna por debajo de 85° C. Una vez se hubo completado la adición, se continuó agitando a 70° C durante 4 h antes de dejar enfriar la mezcla de la reacción. Luego, la mezcla se diluyó con un volumen igual de EtOAc y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró, se diluyó con IPA (300 ml) y se filtró. Luego el filtrado se concentró hasta la mitad de su volumen original antes de añadir una solución de 1,4-dioxano de HCl (18 ml, 4,0 M, 72 mmol). La mezcla resultante se concentró, se diluyó con MeOH (200 ml) y se agitó hasta que los sólidos se habían dispersado bien. La suspensión resultante se concentró a la mitad del volumen original, se diluyó con un volumen igual de EtOAc y luego se filtró. La torta de filtración se secó por aspiración para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 16**((4-(metilsulfonyl)ciclohex-1-en-1-il)metil)carbamato de *tert*-butilo**

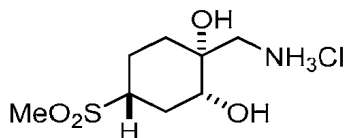
Se diluyó una solución de clorhidrato de (4-metilsulfonylciclohexen-1-il)metanamina (22,0 g, 97,5 mmol, Producto intermedio 15) en THF (100 ml) con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se añadió Boc₂O (20,9 ml, 97,5 mmol), y luego la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado.

Producto intermedio 17**(((1*RS*,2*RS*)-1,2-dihidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)carbamato de *tert*-butilo**

Se añadió osmato(VI) de potasio dihidrato (470 mg, 1,3 mmol) a una solución de (4-(metilsulfonyl)ciclohex-1-en-1-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (17,55 g, 57,01 mmol, 94%, Producto intermedio 16) y NMO (8,7 g, 61 mmol) en acetona/agua (250 ml, 4:1 v/v), y la mezcla se agitó a ta durante 20 h. Transcurrido este tiempo, se añadió una solución de Na₂S₂O₄ (3,1 g, 15 mmol) en agua (15 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla se concentró a un tercio de su volumen original. El concentrado se diluyó con EtOAc y suficientes hexanos para convertir la mezcla en bifásica. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH <4 con H₂SO₄ acuoso 10 M, y las capas se mezclaron y luego se separaron. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con EtOAc y luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como una goma de color púrpura pálido.

Producto intermedio 18**Clorhidrato de (1*RS*,2*RS*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1,2-diol**

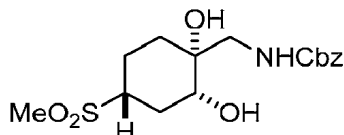
Se añadió ácido trifluoroacético (48 ml, 0,63 mol) a una solución de (((1*RS*,2*RS*)-1,2-dihidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)carbamato de *tert*-butilo (17,77 g, 94% p/p, 51,65 mmol, Producto intermedio 17) en DCM (180 ml), y la solución resultante se mantuvo a ta durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la solución se concentró, se añadió MeOH y la solución se concentró de nuevo. El concentrado se disolvió en MeOH (50 ml), se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (14,2 ml, 4,0 M, 56,8 mmol) y la solución se concentró para dar un aceite marrón. Este aceite se disolvió en MeOH (50 ml) y luego se añadió EtOAc (200 ml) durante 30 min para inducir la cristalización. La lechada resultante se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc y luego se secaron por aspiración para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (dr = 1,6:1,0 de acuerdo con el análisis de NMR).

Producto intermedio 19**Clorhidrato de (1*RS*,2*RS*,4*RS*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1,2-diol**

Se añadió *tert*-butoxido de potasio (7,7 g, 68 mmol) a una suspensión de clorhidrato de (1*RS*,2*RS*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexano-1,2-diol (11,84 g, 45,58 mmol, Producto intermedio 18) en *t*-BuOH (120 ml), y la mezcla heterogénea espesa resultante se agitó a 60° C durante 65 h. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar la mezcla y luego se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (18,2 ml, 4,0 M, 72,9 mmol). Luego, la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado (dr = 10:1,0 de acuerdo con el análisis de NMR).

Producto intermedio 20

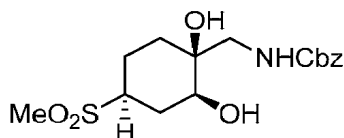
(((1*RS*,2*RS*,4*RS*)-1,2-dihidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)carbamato de bencilo



Se añadió cloroformiato de bencilo (16,6 ml, 112 mmol) a una mezcla a 0-5° C de clorhidrato de (1*RS*,2*RS*,4*RS*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexano-1,2-diol (19,81 g, 56,05 mmol, Producto intermedio 19) y NaHCO₃ (14,1 g, 168 mmol) en agua (160 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente y se dejó calentar gradualmente hasta ta durante 24 h. Transcurrido este tiempo, la suspensión resultante se filtró, y la torta de filtración se lavó con agua y luego se secó por aspiración. Los sólidos se diluyeron con hexanos y EtOAc (100 ml, 3:1 v/v) y se agitaron durante 3 h. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con hexanos y luego se secó por aspiración para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado claro (dr > 100:1 de acuerdo con el análisis de NMR).

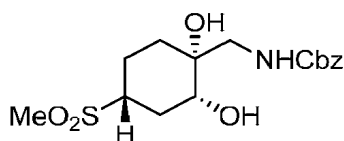
Producto intermedio 21

(((1*S*^{*},2*S*^{*},4*S*^{*})-1,2-dihidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)carbamato de bencilo



Producto intermedio 22

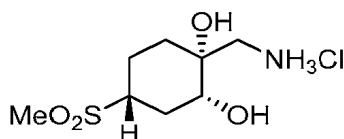
(((1*R*^{*},2*R*^{*},4*R*^{*})-1,2-dihidroxi-ilsulfonil)ciclohexil)metil)carbamato de bencilo



El producto intermedio 20 se purificó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (Chiralpak IA, CO₂ al 60%, EtOH/*i*-PrOH al 40% (1:1 v/v)) para dar un par de enantiómeros. El primer enantiómero eluido era el Producto intermedio 21, y el segundo enantiómero eluido era el Producto intermedio 22.

Producto intermedio 23

Clorhidrato de (1*R*^{*},2*R*^{*},4*R*^{*})-1-(Aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexano-1,2-diol



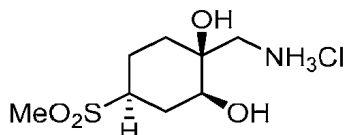
Se evacuó un recipiente que contenía (((1*R*^{*},2*R*^{*},4*R*^{*})-1,2-dihidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)carbamato de bencilo (4,22 g, 11,8 mmol, Producto intermedio 22) y Pd/C(10% de Pd, 50% de agua, Degussa E101 NE/W) (2,5 g, 1,2 mmol Pd) y se rellenó tres veces con nitrógeno antes de añadir EtOH (130 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a ta durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la suspensión se diluyó con agua suficiente para disolver el precipitado recién formado, se filtró a través de Celite® y

luego se concentró. Este concentrado se disolvió en MeOH y agua (30 ml, 1:1 v/v) antes de añadir una solución de HCl en 1,4-dioxano (3,0 ml, 4,0 M, 12 mmol) y la mezcla resultante se concentró. El residuo oleoso se diluyó con EtOH y se concentró de nuevo para dar un sólido incoloro. Este sólido se suspendió en EtOAc y luego se aisló por filtración. La torta de filtración húmeda se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

$$[\alpha]_{589}^{20} + 1.9, [\alpha]_{436}^{20} + 5.2, [\alpha]_{365}^{20} + 10 \text{ (c 1,1, MeOH)}.$$

Producto intermedio 24

Clorhidrato de (1S*,2S*,4S*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexano-1,2-diol

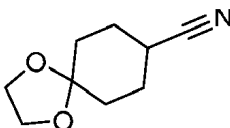


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 23, usando (((1S*,2S*,4S*)-1,2-dihidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)carbamato de bencilo (Producto intermedio 21) en lugar de (((1R*,2R*,4R*)-1,2-dihidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)carbamato de bencilo.

$$[\alpha]_{589}^{20} - 1.7, [\alpha]_{436}^{20} - 5.1, [\alpha]_{365}^{20} - 10 \text{ (c 1,7, MeOH)}.$$

Producto intermedio 25

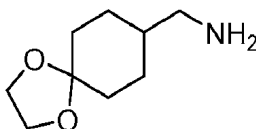
1,4-dioxaespiro [4,5]decano-8-carbonitrilo



Se añadió gota a gota una solución de *t*-BuOK (147 g, 1,31 mol) en *t*-BuOH y DME (2,0 l, 1:1 v/v) a una solución a 0-5° C de 1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-ona (100 g, 640 mmol) y TosMIC (131 g, 672 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,0 l), y la mezcla resultante se agitó a 0-5° C durante 1 h antes de dejarla calentar a ta durante 12 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se vertió en agua y luego se extrajo tres veces con MTBE. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 26

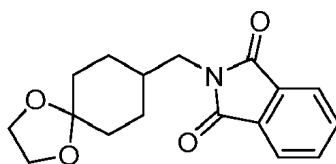
(1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-il)metanamina



Se añadió gota a gota una solución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (130 g, 0,777 mmol, Producto intermedio 25) en THF (500 ml) a una suspensión de LAH a 0-5° C (44,3 g, 1,17 mol) en THF (2,0 l), y la mezcla resultante se agitó a 65° C durante 12 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y se agitó durante otras 12 h. Luego, la mezcla se enfrió a 0-5° C antes de añadir gota a gota secuencialmente agua (45 ml) y NaOH acuoso al 15% (135 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a ta durante 1 h con agitación antes de añadir MgSO₄ anhidro y la suspensión se agitó durante otra 1 h a ta. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado y el lavado se combinaron, se concentraron y luego se purificaron por destilación para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

Producto intermedio 27

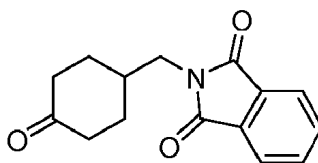
2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-ilmetil)isoindolin-1,3-diona



Se agitó a 110° C durante 12 h una mezcla de isobenzofuran-1,3-diona (64,2 g, 433 mmol), 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilmetanamina (90,0 g, 433 mmol, Producto intermedio 26), TEA (52,6 g, 0,519 mol) y tamices moleculares de 4 Å (90 g) en tolueno y DMF (990 ml, 10:1 v/v). Transcurrido este tiempo, la suspensión se dejó enfriar a ta y luego se filtró a través de una capa de Celite®. La almohadilla se lavó con EtOAc y el filtrado y el lavado se combinaron, se concentraron y luego se purificaron por cromatografía en gel de sílice (10→50% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 28

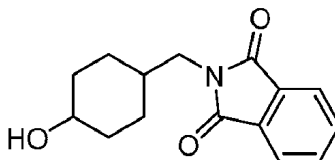
2-((4-oxociclohexil)metil)isoindolin-1,3-diona



Se añadió agua (11,0 ml, 611 mmol) a una solución de 2-((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilmetil)isoindolin-1,3-diona (122 g, 405 mmol, Producto intermedio 27) en ácido fórmico (900 ml), y la solución resultante se mantuvo a ta durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la solución se concentró y luego se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 29

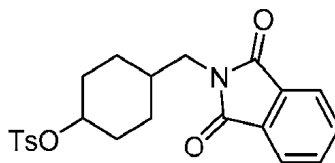
2-((4-hidroxiciclohexil)metil)isoindolina-1,3-diona



Se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (48,5 g, 772 mmol) a una solución de 2-((4-oxociclohexil)metil)isoindolin-1,3-diona (100 g, 389 mmol, Producto intermedio 28) en AcOH (1,0 l), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se concentró y el concentrado se disolvió en EtOAc. La solución resultante se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido incoloro, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 30

4-metilbencenosulfonato de 4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexilo



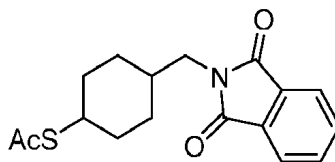
Se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (199 g, 1,04 mol) a una solución a 0-5° C de 2-((4-hidroxiciclohexil)-metil)isoindolin-1,3-diona (135 g, 0,521 mol, Producto intermedio 29) y piridina (165 g, 2,08 mol) en CHCl₃ (800 ml), y la mezcla resultante se dejó calentar a ta durante 12 h con agitación. Transcurrido este tiempo, la mezcla se concentró y el concentrado se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl acuoso 2 N, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en gel de sílice (5→25% de

EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 31

5 Etanotioato de S-(4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexilo)

10



15 Se añadió etanotioato de potasio (27,6 g, 242 mmol) a una solución de 4-metilbencenosulfonato de 4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexilo (40,0 g, 96,7 mmol, Producto intermedio 30) en DMF (600 ml), y la mezcla resultante se agitó a 75° C durante 12 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y luego se concentró. El concentrado se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en gel de sílice (5→25% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

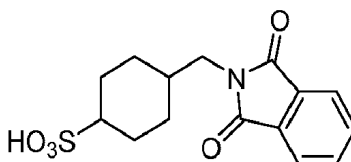
20

Producto intermedio 32

Ácido 4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexano-1-sulfónico

25

30



35

Se añadió una solución de H₂O₂ en agua (20 ml, 30-34% p/p, 19 mmol) a ácido fórmico (200 ml) a 0-5° C, y la solución se mantuvo a 0-5° C. C durante 1 h. Luego se añadió una solución de etanotioato de S-(4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexilo) (10,0 g, 31,5 mmol, Producto intermedio 31) en ácido fórmico y DCM (100 ml, 1:1 v/v), la mezcla se dejó calentar a ta durante 12 h con agitación. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a 0-5° C antes de añadir Na₂SO₃ sólido. La mezcla resultante se filtró, se concentró y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (5→25% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

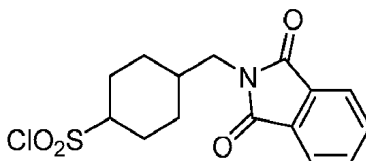
40

Producto intermedio 33

40

Cloruro de 4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexano-1-sulfonilo

45



50

Se añadieron cloruro de tionilo (44,2 g, 371 mmol) y DMF (1,0 ml, 13 mmol) a una solución de ácido 4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexano-1-sulfónico (24,0 g, 74,2 mmol, Producto intermedio 32) en CHCl₃ (300 ml), y la mezcla resultante se agitó a 75° C durante 12 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y luego se concentró. El concentrado se sometió a dos ciclos de dilución secuencial con tolueno y concentración para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

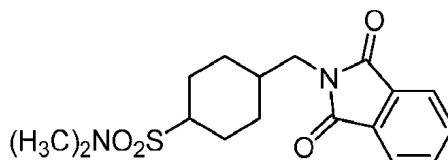
55

Producto intermedio 34

4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-N,N-dimetilciclohexano-1-sulfonamida

60

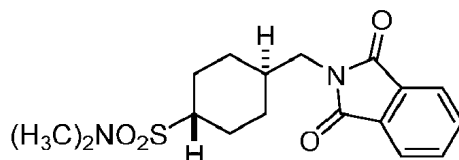
65



Se añadió una mezcla de dimetilamina (161 ml, 2,0 M en THF, 321 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (20 g) en THF (300 ml) a una solución a 0-5° C de cloruro de 4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexano-1-sulfonilo (11 g, 32 mmol, Producto intermedio 33) en THF (300 ml), y la mezcla resultante se dejó calentar a ta durante 12 h con agitación. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró, se concentró y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (3→25% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 35

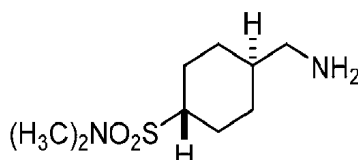
(1*r*,4*r*)-4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-*N,N*-dimetilciclohexano-1-sulfonamida



El Producto intermedio 34 se purificó mediante SFC (Chiralpak AD-3, i-PrOH al 5→40%/CO₂ con Et₂NH al 0,05%) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 36

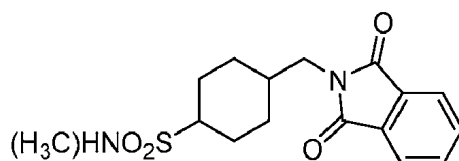
(1*r*,4*r*)-4-(aminometil)-*N,N*-dimetilciclohexano-1-sulfonamida



Se suspendió (1*r*,4*r*)-4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-*N,N*-dimetilciclohexano-1-sulfonamida (200 mg, 0,571 mmol, Producto intermedio 35) en EtOH (2,3 ml) antes de añadir hidrato de hidracina (0,090 ml, 65% p/p, 1,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80° C durante 14 h. Transcurrido este tiempo, la suspensión espesa se dejó enfriar a ta y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 37

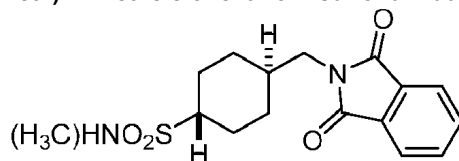
4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-*N*-metilciclohexano-1-sulfonamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 34, usando metilamina (2,0 M en THF) en lugar de solución de dimetilamina.

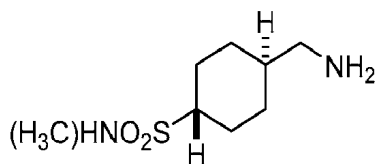
Producto intermedio 38

(1*r*,4*r*)-4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-*N*-metilciclohexano-1-sulfonamida

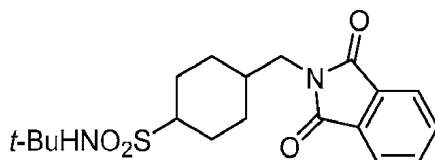


El Producto intermedio 37 se purificó mediante SFC (Chiralpak IA, CO₂ al 70%, MeOH al 30%) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

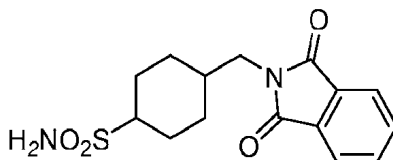
Producto intermedio 39

(1*r*,4*r*)-4-(aminometil)-*N*-metilciclohexano-1-sulfonamida

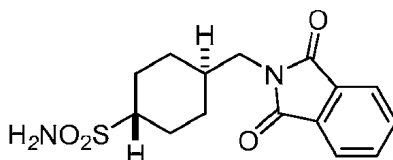
Se combinaron (1*r*,4*r*)-4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-*N*-metilciclohexano-1-sulfonamida (200 mg, 0,595 mmol, Producto intermedio 38) e hidrato de hidrazina (0,089 ml, 65% p/p, 1,2 mmol) con EtOH (4,8 ml), y la mezcla espesa resultante se agitó a 80° C durante 14 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla caliente se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOH hirviendo. El filtrado y el lavado se combinaron, se dejaron enfriar y se volvieron a filtrar. La torta de filtración se lavó con EtOH y el filtrado y el lavado se combinaron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 40***N*-(*terc*-butil)-4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexano-1-sulfonamida**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 34, usando *terc*-butilamina pura en lugar de solución de dimetanamina.

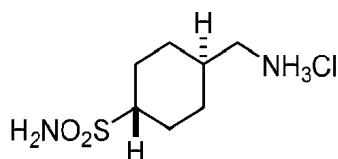
Producto intermedio 41**4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexano-1-sulfonamida**

Se añadió gota a gota ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml, 130 mmol) a una solución a 0-5° C de *N*-(*terc*-butil)-4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexano-1-sulfonamida (2,0 g, 5,3 mmol, Producto intermedio 40) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0-5° C durante 12 h antes de concentrarla. El concentrado se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Synergi Max-RP, 12%→52% de MeCN/H₂O, NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 42**(1*r*,4*r*)-4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexano-1-sulfonamida**

El Producto intermedio 41 se purificó mediante SFC (Chiralcel OJ-H, 80% de CO₂, 20% de MeOH) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

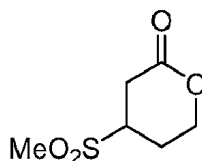
Producto intermedio 43**Clorhidrato de (1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexano-1-sulfonamida**



se suspendió (1*r*,4*r*)-4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclohexano-1-sulfonamida (1,1 g, 3,4 mmol, Producto intermedio 42) en EtOH (20 ml), se añadió hidrato de hidracina (0,51 ml, 65% p/p, 6,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80° C durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la suspensión espesa se dejó enfriar a ta y luego se concentró para proporcionar un sólido incoloro. Este sólido se suspendió en THF (20 ml), Boc₂O (3,7 ml, 17 mmol) y suficiente agua para disolver los sólidos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se concentró para proporcionar un sólido incoloro. Este sólido se diluyó con acetona (15 ml), se mezcló y luego se filtró. Se descartó la torta de filtración. El filtrado se diluyó con suficientes hexanos para promover la formación de un precipitado y la suspensión resultante se agitó durante 10 min y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con hexanos y se secó por aspiración para proporcionar (((1*r*,4*r*)-4-sulfamoilciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo como un sólido incoloro. Este sólido se diluyó con DCM (10 ml), se añadió TFA (2,6 ml, 34 mmol) y la solución resultante se mantuvo a ta durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la solución se concentró para dar un sólido incoloro. Este sólido se disolvió en MeOH, se añadió una solución en dioxano de HCl (0,77 ml, 4,0 M, 3,1 mmol) y luego se concentró la solución. El residuo sólido resultante se suspendió en EtOAc y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con EtOAc y se secaron por aspiración para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 44

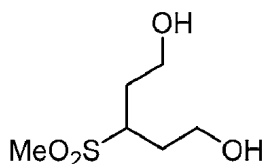
4-(metilsulfonyl)tetrahydro-2*H*-piran-2-ona



A una suspensión de metanosulfinato de sodio (23,1 g, 204 mmol) en MeCN (200 ml) se le añadieron ácido acético (11,2 ml, 196 mmol) y luego 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (15,0 ml, 157 mmol), y la suspensión resultante se agitó a 70° C durante 48 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla templada se filtró. La torta de filtración se enjuagó con MeCN, y el filtrado y el enjuague combinados se concentraron para proporcionar un sólido blanquecino. Este sólido se trituyó brevemente con 20 ml de DCM hirviendo, se enfrió a 0° C durante 1 h y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM y luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Producto intermedio 45

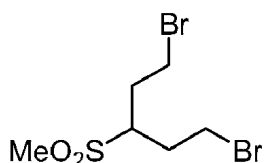
3-(,etilsulfonyl)pentano-1,5-diol



Se añadió en porciones 4-(metilsulfonyl)tetrahydro-2*H*-piran-2-ona (10 g, 0,056 mol, Producto intermedio 44) durante 5 min a una suspensión a 0-5° C de LAH (6,4 g, 0,17 mol) en THF (170 ml) a una tasa que mantuvo la temperatura interna por debajo de 20° C. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se diluyó con THF (170 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron gota a gota agua (6,4 ml), NaOH acuoso al 15% (6,4 ml) y luego más agua (19 ml), y la mezcla resultante se dejó calentar a ta durante 15 min. Luego se añadieron Celite® y MgSO₄anhidro, y la mezcla se filtró y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

Producto intermedio 46

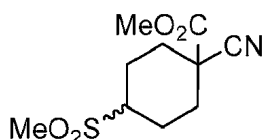
1,5-dibromo-3-(metilsulfonyl)pentano



Se añadió tribromuro de fósforo (6,8 ml, 72 mmol) a una mezcla de 3-(metilsulfonyl)pentano-1,5-diol (6,25 g, 34,3 mmol, Producto intermedio 45) en benceno (11 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60° C durante 20 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar y luego se vertió en una mezcla de DCM y hielo en agitación. Las capas se mezclaron y luego se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 47

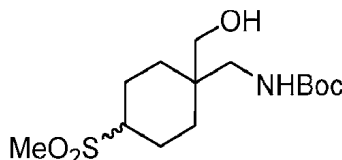
1-ciano-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se añadieron cianoacetato de metilo (14 g, 0,14 mol) y luego 1,5-dibromo-3-(metilsulfonyl)pentano (36 g, 0,12 mol, Producto intermedio 46) a una suspensión de Cs₂CO₃ (115 g, 353 mmol) en DMF (800 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 20 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró y la torta de filtración se enjuagó con DMF. Luego, el filtrado y el enjuague combinados se concentraron para proporcionar un sólido oleoso. Este residuo se diluyó con DCM, se trituró y luego se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Producto intermedio 48

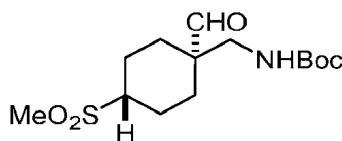
((1-(hidroximetil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo



Se añadió 1-ciano-4-(metilsulfonyl)ciclohexanocarboxilato de metilo (86 g, 0,35 mol, Producto intermedio 47) en THF (200 ml) a una suspensión a 0° C de LAH (53,2 g, 1,40 mol) en THF (800 ml) y la suspensión resultante se dejó calentar a ta durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con THF (500 ml). Se añadieron gota a gota agua (53 ml), NaOH acuoso al 15% (53 ml) y luego más agua (160 ml), y la mezcla se agitó durante 20 min. Luego, la mezcla se filtró a través de Celite®, se añadió Boc₂O (76,5 g, 351 mmol) al filtrado y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Luego, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 49

((1s*,4s*)-1-formil-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo

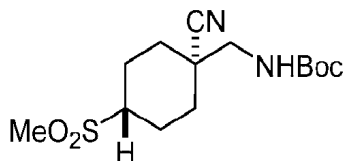


Se añadió gota a gota una solución de DMSO (2,2 ml, 31 mmol) en DCM (5 ml) a una solución a -78° C de cloruro de oxalilo (1,3 ml, 15 mmol) en DCM (25 ml), y esta solución se mantuvo a -78° C durante 15 min. Transcurrido este tiempo, se añadió una solución de ((1-(hidroximetil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo (3,95 g, 12,3 mmol, Producto intermedio 48) en DCM (10 ml) y la mezcla opaca resultante se agitó durante

15 min adicionales. Transcurrido este tiempo, se añadió TEA (8,5 ml, 61 mmol) y la mezcla se dejó calentar a ta durante 30 min con agitación. Luego, la suspensión se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50→100% de EtOAc/hexanos) para dar un par separable de diastereoisómeros (dr = 3:1). **El Producto intermedio 49** fue el diastereómero principal: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (s, 1H), 4.63 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.57 (qd, J = 13.0, 3.7 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (td, J = 14.0, 4.2 Hz, 2H).

Producto intermedio 50

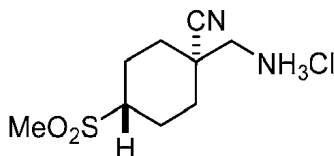
(((1s*,4s*)-1-ciano-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)carbamato de *tert*-butilo



Se añadió trietilamina (1,5 ml, 11 mmol) a una mezcla de (((1s*,4s*)-1-formil-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,06 g, 3,32 mmol, **Producto intermedio 49**) y clorhidrato de hidroxilamina (254 mg, 3,65 mmol) en DMF (5,3 ml), y la mezcla se agitó durante 5 min. Transcurrido este tiempo, se añadió T3P (2,2 ml, 3,7 mmol) y la mezcla se agitó a 100° C durante 4 h. Luego se añadió T3P adicional (1,0 ml, 1,7 mmol) y se continuó agitando durante 20 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a 0° C y luego se filtró. La torta de filtración se enjuagó con EtOAc y el filtrado y el enjuague se combinaron y se concentraron. El concentrado se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y las capas se mezclaron y luego se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y luego se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50→100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 51

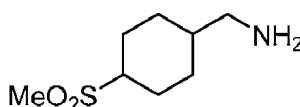
Clorhidrato de (1s*,4s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1-carbonitrilo



Se mantuvo a ta durante 2 h una solución de (((1r*,4r*)-1-ciano-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)carbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0,474 mmol, **Producto intermedio 50**) en DCM (1,6 ml) y TFA (0,41 ml, 5,4 mmol). Transcurrido este tiempo, la solución se concentró y luego se disolvió en suficiente DCM y MeOH (1:1 v/v) para elaborar una solución. Luego se añadió una solución de 1,4-dioxano de HCl (0,13 ml, 4,0 M, 0,52 mmol) y la suspensión resultante se concentró. El residuo sólido se suspendió en EtOAc, se filtró, se enjuagó con EtOAc adicional y luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 52

(4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina



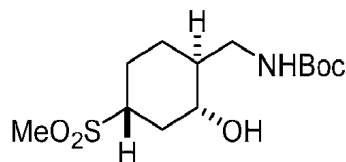
Se añadió en porciones 4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1-carbonitrilo (5,29 g, 97% p/p, 27,3 mmol, **Producto intermedio 11**) durante 5 min a una solución de LAH a 0-5° C (82 ml, 1,0 M en THF, 82 mmol), y el sólido residual en las paredes del matraz que contenía nitrilo se lavó en la solución de reacción con THF (20 ml). La solución resultante se agitó a 0-5° C durante 10 min antes de dejarla calentar a ta durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla heterogénea resultante se diluyó con THF (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron secuencialmente agua (3,3 ml), NaOH acuoso al 15% (3,3 ml) y más agua (9,9 ml) a una tasa que mantuvo la temperatura interna por debajo de 30° C, y luego la mezcla se dejó calentar a ta con agitación durante 20 min. Se añadió Celite®, y la mezcla se filtró y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro que

finalmente solidificó (*trans:cis* = 7,7:1,0).

Producto intermedio 53

5 (((1*RS*,2*SR*,4*SR*)-2-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo

10



15

20

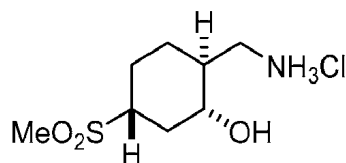
Se añadió una solución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ en THF (30 ml, 1,0 M, 30 mmol) a una solución a 0-5° C de ((4-(metilsulfonil)ciclohex-1-en-1-il) metil)carbamato de *terc*-butilo (2,9 g, 10 mmol, Producto intermedio 16) en THF (30 ml), y la solución resultante se dejó calentar a ta durante 16 h con agitación. Transcurrido este tiempo, la mezcla resultante se enfrió a 0-5° C y luego se inactivó con gotas de agua. Cuando cesó el burbujeo, se añadieron NaOH acuoso al 10% (8,0 ml, 22 mmol) y luego H_2O_2 (2,5 ml, 50% p/p, 43 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 5 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se diluyó con salmuera y las capas se mezclaron y luego se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar una goma incolora. Este residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (75→100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el primer diastereoisómero eluido como un sólido incoloro. Este sólido se purificó adicionalmente mediante cristalización en *i*-PrOAc hirviendo (12 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

25

Producto intermedio 54

Clorhidrato de (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-2-(aminometil)-5-(metilsulfonil)ciclohexan-1-ol

30



35

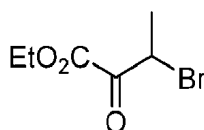
El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 51, usando (((1*RS*,2*SR*,4*SR*)-2-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo (Producto intermedio 53) en lugar de (((1*r**,4*r**)-1-ciano-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)carbamato dw *terc*-butilo.

40

Producto intermedio 55

3-bromo-2-oxobutanoato de etilo

45



50

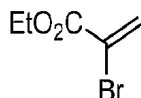
Se añadió gota a gota bromo (2,2 ml, 43 mmol) a una solución a 0-5° C de 2-oxobutanoato de etilo (4,8 ml, 46 mmol) en DCM (25 ml), y la mezcla resultante se dejó calentar a ta durante 14 horas Transcurrido este tiempo, la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se lavó con una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

55

Producto intermedio 56

2-bromoacrilato de etilo

60



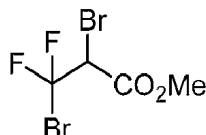
65

Se añadió una solución de TEA (33 ml, 240 mmol) en Et₂O (50 ml) durante 30 min a una solución de 2,3-

dibromopropanoato de etilo (15,0 ml, 103 mmol) en hexanos (100 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con hexanos. El filtrado y el lavado se combinaron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Producto intermedio 57

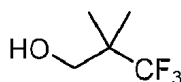
2,3-dibromo-3,3-difluoropropanoato de metilo



Se añadió gota a gota bromo (1,4 ml, 28 mmol) a una solución de 3,3-difluoroacrilato de metilo (3,42 g, 28,0 mmol) en DCM (13 ml) y la solución resultante se mantuvo a ta durante 14 h. Luego, la solución se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja.

Producto intermedio 58

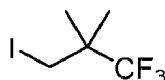
3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol



Se añadió gota a gota una solución de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (340 g, 2,18 mol) en Et₂O (340 ml) a una suspensión de -15 a -5° C de LAH (108 g, 2,83 mol) en Et₂O (3,1 l), y la mezcla se agitó durante 15 min. Transcurrido este tiempo, se añadió agua (108 ml), NaOH acuoso al 15% (108 ml) y más agua (324 ml) a una tasa que mantuvo la temperatura interna a 0-10° C. Luego se añadió MgSO₄ anhidro y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con Et₂O. El filtrado y el lavado se combinaron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido.

Producto intermedio 59

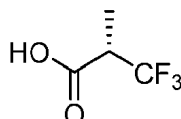
1,1,1-trifluoro-3-yodo-2,2-dimetilpropano



Se añadió yodo (536 g, 2,11 mol) en cinco porciones a una solución en agitación de PPh₃ (554 g, 2,11 mol), 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol (200 g, 1,41 mol, Producto intermedio 58), e imidazol (144 g, 2,11 mol) en NMP (1,0 l) a una tasa que mantuvo la temperatura interna entre 45 y 50° C. Luego, la mezcla se calentó a 95-100° C y se agitó hasta que se hubo completado la reacción. Después, la mezcla de la reacción se dejó enfriar a 50-65° C y se purificó por destilación para dar el compuesto del título como una solución en NMP (58% p/p, pe 50-65° C a 1-2 mmHg).

Producto intermedio 60

Ácido (S*)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico



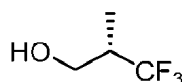
Se agitó una solución de ácido 2-(trifluorometil)acrílico (60,0 g, 0,429 mol), dicitclohexilamina (77,6 g, 0,428 mol) y (R)-RuCl[(p-cimeno(BINAP)]Cl (3,96 g, 4,26 mmol) en MeOH (1,2 l) en una atmósfera de H₂ (4-5 MPa) a 35-40° C durante 48 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró y luego se concentró el filtrado. El concentrado se diluyó con MTBE y EtOAc (600 ml, 1:1 v/v), y la solución se lavó con una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10% (300 ml x 3), las fases acuosas se combinaron y el pH se ajustó a pH 2-4 con HCl acuoso. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo tres veces con MTBE. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró para dar un líquido amarillo (82,6% ee).

Se añadió gota a gota (S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (14,6 g, 99,2 mmol) a una solución a 30° C de ácido (S*)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico del paso anterior (17,6 g, 0,124 mol) en MTBE (210 ml), y luego la mezcla se enfrió a 20° C y se agitó durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la suspensión se filtró y la torta de filtración se secó para dar sal de ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (S*)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico como un sólido incoloro (dr = 97.4:2.6).

Se añadió una solución acuosa de KHSO₄ al 5% (400 ml) a una suspensión de sal de ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (S*)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico (26,7 g, 0,0924 mol) del paso anterior en MTBE (260 ml), y la mezcla se agitó hasta que se disolvieron los sólidos. Luego, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con MTBE. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con una solución acuosa de KHSO₄ al 5%, se lavaron con agua y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (95,0% ee).

Producto intermedio 61

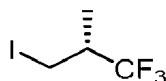
(S*)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ol



Se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (15,0 g, 0,369 mol) a una solución en agitación de ácido (S*)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico (34,6 g, 0,244 mol, Producto intermedio 60) en Et₂O (350 ml), el cual se enfrió en baño de hielo, a una tasa que mantuvo la temperatura interna por debajo de 15° C. Luego, la mezcla se dejó calentar a 20° C y se continuó agitando durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se añadió cuidadosamente agua (25 ml), y luego la mezcla se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró a presión atmosférica para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (95,8% ee).

Producto intermedio 62

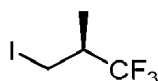
(R*)-1,1,1-trifluoro-3-yodo-2-metilpropano



Se añadió yodo (44,58 g, 175,6 mmol) en cinco porciones a una solución en agitación de (S*)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ol (15,0 g, 117 mmol, Producto intermedio 61), PPh₃ (46,07 g, 175,6 mmol) e imidazol (11,96 g, 175,7 mmol) en NMP (75 ml) a una tasa que mantuvo la temperatura interna entre 40 y 50° C. Luego, la mezcla se calentó a 55-60° C y se agitó hasta que se hubo completado la reacción. Luego, la mezcla de la reacción se destiló directamente para proporcionar el compuesto del título como una solución en NMP (50,5% p/p, bp 50-65° C a 1-2 mm Hg).

Producto intermedio 63

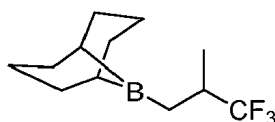
(S*)-1,1,1-trifluoro-3-yodo-2-metilpropano



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 62, usando (S)-RuCl[(p-cimeno(BINAP))]Cl y (S)-(-)-feniletilamina en lugar de (R)-RuCl[(p-cimeno(BINAP))]Cl y (S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

Producto intermedio 64

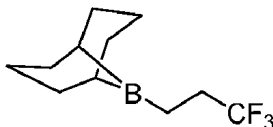
9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,5 M en THF)



Se condensó 3,3,3-trifluoro-2-metilprop-1-eno (6,5 g, 59 mmol) en un recipiente a presión a -78°C antes de añadir lentamente una solución de 9-BBN en THF (100 ml, 0,5 M, 50 mmol). Luego, el recipiente se selló y la suspensión se dejó calentar a ta durante 2 h. Luego, la solución resultante se mantuvo a 65°C durante 18 h antes de dejarla enfriar a ta, se roció con argón y luego se transfirió a un matraz Schlenk para su almacenamiento.

Producto intermedio 65

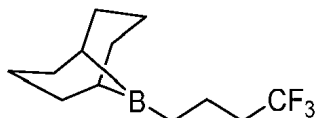
9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,5 M en THF)



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 64, usando 3,3,3-trifluoroprop-1-eno en lugar de 3,3,3-trifluoro-2-metilprop-1-eno.

Producto intermedio 66

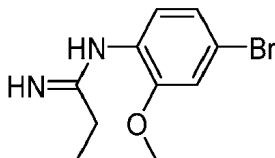
9-(4,4,4-trifluorobutil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,5 M en THF)



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 64, usando 4,4,4-trifluorobut-1-eno en lugar de 3,3,3-trifluoro-2-metilprop-1-eno.

Producto intermedio 67

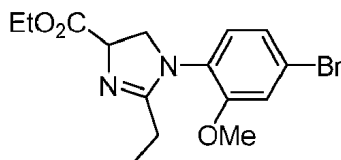
N-(4-bromo-2-metoxifenil)propionimidamida



Se añadió trimetilaluminio (74 ml, 2,0 M en tolueno, 150 mmol) durante 15 min a una mezcla de 4-bromo-2-metoxianilina (30 g, 150 mmol) y propionitrilo (10,6 ml, 148 mmol) a una tasa que mantuvo la temperatura interna cercana a 70°C y la solución resultante se calentó a 110°C durante 5,5 h. Transcurrido este tiempo, la solución se dejó enfriar a ta, se diluyó con 70 ml de THF y se enfrió a $0-5^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo. Se añadieron lentamente agua (5,7 ml), NaOH acuoso al 15% (5,7 ml) y luego más agua (17 ml), y la mezcla resultante se dejó calentar a ta durante 30 min con agitación. Luego la mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró. El concentrado se diluyó con suficiente HCl acuoso 1 N para dar una solución con pH 1-2 y la solución resultante se lavó con EtOAc. Luego, la capa orgánica se separó y se descartó. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 5-6 y la solución se lavó con EtOAc. La capa orgánica se separó de nuevo y se descartó. El pH de la capa acuosa se ajustó finalmente a pH 13-14 y la mezcla resultante se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 68

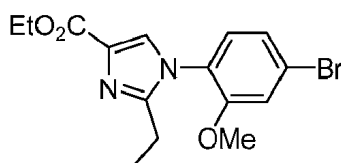
1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió 2-bromoacrilato de etilo (10 g, 56 mmol, Producto intermedio 56) a una mezcla a 65° C de *N*-(4-bromo-2-metoxifenil)propionimidamida (13 g, 51 mmol, Producto intermedio 67) y NaHCO₃ (4,7 g, 56 mmol) en EtOH (250 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 48 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y luego se concentró. El concentrado se diluyó con EtOAc y suficiente HCl acuoso 1 N para volver ácida la mezcla de acuerdo con el papel tornasol. La mezcla se agitó, las capas se separaron y la capa orgánica se descartó. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 13-14 y la mezcla resultante se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como una goma marrón, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 69

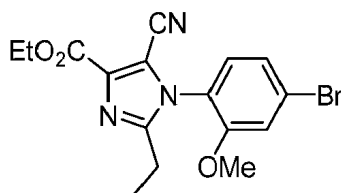
1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió tetraacetato de plomo (22,7 g, 51,4 mmol) en porciones durante 5 min a una solución a 60° C de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (15,2 g, 42,8 mol, Producto intermedio 68) en THF (210 ml), y la suspensión resultante se agitó a 60° C durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar, se filtró y luego se concentró. El concentrado se diluyó con DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la mezcla resultante se agitó y luego se filtró. Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar un aceite marrón. Este aceite se disolvió en THF (100 ml), se añadió una solución acuosa saturada de EDTA (100 ml) y luego la mezcla se agitó a ta durante 15 h. Transcurrido este tiempo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo marrón. Este residuo se cargó en una almohadilla de gel de sílice y la almohadilla se lavó minuciosamente usando EtOAc/hexanos (1:1 v/v). El lavado se concentró para proporcionar el compuesto del título como una goma ámbar, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 70

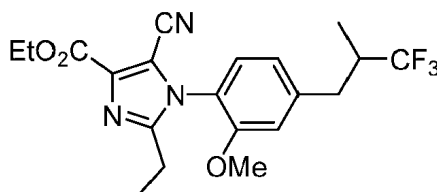
1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió una solución de TMPMgCl•LiCl (0,60 ml, 1 M en THF, 0,60 mmol) a una solución a 0-5° C de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (192 mg, 0,544 mmol, Producto intermedio 69) en THF (0,6 ml) y la solución oscura resultante se mantuvo a 0-5° C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se añadió cianuro de tosilo (120 mg, 0,65 mmol) y la solución resultante se dejó calentar a ta durante 45 min. Luego, la solución se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se añadió agua para permitir la filtración de la suspensión espesa resultante y luego se filtró. Las capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (25→50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora.

Producto intermedio 71

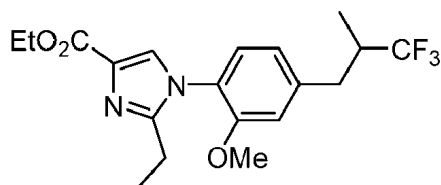
5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se combinaron en un recipiente 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (119 mg, 0,252 mmol, Producto intermedio 70), K₂CO₃ (70 mg, 0,50 mmol), y Pd(dppf)•DCM (10 mg, 0,013 mmol), y el recipiente se evacuó y luego se rellenó tres veces con nitrógeno. Luego se añadió una solución de 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (1,5 ml, 0,5 M en THF, 0,75 mmol, Producto intermedio 64) y DMF (0,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a 65° C durante 1,5 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar y luego se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10→50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Producto intermedio 72

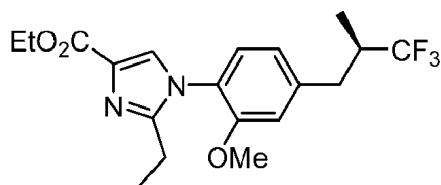
2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 71, usando 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 69) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

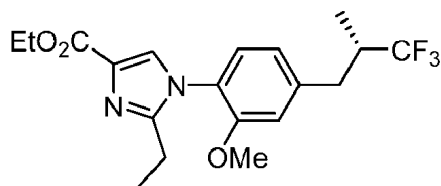
Producto intermedio 73

(*R**)-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



Producto intermedio 74

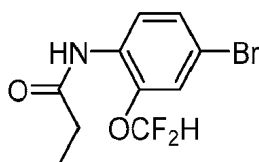
(*S**)-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El Producto intermedio 72 se purificó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (Chiralpak Diacel AS, 96% de CO₂, 4% de *i*-PrOH con 0,2% de *i*-PrNH₂) para dar un par de enantiómeros. El primer isómero eluido fue el Producto intermedio 73 y el segundo isómero eluido fue el Producto intermedio 74.

Producto intermedio 75, Paso a

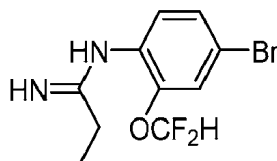
N-(4-Bromo-2-(difluorometoxi)fenil)propionamida



Se añadió gota a gota durante 2 h cloruro de propionilo (6,0 ml, 69 mmol) en EtOAc (30 ml) a una mezcla que contenía 4-bromo-2-(difluorometoxi)anilina (15 g, 63 mmol) y NaHCO₃ (8,0 g, 95 mmol) en EtOAc (120 ml) y agua (48 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Transcurrido este tiempo, se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1 N, se lavó con NaOH acuoso 1 N, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 75, Paso b

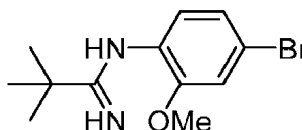
***N*-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)propionimidamida**



Se añadió en porciones durante 3 pentacloruro de fósforo (12,3 g, 59,2 mmol) min a una solución de *N*-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)propionamida (17,4 g, 59,2 mmol, Producto intermedio 75, Paso a) en DCM (85 ml), y la solución resultante se mantuvo a ta durante 1 h antes de concentrarla. Luego, el concentrado se disolvió en THF (55 ml) y se añadió gota a gota durante 20 min a una solución de amoníaco (250 ml, 2,0 M en *i*-PrOH, 500 mmol). La temperatura interna se mantuvo por debajo de 28° C sumergiendo el reactor en un baño de hielo durante los últimos 5 min de la adición. Una vez se hubo completado la adición, la suspensión resultante se agitó a ta durante 2 h antes de filtrarla y luego concentrarla. El residuo se diluyó con un volumen pequeño de THF, se filtró de nuevo y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 76

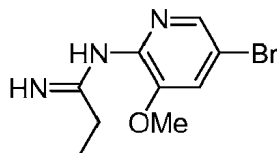
***N*-(4-Bromo-2-metoxifenil)pivalimidamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 75, usando 4-bromo-2-metoxianilina y cloruro de pivaloilo en lugar de 4-bromo-2-(difluorometoxi)anilina y cloruro de propionilo.

Producto intermedio 77

***N*-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)propionimidamida**

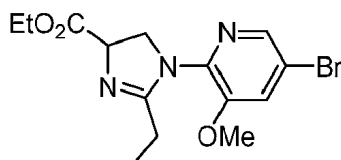


Se añadió tolueno (8 ml) a una mezcla de 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina (5,1 g, 25 mmol) y propionitrilo (3,3 ml, 28 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 80° C en un recipiente a presión de vidrio de paredes gruesas hasta que la mezcla se volvió homogénea. Luego, se añadió cuidadosamente cloruro de estaño (IV) (3,2 ml, 28 mmol) (PRECAUCIÓN: se observó una fuerte exotermia al comienzo de la adición) y esta adición fue seguida por la adición de más tolueno (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 110° C durante 15 h. Transcurrido este tiempo, se añadieron porciones adicionales de propionitrilo (0,5 ml, 4 mmol) y SnCl₄ (0,5 ml, 4 mmol) y se continuó agitando a 110° C durante 6 h. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de la reacción antes de diluirla con DCM y agua. La mezcla se basificó con NaOH acuoso al 10%, se añadió Celite® y luego se filtró la mezcla. Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa se basificó de nuevo con NaOH acuoso al 10% y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro y luego se concentraron. La torta de filtración se suspendió en DCM y la capa acuosa de la extracción anterior. La mezcla se basificó con NaOH acuoso al 10% y se agitó vigorosamente. Luego se filtró la mezcla y se separaron las capas del filtrado. La capa acuosa se ajustó a pH 13-14 y se extrajo con DCM. Este proceso de extracción y ajuste de pH se repitió una vez más, y las capas

orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 anhidro, se filtraron, se combinaron con el concentrado de la primera extracción y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado.

Producto intermedio 78

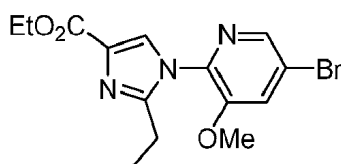
1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se añadieron carbonato de cesio (16,8 g, 51,5 mmol) y 2-bromoacrilato de etilo (7,7 g, 43 mmol, Producto intermedio 56) a una solución de *N*-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)propionimidamida (12,0 g, 42,9 mmol, Producto intermedio 77) en DMF (165 ml) y la suspensión resultante se agitó a 65° C durante 14 h. Transcurrido este tiempo, se añadieron Cs_2CO_3 (2,8 g, 8,6 mmol) y 2-bromoacrilato de etilo (1,5 g, 8,6 mmol, Producto intermedio 56) adicionales, y la mezcla se agitó durante 8 h adicionales a 65° C. Luego se añadieron terceras porciones de Cs_2CO_3 (2,8 g, 8,6 mmol) y 2-bromoacrilato de etilo (1,5 g, 8,6 mmol, Producto intermedio 56) y la mezcla se agitó durante 20 h adicionales a 65° C. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar, se filtró y luego se concentró para dar un aceite marrón con algunos sólidos intercalados. Esta mezcla se diluyó con DCM, se filtró y luego se concentró de nuevo. Este concentrado se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 79

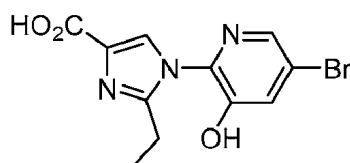
1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se diluyó secuencialmente 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (15,3 g, 42,9 mmol, Producto intermedio 78) con 130 ml de MeCN, piridina (65 ml, 810 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (26 ml, 170 mmol) y CCl_4 (6,2 ml, 64 mmol) y la solución resultante se mantuvo a 50° C durante 20 h. Se añadió CCl_4 adicional (1,0 ml, 10 mmol) y se continuó agitando durante 40 h adicionales a 50° C. Transcurrido este tiempo, la mezcla de la reacción se dejó enfriar y luego se concentró. El concentrado se disolvió en EtOAc y agua, y el pH de la capa acuosa se ajustó a pH 5 con mezclado intermitente de las capas. Luego, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar un residuo marrón. Este residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30→60% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

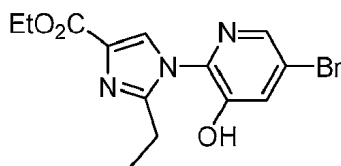
Producto intermedio 80

Ácido 1-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxílico

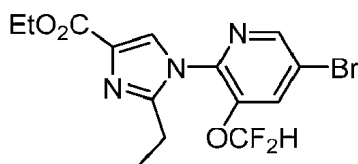


Se añadió 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (8,46 g, 23,9 mmol, Producto intermedio 79) a clorhidrato de piridina fundido a 160° C (42 g, 360 mmol), y la solución resultante se mantuvo a 160° C durante 3 h. La solución se dejó enfriar a ta, temperatura a la que se solidificó. Se añadió agua (100 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 20 min. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua, se secaron por aspiración y luego se secaron azeotrópicamente dos veces con EtOH para proporcionar un sólido de color tostado, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

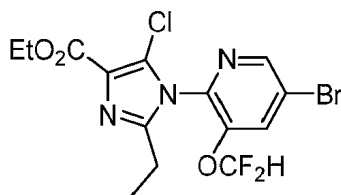
Producto intermedio 81

1-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió cloruro de acetilo (8,5 ml, 120 mmol) a EtOH (100 ml) a 0-5° C y la solución resultante se dejó calentar hasta ta. Luego se añadió ácido 1-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4 carboxílico (7,46 g, 23,9 mmol, Producto intermedio 80) y la solución resultante se mantuvo a 90° C en un tubo sellado durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de la reacción se dejó enfriar y luego se concentró. El concentrado se disolvió en un volumen mínimo de EtOH y luego se añadió tampón de fosfato de pH 7 (150 ml). El pH de la mezcla se ajustó a pH 7 con NaOH acuoso 1 N y la suspensión resultante se agitó durante 20 min. Transcurrido este tiempo, los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua y luego se secaron por aspiración para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado.

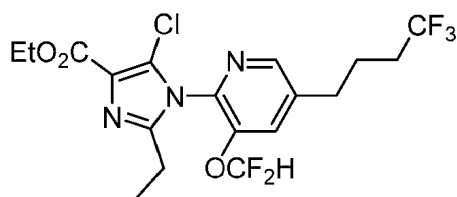
Producto intermedio 82**1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

Se diluyeron 1-(5-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (6,76 g, 19,9 mmol, Producto intermedio 81), clorodifluoroacetato de sodio (6,57 g, 43,1 mmol), y Cs₂CO₃ (19,4 g, 59,6 mmol) con DMF (40 ml), y la mezcla se agitó a 100° C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se añadió una porción adicional de clorodifluoroacetato de sodio (0,8 g, 5,3 mmol) y se continuó agitando durante 1 h. Luego, se dejó enfriar la mezcla de la reacción antes de diluirla con agua (100 ml) y se agitó durante 20 min. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con agua y luego se secaron por aspiración para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón.

Producto intermedio 83**1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

Se añadió N-clorosuccinimida (2,5 g, 19 mmol) a una suspensión de 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (6,76 g, 17,3 mmol, Producto intermedio 82) en DMF (35 ml), y la mezcla se agitó a 60° C durante 20 h. Luego, la solución resultante se dejó enfriar a ta antes de diluirla con agua (80 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 min antes de añadir Na₂S₂O₃ (1,4 g, 8,7 mmol). La suspensión se agitó durante otros 5 min y luego se filtró. Los sólidos se lavaron con agua y luego se secaron por aspiración para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado.

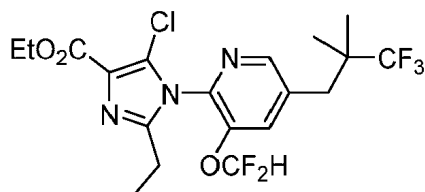
Producto intermedio 84**5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 71, usando 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 83) y 9-(4,4,4-trifluorobutil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (Producto intermedio 66) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano de etilo-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano.

Producto intermedio 85

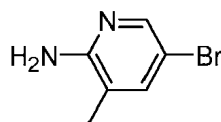
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se calentó bromuro de litio (2,3 g, 26 mmol) al vacío a 140° C durante 14 h. La sal seca se dejó enfriar antes de añadir DMI (13 ml) y THF (9,8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió homogénea. En un recipiente separado, se añadió 1,1,1-trifluoro-3-yodo-2,2-dimetilpropano (2,1 ml, 14 mmol, Producto intermedio 59) a una suspensión de zinc Rieke® en THF (17 ml, 0,05 g/ ml, 13 mmol) y la mezcla se agitó a 65° C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la solución de LiBr y luego la suspensión de organozinc se añadieron secuencialmente mediante transferencias de cánula a un recipiente que contenía 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (3,50 g, 8,24 mmol, Producto intermedio 83) y PEPPSI-IPr (112 mg, 0,165 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 65° C durante 20 h. Luego se dejó enfriar la mezcla de la reacción antes de diluirla con EtOAc y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se añadió agua para disolver las sales en la capa acuosa y se filtró la mezcla. Las capas del filtrado se mezclaron y luego se separaron. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró para proporcionar un aceite amarillo. Este residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (30→50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido.

Producto intermedio 86

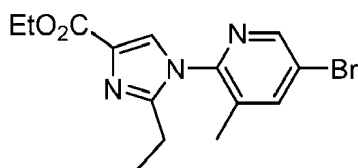
5-bromo-3-metilpiridin-2-amina



Se añadió gota a gota bromo (0,50 ml, 9,8 mmol) a una solución de 0-5° C de 3-metilpiridin-2-amina (1,0 g, 9,2 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 h, tiempo durante el cual se dejó calentar a ta. Luego, la mezcla se diluyó con agua, se mezcló y el pH de la capa acuosa se ajustó a pH 9 con NaOH acuoso 2 N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se lavó con una solución saturada de Na₂SO₃, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón.

Producto intermedio 87

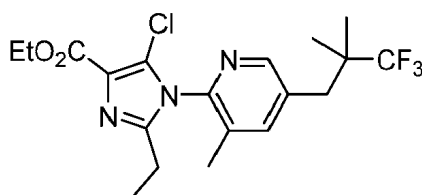
1-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 79, usando 5-bromo-3-metilpiridin-2-amina (Producto intermedio 86) en lugar de 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina.

Producto intermedio 88

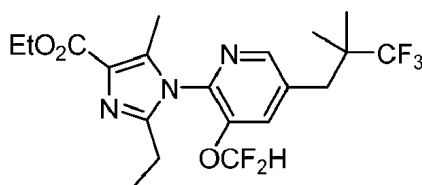
5-cloro-2-etil-1-(3-metil-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 85, usando 1-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 111) en lugar de 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 89

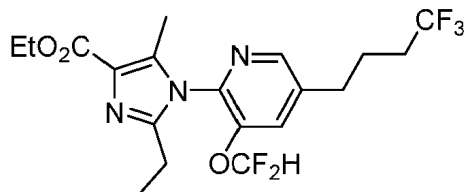
1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



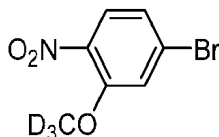
Se combinaron 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (60 mg, 0,13 mmol, Producto intermedio 85), RuPhos G1 (5 mg, 0,006 mmol), RuPhos (3 mg, 0,006 mmol) y K₂CO₃ (71 mg, 0,51 mmol) en un recipiente, y el recipiente se evacuó y se rellenó tres veces con nitrógeno. Se añadieron sucesivamente dioxano (0,75 ml) y trimetilboroxina (0,050 ml, 0,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90° C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar y luego se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el concentrado se purificó por cromatografía en gel de sílice (40→70% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como una película de color amarillo pálido.

Producto intermedio 90

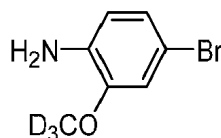
1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



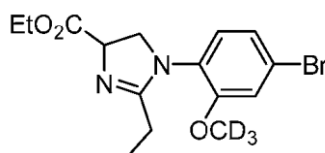
El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 89, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 84) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 91**4-Bromo-2-metoxi-*d*₃)-1-nitrobenceno**

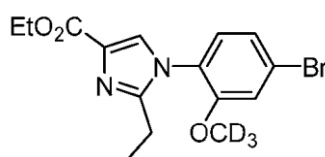
Se agitó una suspensión de 5-bromo-2-nitrofenol (22,6 g, 103 mmol), CD₃I (15,0 g, 103 mmol) y K₂CO₃ (21,5 g, 155 mmol) en DMF (150 ml) en un tubo sellado a 50° C durante 5 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y luego se vertió en agua con hielo. El precipitado amarillo resultante se filtró, se lavó con agua fría y luego se secó por aspiración para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Producto intermedio 92**4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)anilina**

Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (49,1 g, 259 mmol) a una solución de 4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)-1-nitrobenceno (15,2 g, 64,7 mmol, Producto intermedio 91) en EtOAc (500 ml), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo hasta que se hubo completado la reacción. Luego, la mezcla se dejó enfriar a ta, se inactivó con agua (40 ml) y luego se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 10:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón.

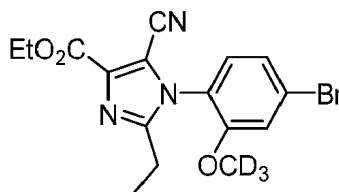
Producto intermedio 93**1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 68, usando *N*-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)propionimidamida (Producto intermedio 98) en lugar de *N*-(4-bromo-2-metoxifenilo.)propionimidamida.

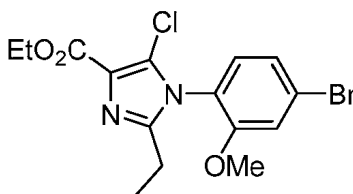
Producto intermedio 94**1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 79, usando 1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 93) en lugar de 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

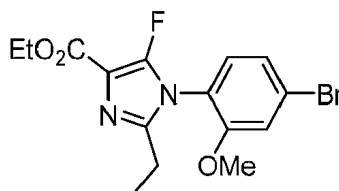
Producto intermedio 95

1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo

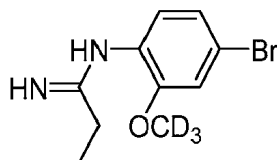
El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 70, usando 1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 94) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 96**1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo**

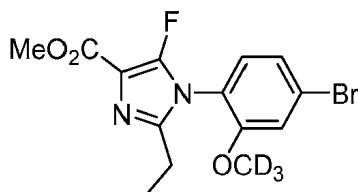
Se añadió *N*-clorosuccinimida (4,5 g, 33 mmol) a una solución del 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (12,5 g, 31,9 mmol, Producto intermedio 69) en DMF (90 ml), y la solución resultante se mantuvo a ta durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se añadió una porción adicional de NCS (0,50 g, 3,7 mmol) y la solución se mantuvo a ta durante otras 2 h. Transcurrido este tiempo, se añadió una porción adicional de NCS (0,50 g, 3,7 mmol) y la solución se mantuvo a ta durante otras 6 h. Luego, la solución se diluyó con EtOAc y una solución acuosa de Na₂S₂O₃, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Luego, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron. El concentrado se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con HCl acuoso 0,5 N, se lavó con NaOH acuoso 1 N, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró para dar una goma marrón. Esta goma se disolvió en tolueno (25 ml) y se agitó mediante rotación durante 30 min, tiempo después del cual se formaron cristales. La mezcla se enfrió a 0-5° C durante 1 h y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con tolueno frío y luego se secó por aspiración para proporcionar cristales incoloros. Se obtuvo una segunda cosecha de cristales a partir del concentrado del filtrado y lavado combinados, que se cristalizó a partir de EtOAc caliente. Estos cristales se lavaron con una solución fría de EtOAc/hexanos (1:1 v/v), se secaron por aspiración y luego se combinaron con la primera cosecha para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 97**1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo**

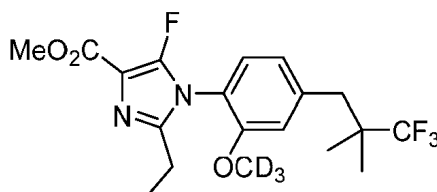
Se preparó una solución de LDA añadiendo una solución de *n*-BuLi en hexano (14,7 ml, 2,5 M, 36,7 mmol) a una solución a -78° C de *i*-Pr₂NH (5,6 ml, 40 mmol) en THF (80 ml) y agitando durante 15 min. Transcurrido este tiempo, se añadió una solución a -78° C del 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (10,8 g, 30,6 mmol, Producto intermedio 69) en THF (40 ml) y se continuó agitando a -78° C durante 30 min. Luego se añadió una solución de *N*-fluorobencenosulfonimida (12,5 g, 39,7 mmol) en THF (40 ml) y se continuó agitando a -78° C durante 1 h antes de inactivar la solución con una solución de AcOH (3,5 ml, 61 mmol) en THF (3 ml) y se dejó calentar a ta. Luego, la mezcla se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y las capas se mezclaron y luego se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30→50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como una espuma naranja.

Producto intermedio 98***N*-(4-Bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)propionimidamida**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 67, usando 4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)anilina (Producto intermedio 92) en lugar de 4-bromo-2-metoxianilina.

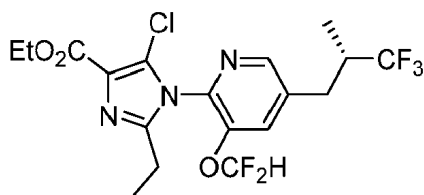
Producto intermedio 99**1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo**

Se añadió gota a gota 2,3-dibromo-3,3-difluoropropanoato de metilo (5,05 g, 17,9 mmol, Producto intermedio 57) a una mezcla de *N*-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)propionimidamida (4,24 g, 16,3 mmol, Producto intermedio 98) y Cs₂CO₃ (16,5 g, 50,5 mmol) en DMF (90 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de la reacción se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOAc y el filtrado y el lavado se combinaron y luego se concentraron. El concentrado se diluyó con EtOAc y agua, y las capas se mezclaron y luego se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró para dar un residuo amarillo. Este residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20→50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido.

Producto intermedio 100**2-etil-5-fluoro-1-(2-(metoxi-*d*₃)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo**

Se combinaron en un recipiente 1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo (273 mg, 0,758 mmol, Producto intermedio 99) y Pd(*t*-Bu₃P)₂ (39 mg, 0,076 mmol), y el recipiente se evacuó y se rellenó tres veces con nitrógeno. Luego se añadió una suspensión madre de yoduro de (3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)zinc(II) (1,6 ml, 0,7 M, 1,1 mmol), que se preparó haciendo reaccionar cantidades equimolares de 1,1,1-trifluoro-3-yodo-2,2-dimetilpropano y zinc Rieke® (5 g/100 ml en THF), y la mezcla resultante se agitó a 65° C durante 4 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar y luego se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las capas se mezclaron y luego se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar un residuo marrón. Este residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20→50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

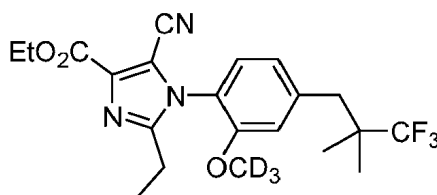
Producto intermedio 101**5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-((*S*^{*})-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 100, usando 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 83) y (*R**)-1,1,1-trifluoro-3-yodo-2-metilpropano (Producto intermedio 62) en lugar de 1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo y 1,1,1-trifluoro-3-yodo-2,2-dimetilpropano.

Producto intermedio 102

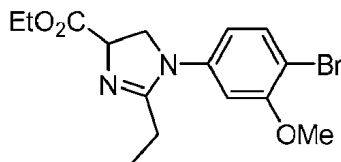
5-ciano-2-etil-1-(2-(metoxi-*d*₃)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 100, usando 1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 95) en lugar de 1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo.

Producto intermedio 103

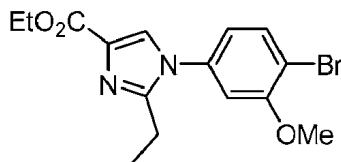
1-(4-bromo-3-metoxifenil)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 68, usando 4-bromo-3-metoxianilina en lugar de 4-bromo-2-metoxianilina.

Producto intermedio 104

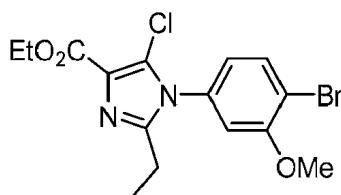
1-(4-bromo-3-metoxifenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 79, usando 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 103) en lugar de 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 105

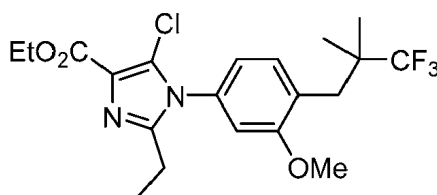
1-(4-bromo-3-metoxifenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 83, usando 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 104) en lugar de 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato.

Producto intermedio 106

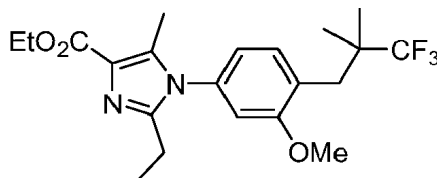
5-cloro-2-etil-1-(3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 100, usando 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 105) en lugar de 1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃) fenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo.

Producto intermedio 107

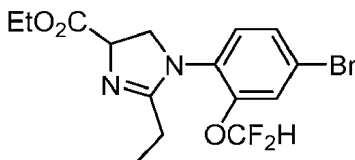
2-etil-1-(3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 89, usando 5-cloro-2-etil-1-(3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 106) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 108

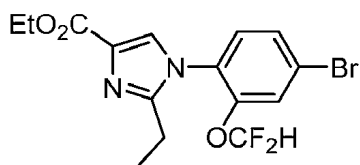
1-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 68, usando *N*-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)propionimidamida (Producto intermedio 75, Paso b) en lugar de *N*-(4-bromo-2-metoxifenilo.)propionimidamida.

Producto intermedio 109

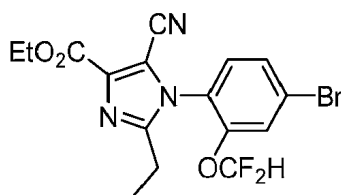
1-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 79, usando 1-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 108) en lugar de 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 110

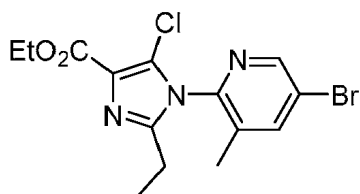
1-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 70, usando 1-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 109) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 111

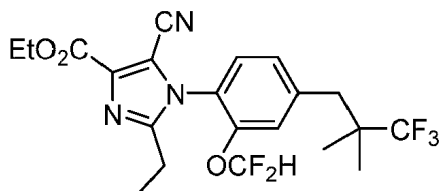
1-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 83, usando 1-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 87) en lugar de 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 112

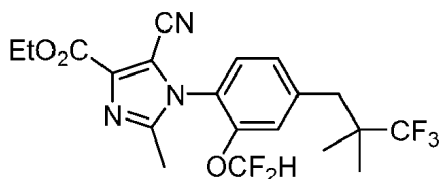
5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 100, usando 1-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 110) en lugar de 1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo.

Producto intermedio 113

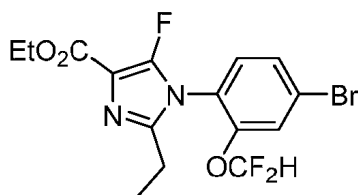
5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 112, usando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de propionilo.

Producto intermedio 114

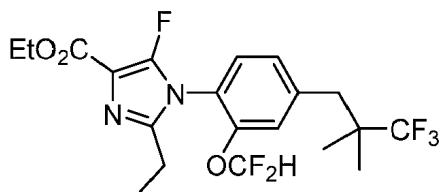
1-(4-bromo-2-(difluoromethoxy)fenil)-2-etil-5-fluoro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 99, usando *N*-(4-bromo-2-(difluoromethoxy)fenil)propionimidamida (Producto intermedio 75, Paso b) en lugar de *N*-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)propionimidamida.

Producto intermedio 115

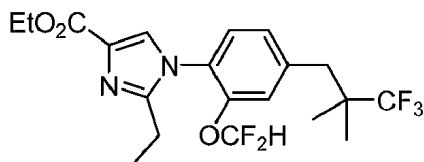
1-(2-(difluoromethoxy)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-fluoro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 100, usando 1-(4-bromo-2-(difluoromethoxy)fenil)-2-etil-5-fluoro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 114) en lugar de 1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-2-etil-5-fluoro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo.

Producto intermedio 116

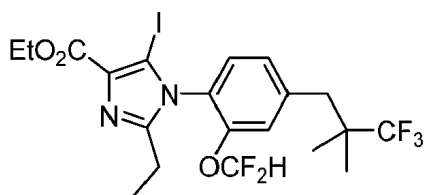
1-(2-(difluoromethoxy)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 100, usando 1-(4-bromo-2-(difluoromethoxy)fenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 109) en lugar de 1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-2-etil-5-fluoro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo.

Producto intermedio 117

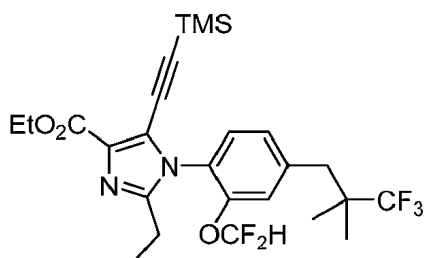
1-(2-(difluoromethoxy)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-yodo-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió *N*-yodosuccinimida (400 mg, 1,78 mmol) a una solución de 1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (510 mg, 1,2 mmol, Producto intermedio 116) en AcOH (3,5 ml), y la solución se mantuvo a 80° C durante 14 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla resultante se concentró y luego se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se mezclaron y luego se separaron, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₃, se lavó con agua, se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄ anhidro., se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (30→60% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 118

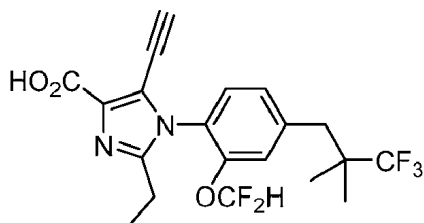
1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se combinaron en un recipiente 1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-yodo-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (451 mg, 0,805 mmol, Producto intermedio 117), CuI (31 mg, 0,16 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (93 mg, 0,081 mmol), y el recipiente se evacuó y luego se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se añadieron DMF rociado con argón (3 ml), trimetilsililacetileno (0,171 ml, 1,21 mmol) y luego TEA (0,18 ml, 1,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 80° C durante 6 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar y luego se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se mezclaron y luego se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar un residuo oscuro. Este residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20→50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

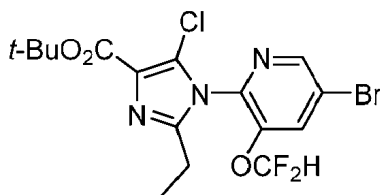
Producto intermedio 119

Ácido 1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-etnil-1H-imidazol-4-carboxílico



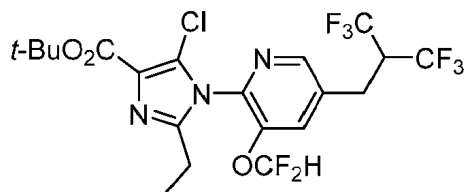
Se diluyó 1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (220 mg, 0,415 mmol, Producto intermedio 118) con 1,4-dioxano (1 ml) y NaOH acuoso (1,0 ml, 1,0 M, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a 60° C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la solución resultante se dejó enfriar y luego se lavó con hexanos. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH = 4 con HCl acuoso 1 N y luego la mezcla acuosa resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como una película marrón.

Producto intermedio 120

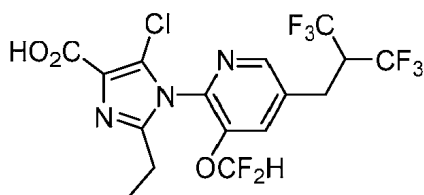
1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de *terc*-butilo

Se diluyó 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (700 mg, 1,65 mmol, Producto intermedio 83) con 1,4-dioxano (5 ml) y NaOH acuoso (5,0 ml, 1,0 M, 5,0 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 60° C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar la solución marrón resultante y se ajustó el pH a pH 4 con HCl acuoso 1 N. El sobrenadante se decantó de una pequeña cantidad de aceite marrón que precipitó y luego se asentó en el fondo de la mezcla. Se añadieron unas pocas gotas de NaOH acuoso 1 N al sobrenadante turbio para hacerlo homogéneo, y luego el pH se ajustó de nuevo a pH 4, momento en donde se formaron cristales. La mezcla se agitó durante 5 min y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y luego se secó por aspiración para proporcionar ácido 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxílico como un sólido incoloro.

Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,46 ml, 2,14 mmol) a una mezcla de ácido 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxílico (424 mg, 1,07 mmol) y DMAP (26 mg, 0,21 mmol) en benceno (2,2 ml), y la mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a 80° C durante 45 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de la reacción se dejó enfriar y luego se diluyó con EtOAc y NaOH acuoso 1 N. Las capas se mezclaron y luego se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar un residuo de color amarillo pálido. Este residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20→50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 121**5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de *terc*-butilo**

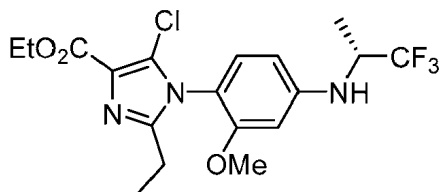
Se añadió 2-(bromometil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano (0,77 ml, 5,5 mmol) a una suspensión a 0-5° C de zinc Rieke® en THF (6,9 ml, 0,05 g/ml, 5,3 mmol), y la mezcla se dejó calentar a ta con agitación durante 1 h. Luego, esta suspensión negra se canuló en un recipiente que contenía 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,19 g, 2,63 mmol, Producto intermedio 120) y Pd(*t*-Bu₃P)₂ (67 mg, 0,13 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a 65° C durante 45 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y luego se diluyó con EtOAc y solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se filtró y las capas del filtrado se mezclaron y luego se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar un residuo amarillo. Este residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20→50% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarillo pálido.

Producto intermedio 122**Ácido 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxílico**

Se mantuvo una solución de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (144 mg, 0,254 mmol, Producto intermedio 121) en DCE y TFA (0,64 ml, 1:1 v/v) a 50° C durante 14 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de la reacción se concentró y luego se diluyó con EtOAc y tampón fosfato acuoso con pH 4. Las capas se mezclaron y luego se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como una película amarilla.

Producto intermedio 123

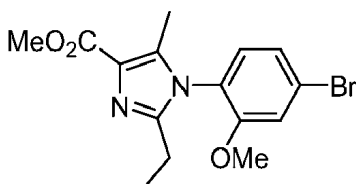
5-cloro-2-etil-1-(2-metoxi-4-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se combinaron en un recipiente 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,6 mmol, Producto intermedio 96), precatalizador RuPhos G1 (110 mg, 0,13 mmol, aducto de MTBE 1:1), RuPhos (61 mg, 0,13 mmol) y Cs₂CO₃ (2,5 g, 7,7 mmol), y el recipiente se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (5 ml), luego se añadió *R*-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (0,48 ml, 5,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 110° C durante 5 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y luego se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se mezclaron y luego se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por cromatografía en gel de sílice (40→60% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

Producto intermedio 124

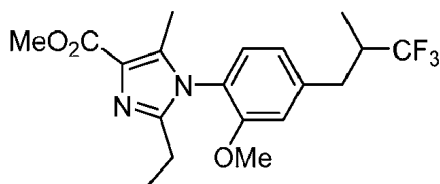
1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo



Se añadió 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo (4,25 g, 21,8 mmol, Producto intermedio 55) a una mezcla de *N*-(4-bromo-2-metoxifenil)propionimidamida (2,8 g, 11 mmol, Producto intermedio 67) y NaHCO₃ (1,8 g, 22 mmol) en *i*-PrOH (110 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80° C durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar, se filtró y luego se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en gel de sílice (20→70% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

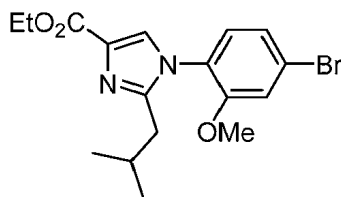
Producto intermedio 125

2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

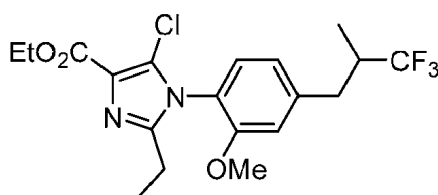


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 71, usando 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo (Producto intermedio 124) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

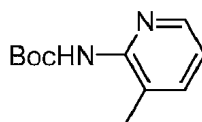
Producto intermedio 126

1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-isobutil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

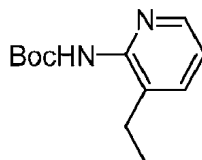
El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 124, usando 3-metilbutanonitrilo y bromopiruvato de etilo en lugar de propionitrilo y 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo.

Producto intermedio 127**5-cloro-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 71, usando 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 96) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo.

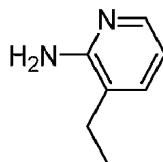
Producto intermedio 128**(3-metilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo**

Se añadió gota a gota una solución de 3-metilpiridin-2-amina (10,0 g, 92,5 mmol) en EtOAc (10 ml) a una solución a 60° C de Boc₂O (32,0 g, 147 mmol) en hexano (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60° C durante 2 h antes de dejarla enfriar a ta y verterla en agua. La mezcla acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en gel de sílice (10%→20% de EtOAc/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

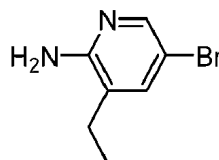
Producto intermedio 129**(3-etilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo**

Se añadió gota a gota *n*-butilitio (33,8 ml, 2,5 M en hexano, 84,5 mmol) a una solución a -40° C de (3-metilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (8,0 g, 38 mmol, Producto intermedio 128) en THF (150 ml) y la mezcla resultante se agitó y se dejó calentar a 0° C antes de enfriarla a -70° C. Luego, se añadió gota a gota una solución de MeI (2,5 ml, 40 mmol) en THF (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a -70° C durante 30 min antes de verterla en agua con hielo. La mezcla acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

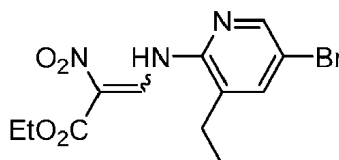
Producto intermedio 130

3-etilpiridin-2-amina

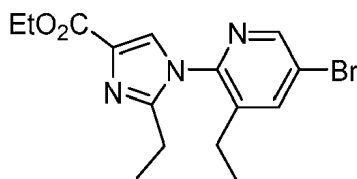
Se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (100 ml, 4,0 M, 400 mmol) a una solución a 0-5° C de (3-etilpiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (8,5 g, 38 mmol, Producto intermedio 129) en EtOAc (100 ml), y la mezcla resultante se agitó y se dejó calentar a ta durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se concentró y luego se diluyó con agua. La solución resultante se basificó (pH = 8) con NaHCO₃ y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron orgánicamente, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

Producto intermedio 131**5-bromo-3-etilpiridin-2-amina**

Se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (4,08 g, 22,9 mmol) a una solución a 0-5° C de 3-etilpiridin-2-amina (2,8 g, 23 mmol, Producto intermedio 130) en 1,4-dioxano y agua (120 ml, 3:1 v/v), y la mezcla resultante se agitó a 0-5° C durante 1,5 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 132**3-((5-bromo-3-etilpiridin-2-il)amino)-2-nitroacrilato de etilo**

Se agitó a 80°C durante 1,5 h una solución de 5-bromo-3-etilpiridin-2-amina (4,0 g, 20 mmol, Producto intermedio 131), 3-etoxi-2-nitroacrilato de etilo (6,0 g, 32 mmol) y AcOH (1,5 ml, 26 mmol) en etanol (20 ml). Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido naranja.

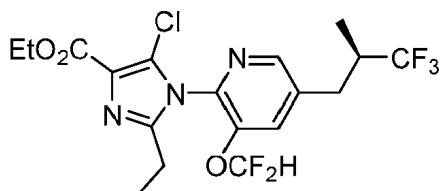
Producto intermedio 133**1-(5-bromo-3-etilpiridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

Se agitó en H₂ (15 psi) a 70°C durante 2 h una mezcla de 3-((5-bromo-3-etilpiridin-2-il)amino)-2-nitroacrilato de etilo (7,0 g, 20 mmol, Producto intermedio 132), ortopropionato de trietilo (40 ml) y Pt/C (1,0 g, 5% en peso, 0,26

mmol). Transcurrido este tiempo, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado y el lavado se combinaron y luego se concentraron. El concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10→100% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color naranja.

Producto intermedio 134

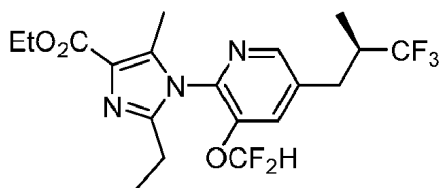
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-((*R)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 100, usando 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 83) y (*S**)-1,1,1-trifluoro-3-yodo-2-metilpropano (Producto intermedio 63) en lugar de 1-(4-bromo-2-(metoxi-*d*₃)fenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo y 1,1,1-trifluoro-3-yodo-2,2-dimetilpropano.

Producto intermedio 135

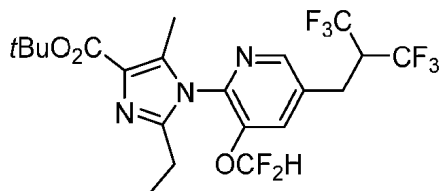
1-(3-(difluorometoxi)-5-((*R)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 89, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-((*R**)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridina-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 134) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 136

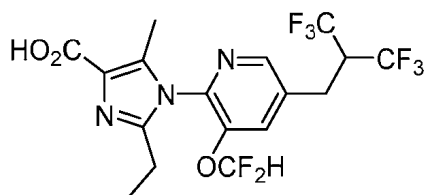
1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 89, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridina-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (Producto intermedio 121) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 137

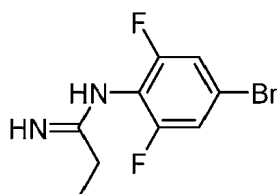
Ácido 1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



A 1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,387 mmol, Producto intermedio 136) en DCM (1 ml, 15,6 mmol) se le añadió HCl (0,25 ml, 4,0 M en 1,4-dioxano) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió HCl adicional (0,2 ml, 4 M en 1,4-dioxano) y la mezcla se calentó a 70° C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se dejó enfriar a ta y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 138

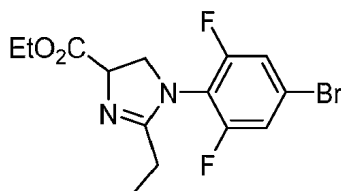
N-(4-bromo-2,6-difluorofenil)propionimidamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 67, usando 4-bromo-2,6-difluoroanilina en lugar de 4-bromo-2-metoxianilina.

Producto intermedio 139, Paso a

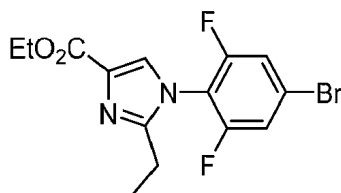
1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 68, usando *N*-(4-bromo-2,6-difluorofenil)propionimidamida (Producto intermedio 138) en lugar de *N*-(4-bromo-2-metoxifenil)propionimidamida.

Producto intermedio 139, Paso b

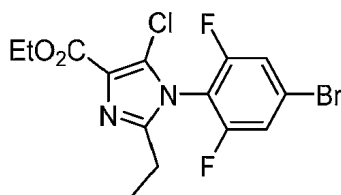
1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 79, usando 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 139, Paso a) en lugar de 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 140

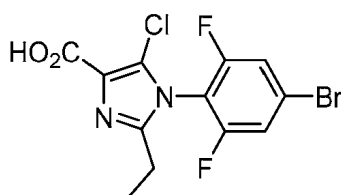
1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 83, usando 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 139, Paso b) en lugar del 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 141

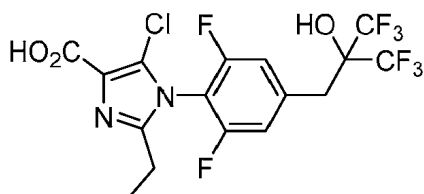
Ácido 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



Se añadió NaOH acuoso (3,0 ml, 1,0 M, 3,0 mmol) a una solución de 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (218 mg, 0,554 mmol, Producto intermedio 140) en 1,4-dioxano (6 ml) y la mezcla se agitó a 50° C durante 40 min. Transcurrido este tiempo, la solución resultante se dejó enfriar a ta y se diluyó con agua. El pH de la solución se ajustó a pH 3-4 y luego se diluyó con 2-MeTHF (5 ml). La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 142

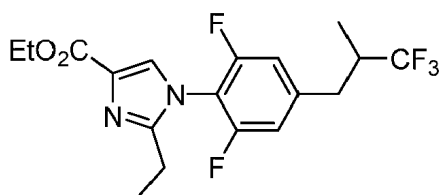
Ácido 5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



Se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi en hexanos (0,94 ml, 1,6 M, 1,5 mmol) a una solución en agitación de ácido 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (218 mg, 0,596 mmol, Producto intermedio 141) en THF (6 ml) a -78° C. Después de 15 min, se añadió gota a gota 2,2-bis(trifluorometil)oxirano (0,36 ml). Después de 5 min, la reacción se retiró del baño de refrigeración y se dejó calentar a ta durante 15 min, después de lo cual se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH en agua (6 ml). Después de 2 horas, se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. Este material se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 143

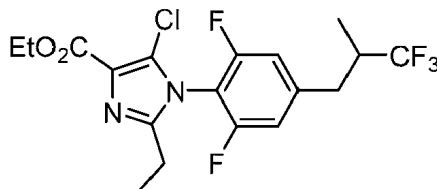
1-(2,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 71, usando 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 139, Paso b) en lugar del 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

5 Producto intermedio 144

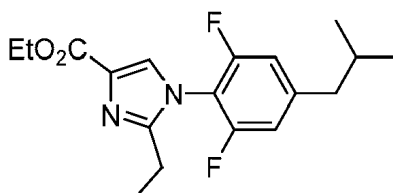
5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 71, usando 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 140) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

20 Producto intermedio 145

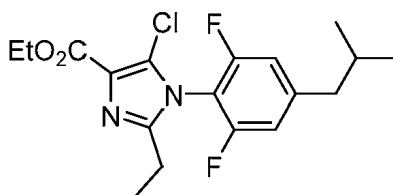
1-(2,6-difluoro-4-isobutilfenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 71, usando 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 139, Paso b) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y ácido isobutilborónico en lugar de 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y usando tolueno como solvente.

35 Producto intermedio 146

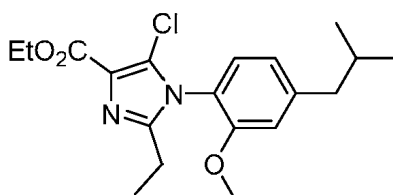
5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-isobutilfenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 71, usando 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 140) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y ácido isobutilborónico en lugar de 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y usando tolueno como solvente.

55 Producto intermedio 147

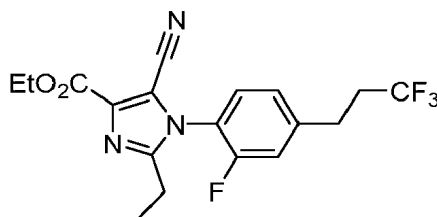
5-cloro-2-etil-1-(4-isobutil-2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 71, usando 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 96) en lugar de 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y ácido isobutilborónico en lugar de 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y usando tolueno como solvente.

Producto intermedio 148

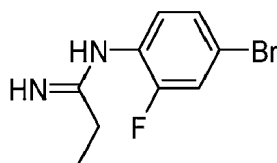
5-ciano-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 71, usando 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 163) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (Producto intermedio 65) en lugar de 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano.

Producto intermedio 149

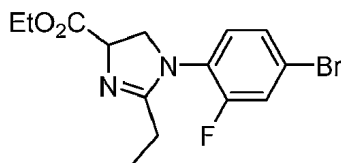
N-(4-bromo-2-fluorofenil)propionimidamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 67, usando 4-bromo-2-fluoroanilina en lugar de 4-bromo-2-metoxianilina.

Producto intermedio 150

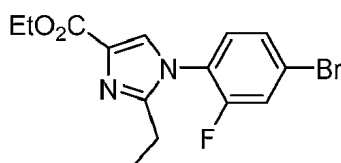
1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 68, usando *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)propionimidamida (Producto intermedio 149) en lugar de *N*-(4-bromo-2-metoxifenil)propionimidamida.

Producto intermedio 151

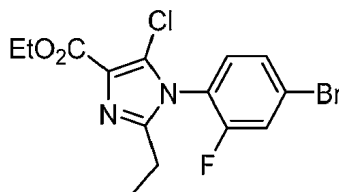
1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió una solución de bromotriclorometano (34,5 g, 174 mmol) en DCM (50 ml) a una mezcla en agitación de DBU (44,1 g, 290 mmol) y 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (19,9 g, 58 mmol, Producto intermedio 150) en DCM (150 ml) a 0° C. La reacción se dejó calentar a ta. Después de 6 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y luego se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-éter de petróleo) proporcionó el compuesto del título.

Producto intermedio 152

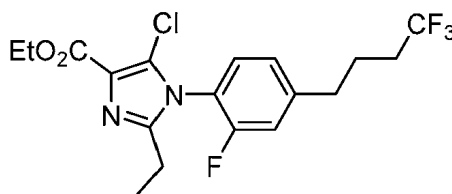
1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 83, usando 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 151) en lugar de 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato y MeCN en lugar de DMF como solvente.

Producto intermedio 153

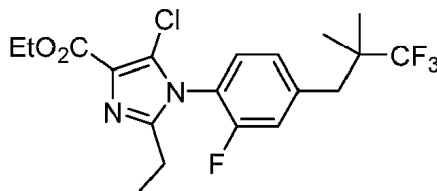
5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 71, usando 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 152) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y 9-(4,4,4-trifluorobutil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (Producto intermedio 66) en lugar de 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano.

Producto intermedio 154

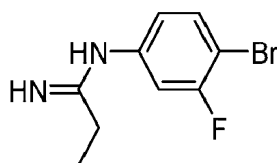
5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



Una mezcla que contenía yoduro de (3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)zinc(II) (1,6 ml, solución 0,73 M en THF), que se preparó haciendo reaccionar cantidades equimolares de 1,1,1-trifluoro-3-yodo-2,2-dimetilpropano y zinc Rieke® (5 g/100 ml en THF) se combinó con 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (302 mg, 0,804 mmol, Producto intermedio 152) y Pd(t-Bu₃P)₂ (47 mg, 0,092 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 65° C. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a ta, se añadió EtOAc y luego la solución se absorbió sobre Celite®. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc-DCM) proporcionó el compuesto del título.

Producto intermedio 155

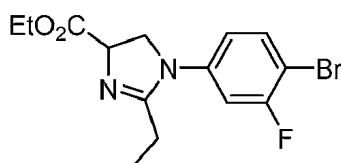
N-(4-bromo-3-fluorofenil)propionimidamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 67, usando 4-bromo-3-fluoroanilina en lugar de 4-bromo-2-metoxianilina.

Producto intermedio 156

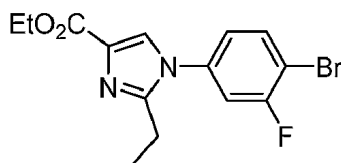
1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 68, usando *N*-(4-bromo-3-fluorofenil)propionimidamida (Producto intermedio 155) en lugar de *N*-(4-bromo-2-metoxifenil)propionimidamida.

Producto intermedio 157

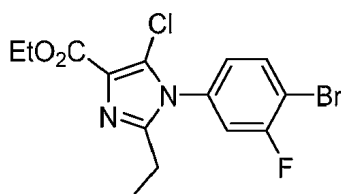
1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 79, usando 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 156) en lugar de 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 158

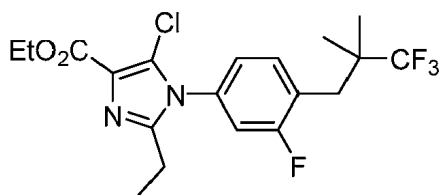
1-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se agitó a 55° C una mezcla que contiene 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,64 g, 4,81 mmol, Producto intermedio 157), NCS (708 mg, 5,30 mmol) y DMF (15 ml). Después de 3 h, la mezcla se enfrió a ta, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con una solución acuosa semisaturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y luego se absorbió sobre Celite®. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro.

Producto intermedio 159

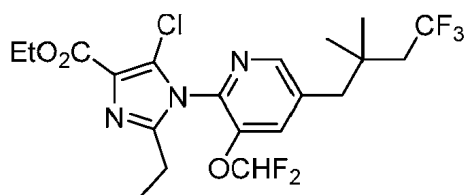
5-cloro-2-etil-1-(3-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1H imidazol -4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 154, usando 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 158) en lugar de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 160

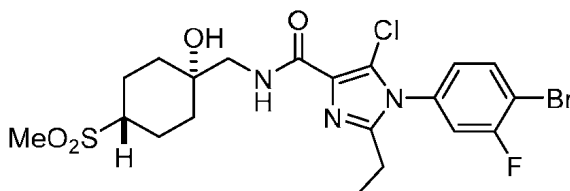
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluoro-2,2-dimetilbutil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 85, usando 1,1,1-trifluoro-4-yodo-3,3-dimetilbutano en lugar de 1,1,1-trifluoro-3-yodo-2,2-dimetilpropano.

Producto intermedio 161

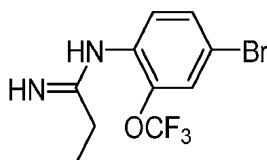
1-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 2, usando 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 158) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo, clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol (Producto intermedio 9) en lugar de clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina, y DCM en lugar de MeCN como solvente.

Producto intermedio 162, Paso a

***N*-(4-Bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)propionimidamida**

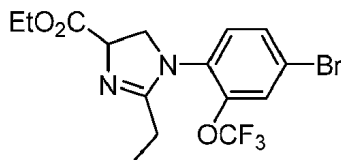


Se añadió gota a gota trimetilaluminio (30 ml, 2 M en tolueno, 60 mmol) a una solución a 0° C de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)anilina (15,04 g, 58,745 mmol) y propionitrilo (4,5 ml, 63 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, la reacción se calentó a 100° C bajo un condensador de reflujo y se agitó durante la noche. Transcurrido este tiempo, la solución se dejó enfriar a ta, luego se enfrió a 0° C en un baño de hielo y se diluyó con 50 ml de THF. Se añadieron lentamente agua (4,3 ml), NaOH acuoso al 15% (4,3 ml) y luego más agua (13 ml), y la mezcla resultante se dejó calentar a ta con agitación. Luego la mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró. El concentrado se diluyó con suficiente HCl acuoso 1 N para dar una solución con pH 1-2 y la solución se lavó con EtOAc. Luego, la

capa orgánica se separó y se descartó. La capa acuosa se ajustó a pH 13-14 con NaOH 1 M y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 162, Paso b

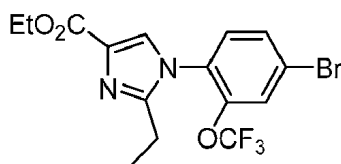
1-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió una solución de 2-bromoacrilato de etilo (10,5 g, 58,6 mmol, Producto intermedio 56) en EtOH (20 ml) a una mezcla de *N*-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)propionimidamida (15,395 g, 47,011 mmol, Producto intermedio 162, Paso a) y NaHCO₃ (5,972 g, 71,09 mmol) en EtOH (220 ml). La mezcla resultante se calentó a 70° C en un condensador de reflujo y se agitó durante 19 horas en nitrógeno. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y luego se concentró. El concentrado se diluyó con EtOAc y agua, y la capa acuosa se acidificó con HCl 1M a pH ~1. La mezcla se agitó, las capas se separaron y la capa orgánica se descartó. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 13-14 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 162, Paso c

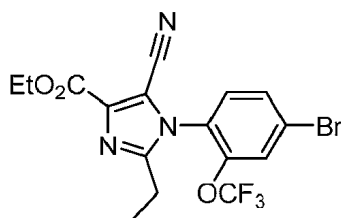
1-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



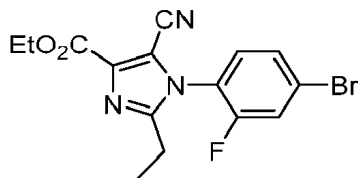
Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,6 ml, 10,7 mmol) a una solución de 1-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,089 g, 2,395 mmol, Producto intermedio 162, Paso b), CCl₄ (8 ml, 83 mmol), piridina (8 ml) y MeCN (16 ml). La reacción se agitó a ta durante la noche. Transcurrido este tiempo, la solución se diluyó con EtOAc, luego se lavó con HCl 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 162, Paso d

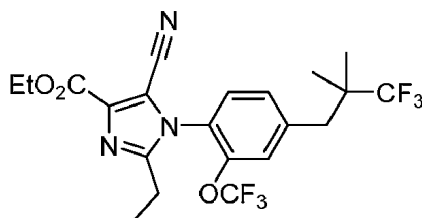
1-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)-5-ciano-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



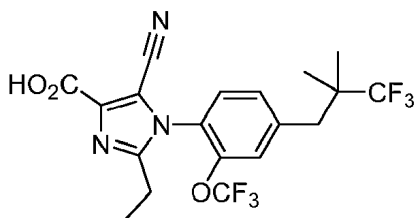
Se añadió gota a gota una solución de TMPMgCl·LiCl (7,5 ml, 1,0 M en THF/tolueno, 7,5 mmol) a una solución de 1-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (2,014 g, 4,945 mmol, Producto intermedio 162, Paso c) en THF (16 ml) enfriado en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 4 horas, luego se añadió cianuro de *p*-toluenosulfonilo (1,157 g, 6,386 mmol) y la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20→50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 163**1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-ciano-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 162, Paso d, usando 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 151) en lugar de 1-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo.

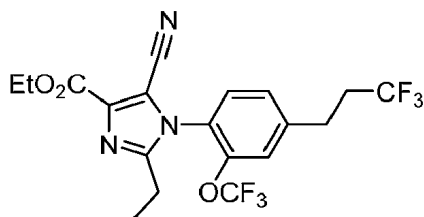
Producto intermedio 164**5-ciano-2-etil-1-(4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

Se combinaron en un recipiente 1-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)-5-ciano-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (544 mg, 1,26 mmol, Producto intermedio 162, Paso d) y $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (70, 2 mg, 0,137 mmol), y el recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Luego se añadió una suspensión madre de yoduro de (3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)zinc(II) (3,4 ml, 0,73 M, 2,5 mmol), que se preparó haciendo reaccionar cantidades equimolares de 1,1,1-trifluoro-3-yodo-2,2-dimetilpropano Producto intermedio 59) y zinc Rieke® (5 g/100 ml en THF) y la mezcla resultante se agitó a 65° C durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y luego se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se mezclaron y luego se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0→40% de EtOAc/hexanos) y luego HPLC preparativa (XBridge C18, 5→79% de MeCN/agua, NH_4OH 20 mM) para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 165**Ácido 5-ciano-2-etil-1-(4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico**

Se añadió NaOH acuoso (1,1 ml, 1,0 M, 1,1 mmol) a una solución de 5-ciano-2-etil-1-(4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (174,6 mg, 0,366 mmol, Producto intermedio 164) en 1,4-dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a 60° C durante la noche. Transcurrido este tiempo, se añadió HCl 1 N para ajustar la mezcla a pH 2. Se añadió diclorometano, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

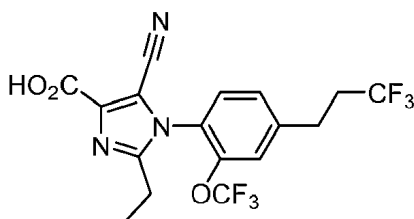
Producto intermedio 166**5-ciano-2-etil-fluorometoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo**



Se combinaron en un recipiente 1-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (504,8 mg, 1,168 mmol, Producto intermedio 162, Paso d), carbonato de potasio (355 mg, 2,57 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, y el recipiente se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Luego se añadió una solución madre de 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (4 ml, 0,5 M en THF, 2 mmol, Producto intermedio 65) y DMF (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a 65° C durante la noche. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y luego se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se mezclaron y luego se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron para dar un aceite marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0→40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 167

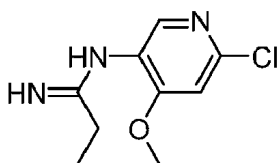
Ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-(trifluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 165, usando 5-ciano-2-etil-1-(2-(trifluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 166) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 168

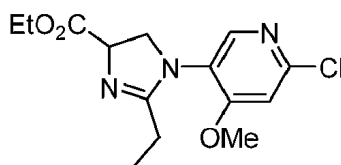
N-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)propionimidamida



Se añadió lentamente trimetilaluminio (7,6 ml, 2,0 M en tolueno, 15 mmol) a una mezcla a 0° C de 6-cloro-4-metoxipiridin-3-amina (2,4 g, 15 mmol) y propionitrilo (1,16 ml, 16,1 mmol). El matraz se retiró del baño de hielo, se dejó calentar a ta durante 5 min y luego se agitó a 105° C durante 17 horas. La mezcla se enfrió a 0° C y se añadió muy lentamente THF (15 ml), seguido de agua (1 ml), NaOH acuoso al 15% en peso (1 ml) y agua (3 ml), agitando durante 10 min después de cada adición. La mezcla resultante se dejó calentar a ta durante 30 min con agitación, luego se añadió Celite® y la mezcla se agitó durante 30 min adicionales. Luego la mezcla se filtró a través de Celite® con THF y se concentró. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a pH 1-2 mediante la adición de HCl acuoso 1 N. Luego, la solución se lavó dos veces con EtOAc y el pH de la fase acuosa se ajustó a pH 10-11 mediante la adición de NaOH acuoso 1 N. Luego, la solución acuosa se extrajo cuatro veces con DCM, las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Producto intermedio 169

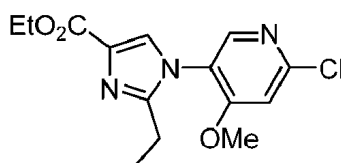
1-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-2-etil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el Producto intermedio 68, usando *N*-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)propionimidamida (Producto intermedio 168) en lugar de *N*-(4-bromo-2-metoxifenil)propionimidamida.

Producto intermedio 170

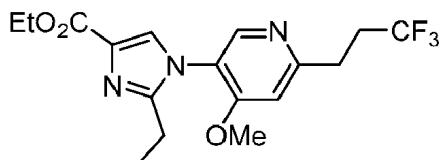
1-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se diluyó 1-(6-bromo-4-metoxipiridin-3-il)-2-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,2 mmol, Producto intermedio 169) secuencialmente con MeCN (9,8 ml), piridina (4,9 ml, 61 mmol), CCl₄ (0,90 ml, 9,6 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,9 ml, 13 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de la reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→7,5% de NH₃ metanólico 2 M/DCM). Las fracciones enriquecidas en el compuesto del título se concentraron, se disolvieron en DCM y se lavaron con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM, luego las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro.

Producto intermedio 171

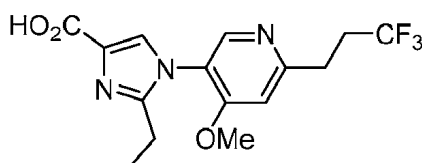
2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se combinaron en un recipiente 1-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (415 mg, 1,34 mmol, Producto intermedio 170), K₂CO₃ (370 mg, 2,68 mmol), y Pd(dppf)Cl₂·DCM (55 mg, 67 mmol), y el recipiente se evacuó y se volvió a llenar tres veces con nitrógeno. Luego se añadió una solución en THF de 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (5,4 ml, 0,5 M, 2,7 mmol, Producto intermedio 65) y DMF (3,3 ml), y la mezcla resultante se agitó a 65° C durante 3 h. Se añadió una alícuota adicional de Pd(dppf)Cl₂·DCM (55 mg, 67 mmol) y la mezcla se agitó a 65° C durante 2 horas. Se añadió una alícuota adicional de 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (2,7 ml, 0,5 M en THF, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a 65° C durante 3 días. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y luego se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→5% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Producto intermedio 172

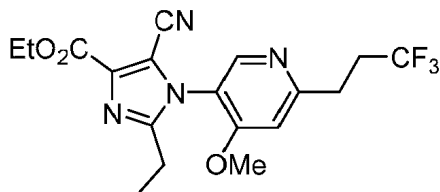
Ácido 2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxílico



Se añadió NaOH acuoso (1,13 ml, 1,0 N, 1,13 mmol) a una solución de 2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (80 mg, 0,22 mmol, Producto intermedio 171) en 1,4-dioxano (1,13 ml), y la mezcla se agitó a 50° C durante 3 h. Transcurrido este tiempo, la solución resultante se dejó enfriar a ta, se añadió agua y el pH se ajustó a pH 4,5 con HCl acuoso 1N. Luego, la fase acuosa se extrajo cuatro veces con DCM, las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema.

Producto intermedio 173

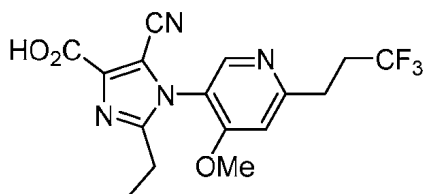
5-ciano-2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 70, usando 2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 171) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 174

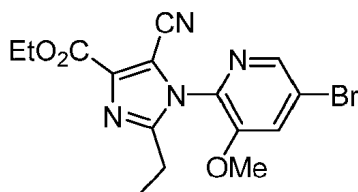
Ácido 5-ciano-2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 172, usando 5-ciano-2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 173) en lugar de 2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 175

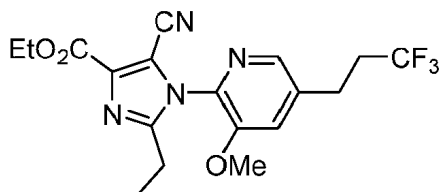
1-5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 70, usando 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 79) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 176

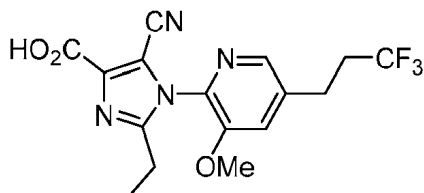
5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 171, usando 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 175) en lugar del 1-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 177

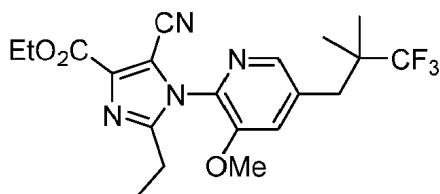
Ácido 5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 172, usando 5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 176) en lugar de 2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 178

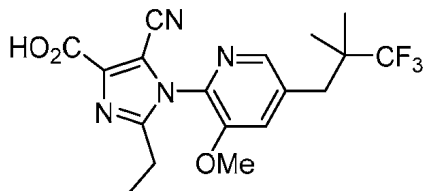
5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió 1,1,1-trifluoro-3-yodo-2,2-dimetilpropano (0,22 ml, 1,48 mmol, Producto intermedio 59) a una suspensión de zinc Rieke® (1,8 ml, 0,05 g/ml, 1,3 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 60° C durante 1 hora. En un recipiente separado se combinaron 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,26 g, 0,67 mmol, Producto intermedio 175) y Pd(*t*-Bu₃P)₂ (34 mg, 0,070 mmol), y el recipiente se evacuó y se relleno tres veces con nitrógeno. Luego, la suspensión de organozinc se añadió al recipiente que contenía el bromuro de arilo mediante transferencia con cánula, y la suspensión resultante se agitó a 65° C durante 6 horas, antes de dejarla enfriar a ta. Luego, la mezcla se diluyó con agua y la mezcla se agitó a ta durante 20 min, seguido de filtración a través de una capa de Celite®. La almohadilla se lavó con EtOAc y luego se combinó con salmuera y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0→15% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 179

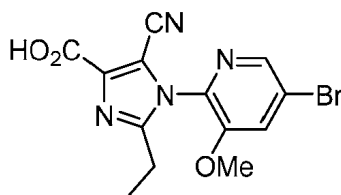
Ácido 5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 172, usando 5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 178) en lugar de 2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 180

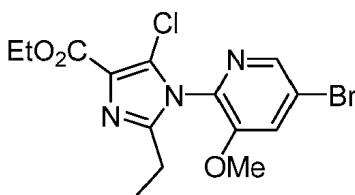
Ácido 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 172, usando 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 175) en lugar del 2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 181

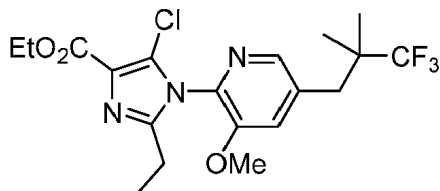
1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 83, usando 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 79) en lugar de 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 182

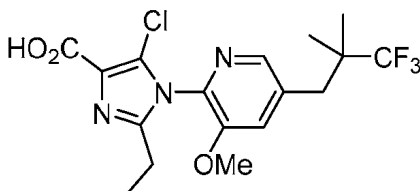
5-cloro-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 178, usando 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 181) en lugar del 1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 183

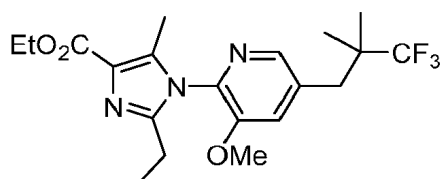
Ácido 5-cloro-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 172, usando 5-cloro-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 182) en lugar de 2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 184

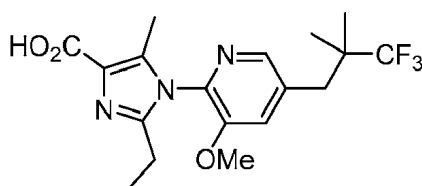
2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 89, usando 5-cloro-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 182) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 185

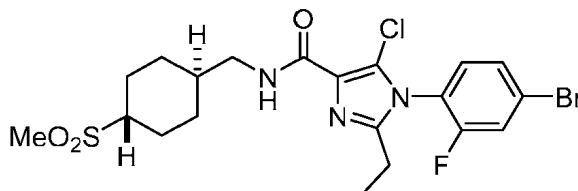
Ácido 2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 172, usando 2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 184) en lugar de 2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Producto intermedio 186

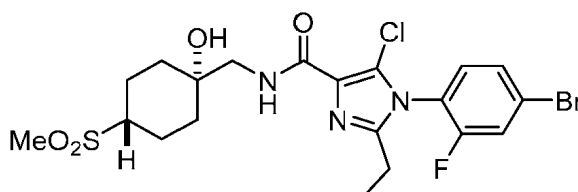
1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-N-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 2, usando 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 152) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y DCM en lugar de MeCN como solvente.

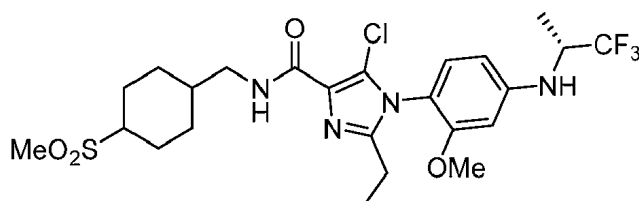
Producto intermedio 187

1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-N-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

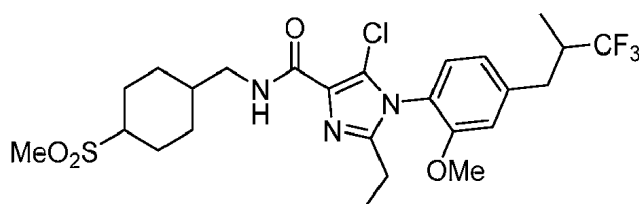


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 2, usando 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 152) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo, clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol (Producto intermedio 9) en lugar de clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina y DCM en lugar del MeCN como solvente.

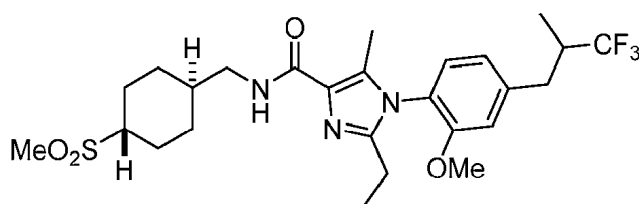
Producto intermedio 188

5-cloro-2-etil-1-(2-metoxi-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-2-etil-1-(2-metoxi-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 123) y (4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 52) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1s,4s)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol.

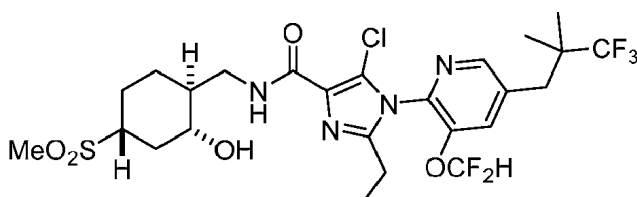
Producto intermedio 189**5-cloro-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-N-((4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 127) y (4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 52) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1s,4s)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol.

Producto intermedio 190**2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-5-metil-N-(((1R,4R)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (Producto intermedio 125) y clorhidrato de ((1R,4R)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (**Producto intermedio 13**) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de (1s,4s)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol.

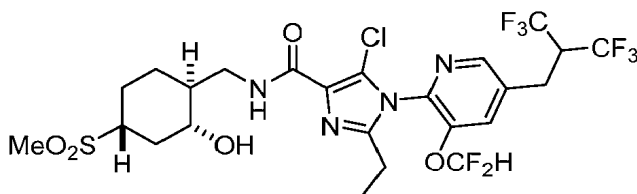
Producto intermedio 191**5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-N-(((1R,2SR,4SR)-2-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 85) y clorhidrato de (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-2-(aminometil)-5-(metilsulfonil)ciclohexan-1-ol (Producto intermedio 54) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol.

Producto intermedio 192

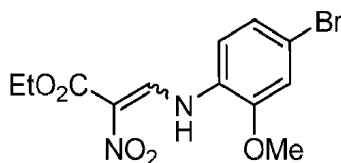
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*RS*,2*SR*,4*SR*)-2-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 122) y clorhidrato de (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-2-(aminometil)-5-(metilsulfonil)ciclohexan-1-ol (Producto intermedio 54) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol.

Producto intermedio 193

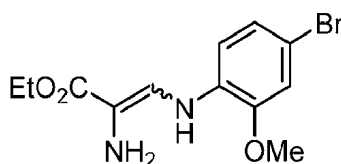
3-((4-bromo-2-metoxifenil)amino)-2-nitroacrilato de etilo



Se combinaron 4-bromo-2-metoxianilina (5,07 g, 25,1 mmol), ortoformiato de trietilo (5,5 ml, 33 mmol), nitroacetato de etilo (4,08 g, 30,7 mmol) y AcOH (1,0 ml, 18 mmol) y se calentaron a 125° C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. El contenido se dejó enfriar a ta y luego se enfrió a 0° C en un baño de hielo. La mezcla resultante se filtró y los sólidos se enjuagaron con EtOH frío y se secaron por aspiración para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 194

Etil-2-amino-3-((4-bromo-2-metoxifenil)amino)acrilato

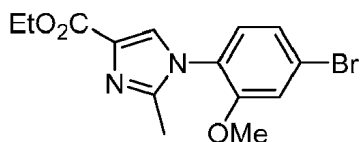


Se añadió metal de zinc (12,4 g, 190 mmol) en tres porciones iguales durante 3 min a una mezcla de 3-((4-bromo-2-metoxifenil)amino)-2-nitroacrilato de etilo (5,02 g, 14,5 mmol, Producto intermedio 193), NH₄Cl (14 g, 200 mmol), acetona (150 ml) y agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego se filtró a través de una capa de Celite® con lavado con EtOAc. El filtrado se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró

y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 195

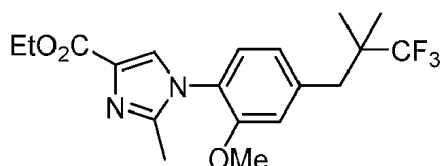
1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se combinaron 2-amino-3-((4-bromo-2-metoxifenil)amino)acrilato de etilo (5,2 g, 13,2 mmol, Producto intermedio 194), ortoacetato de trietilo (100 ml, 545,5 mmol) y TsOH (230 mg, 1,33 mmol) y se calentaron a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a ta y luego se concentró. El material bruto se recogió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 196

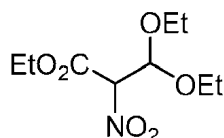
1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 100, usando 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 195) en lugar de 1-(4-bromo-2-(metoxi- d_3)fenil)-2-etil-5-fluoro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo.

Producto intermedio 197

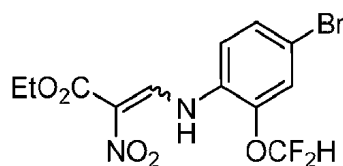
3,3-dietoxi-2-nitropropanoato de etilo



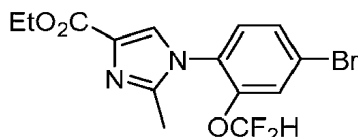
Se combinaron nitroacetato de etilo (10,0 g, 75,3 mmol), ortoformiato de trietilo (12,6 ml, 75,8 mmol) y tolueno (50 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 23 h en un recipiente equipado con una trampa Dean-Stark. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 198

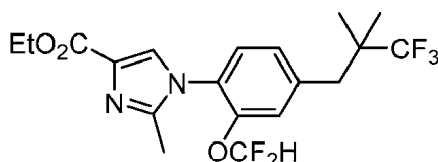
3-((4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)amino)-2-nitroacrilato de etilo



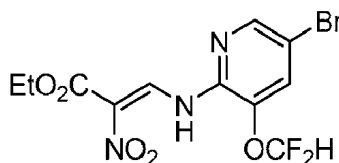
Se combinaron 3,3-dietoxi-2-nitropropanoato de etilo (3,53 g, 18,7 mmol, Producto intermedio 197), 4-bromo-2-(difluorometoxi)anilina (5,03 g, 21,1 mmol) y EtOH (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Luego, la solución de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 199**1-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

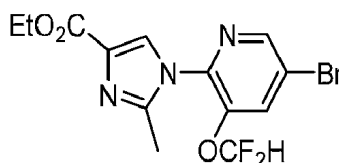
Se combinaron 3-((4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)amino)-2-nitroacrilato de etilo (7,11 g, 18,7 mmol, Producto intermedio 198), AcOH (75 ml), ortoacetato de trietilo (18 ml, 98,2 mmol) y hierro (10,58 g, 189,4 mmol) y se calentaron a 100° C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar y luego se filtró a través de Celite® con enjuague con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y luego con salmuera. Luego, la capa orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 200**1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 100, usando 1-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 199) en lugar de 1-(4-bromo-2-(metoxi-d₃) fenil)-2-etil-5-fluoro- 1H -imidazol-4-carboxilato de metilo.

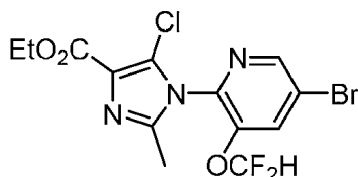
Producto intermedio 201**Etil-3-((5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)amino)-2-nitroacrilato**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 198, usando 5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina en lugar de 4-bromo-2-(difluorometoxi)anilina.

Producto intermedio 202**1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 199, usando 3-((5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)amino)-2-nitroacrilato de etilo (Producto intermedio 201) en lugar de etil-3-((4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)amino)-2-nitroacrilato.

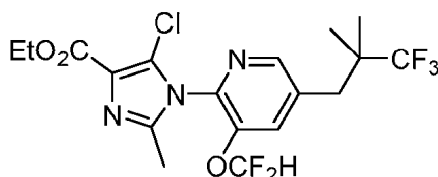
Producto intermedio 203**1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-5-cloro-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 158, usando 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 202) en lugar de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato.

Producto intermedio 204

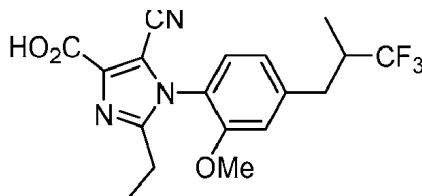
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 100, usando 1-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-5-cloro-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 203) en lugar de 1-(4-bromo-2-(metoxi- d_3)fenil)-2-etil-5-fluoro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo.

Ejemplo 1, Paso a

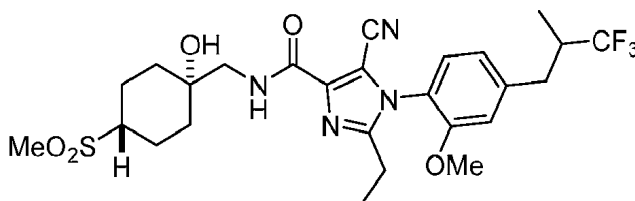
Ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



Se añadió NaOH acuoso (0,48 ml, 1,0 N, 0,48 mmol) a una solución de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (50 mg, 0,12 mmol, Producto intermedio 71) en 1,4-dioxano (0,48 ml), y la mezcla se agitó a 45° C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la solución resultante se dejó enfriar y el pH se ajustó a pH 4 con HCl acuoso 1 N, momento en el que se formó un precipitado. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y luego se secaron por aspiración para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Ejemplo 1, Paso b

5-ciano-2-etil-N-(((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida

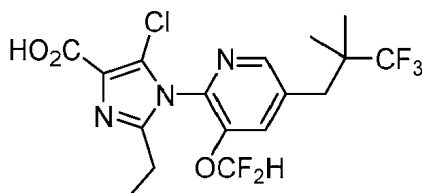


Se añadió HATU (28 mg, 0,073 mmol) a una suspensión de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (28 mg, 0,073 mmol, Ejemplo 1, Paso a), clorhidrato de (1s,4s)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol (18 mg, 0,073 mmol, Producto intermedio 9), y DIPEA (0,026 ml, 0,15 mmol) en DMF (0,3 ml), y la mezcla se agitó a 50° C durante 1 h. La solución resultante se diluyó con MeOH, se filtró y luego se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18, 10→100% de MeCN/agua, 0,05% de TFA) para

proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 13.3, 3.6 Hz, 1H), 3.09 (br s, OH), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.61-2.46 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.45 (td, J = 13.7, 3.7 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 571.2.

Ejemplo 2, Paso a

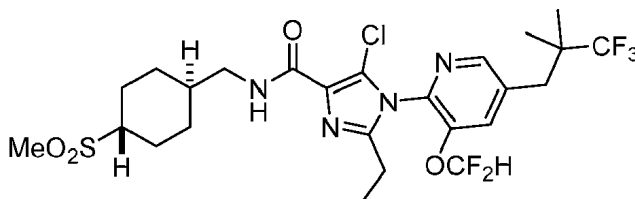
Ácido carboxílico 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, Paso a, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H imidazol-4-carboxilato de etilo (2,84 g, 6,05 mmol, Producto intermedio 85) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Ejemplo 2, Paso b

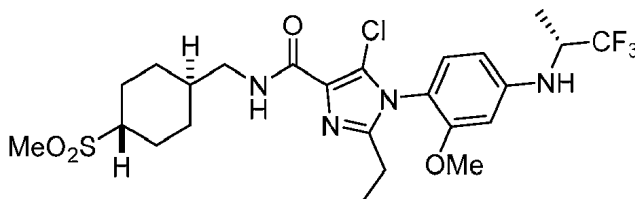
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-N-((4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



Se disolvieron una mezcla de ácido 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxílico (300 mg, 0,679 mmol, Ejemplo 2, Paso a), EDCI (130 mg, 0,679 mmol) y HOBt (92 mg, 0,68 mmol) en MeCN (1,5 ml) antes de DIPEA (0,24 ml, 1,4 mmol) y luego se añadieron clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (155 mg, 0,679 mmol, Producto intermedio 13), y la mezcla se agitó durante 3,5 h a 50° C. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar la mezcla de la reacción, se diluyó con agua y luego se eliminó el MeCN por evaporación rotatoria. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y luego se concentró para dar una espuma amarilla. Este residuo se combinó con un segundo lote preparado de manera similar y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (70→100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 71.7, 70.3 Hz, 1H), 3.37-3.27 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.23-1.08 (m, 11H). MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 615.1.

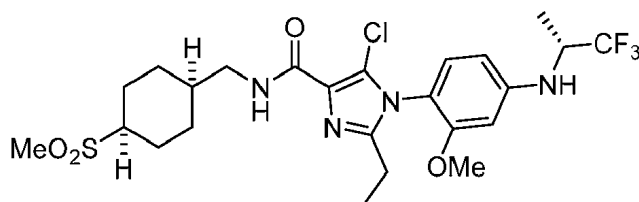
Ejemplo 3

5-cloro-2-etil-1-(2-metoxi-4-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)fenil)-N-(((1*r*,4*R*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



Ejemplo 4

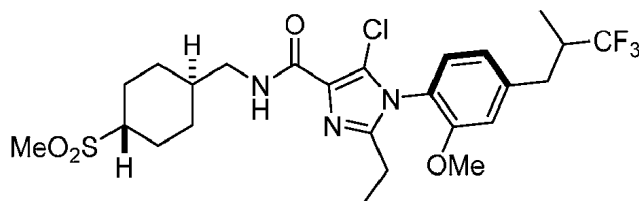
5-cloro-2-etil-1-(2-metoxi-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)fenil)-N-(((1S,4S)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El Producto intermedio 188 se purificó mediante HPLC preparativa (RP YMC Triart C18, 9:11 MeCN/agua, NH₄Ac al 0,5%) para dar un par de diastereoisómeros. El primer isómero eluido fue el Ejemplo 3, y el segundo isómero eluido fue el Ejemplo 4. Ejemplo 3: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.04 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.94 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.99 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 565.2. Ejemplo 4: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 7.23 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.30-6.28 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H de un rotámero), 3.73 (s, 3H de un rotámero), 3.44 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 3H), 1.99-1.86 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 565.2.

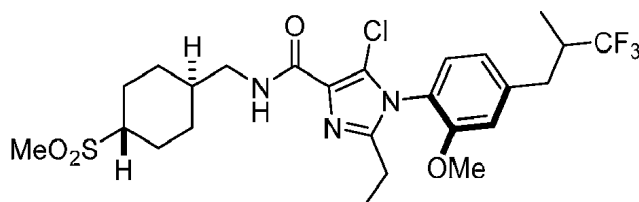
Ejemplo 5

5-cloro-2-etil-1-((1R*)-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-N-(((1r,4R)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



Ejemplo 6

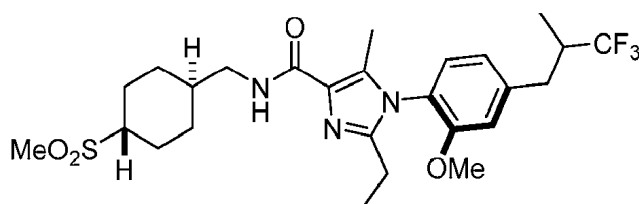
5-cloro-2-etil-1-((1S*)-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-N-(((1r,4S)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



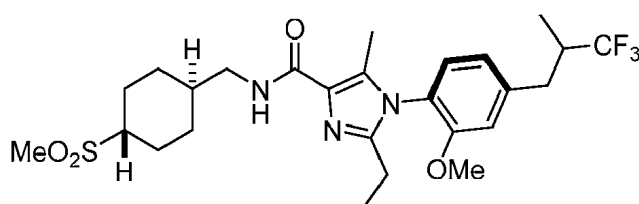
El Producto intermedio 189 se purificó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (Chiralpak IC, CO₂ al 60%, EtOH al 40%) para dar un par de atropisómeros. El primer isómero eluido fue el Ejemplo 5, y el segundo isómero eluido fue el Ejemplo 6. Los isómeros derivados del diastereoisómero cis-ciclohexano no se aislaron. Ejemplo 5: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.20-1.07 (m, 8H). MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 564.0. Ejemplo 6: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.20-1.07 (m, 8H). MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 564.0.

Ejemplo 7

2-etil-1-((1R)-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-5-metil-N-(((1r,4S)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

**Ejemplo 8**

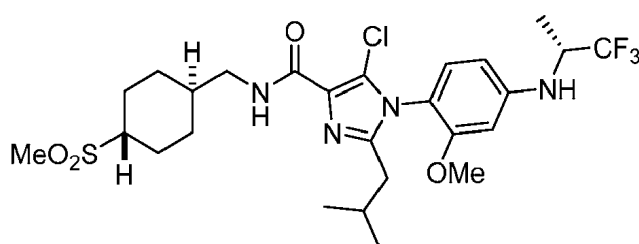
2-etil-1-((1S)-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-5-metil-N-(((1r,4R)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El Producto intermedio 190 se purificó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral ((S,S) Whelk O 2, 75% de CO₂, 25% de *i*-PrOH) para dar un par de atropisómeros. El primer isómero eluido fue el Ejemplo 7, y el segundo isómero eluido fue el Ejemplo 8. Ejemplo 7: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.16 (dd, *J* = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.40 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.31-2.23 (m, 5H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 8H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 544.3. Ejemplo 8: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.16 (dd, *J* = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.40 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.31-2.23 (m, 5H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 8H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 544.3.

Ejemplo 9

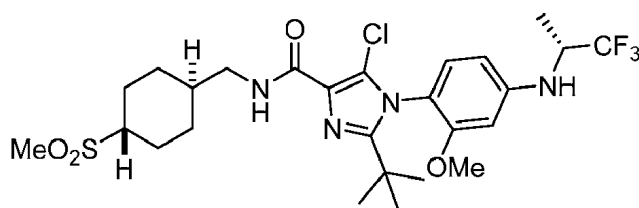
5-cloro-2-isobutil-1-(2-metoxi-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)fenil)-N-(((1r,4R)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 188, usando 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-isobutil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 126) y clorhidrato de ((1r,4r)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y (4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 7.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.34-6.30 (m, 1H), 6.30-6.27 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.723 (s, 3H de un rotámero), 3.719 (s, 3H de un rotámero), 3.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.36-2.21 (m, 4H), 2.12-2.03 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.58 (qd, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (qd, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 2H), 0.85 (d, *J* = 6.6, 6H de un rotámero), 0.84 (d, *J* = 6.6, 6H de un rotámero). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 593.3.

Ejemplo 10

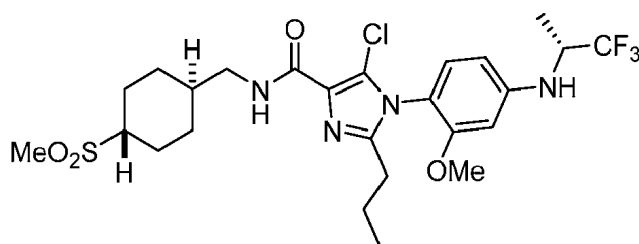
2-(terc-butil)-5-cloro-1-(2-metoxi-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)fenil)-N-(((1r,4R)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 188, usando *N*-(4-bromo-2-metoxifenil)pivalimidamida (Producto intermedio 76) en lugar de *N*-(4-bromo-2-metoxifenil)propionimidamida y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 8.32 (t, *J*= 6.1 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.37-6.34 (m, 1H), 6.30-6.28 (m, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.76 (s, 3H de un rotámero), 3.76 (s, 3H de un rotámero), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.57 (qd, *J*= 12.9, 3.5 Hz, 2H), 1.48 (d, *J*= 6.7 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.11 (qd, *J*= 13.0, 3.4 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 593.0.

Ejemplo 11

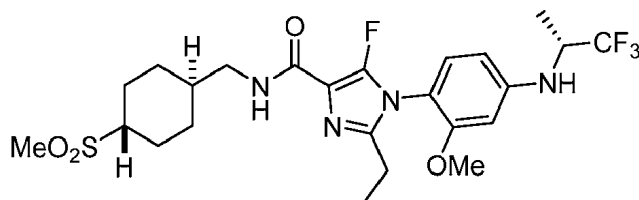
5-cloro-1-(2-metoxi-4-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)fenil)-*N*(((1*r*,4*R*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-2-propil- 1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 188, usando butironitrilo en lugar de propionitrilo y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 8.21 (t, *J*= 5.8 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.38-6.33 (m, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 4.14-1.03 (m, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.766 (s, 3H de un rotámero), 3.762 (s, 3H de un rotámero), 3.32 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.73-2.55 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 4H), 1.48 (d, *J*= 6.5 Hz, 3H), 1.12 (qd, *J*= 13.2, 3.5 Hz, 2H), 0.88 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 579.2.

Ejemplo 12

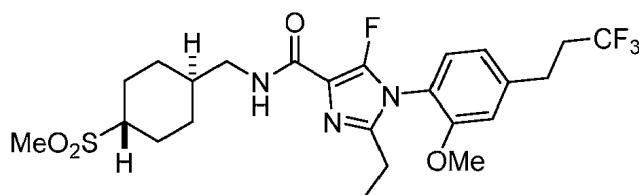
2-etil-5-fluoro-1-(2-metoxi-4-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)fenil)-*N*(((1*r*,4*R*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 188, usando 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 97) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y 4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 8.25 (t, *J*= 5.8 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.38-6.33 (m, 1H), 6.33-6.29 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.795 (s, 3H de un rotámero), 3.790 (s, 3H de un rotámero), 3.31 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.57 (qd, *J*= 13.0, 3.7 Hz, 2H), 1.48 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H), 1.20 (t, *J*= 7.6 Hz, 3H), 1.12 (qd, *J*= 13.0, 3.5 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 549.2.

Ejemplo 13

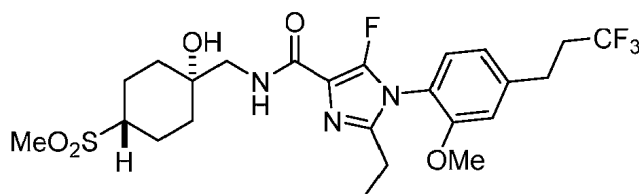
2-etil-5-fluoro-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-N-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 97), 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (Producto intermedio 65), y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo, 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.70-2.55 (m, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.58 (qd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.15-1.06 (qd, *J* = 12.6, 3.4 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 534.0.

Ejemplo 14

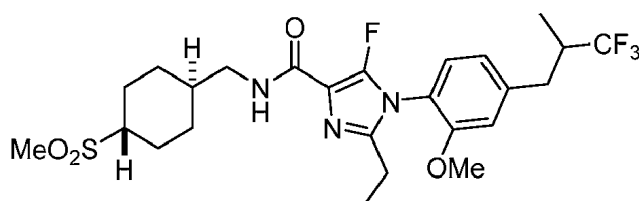
2-etil-5-fluoro-N-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 97) y 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (Producto intermedio 65) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.41 (td, *J* = 13.9, 3.8 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 550.2.

Ejemplo 15

2-etil-5-fluoro-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-N-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

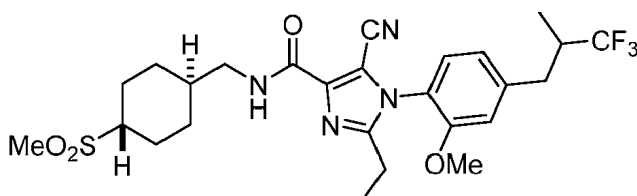


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 97) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.17 (dd, *J* = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.62-2.48 (m, 4H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.58 (qd, *J* = 12.9, 3.5 Hz, 2H), 1.19-1.07 (m, 8H). MS (ESI) *m/z*: [M +

H]⁺ Encontrado 547.9.

Ejemplo 16

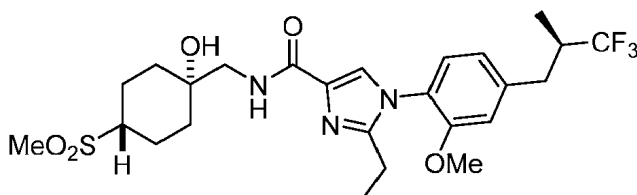
5 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-N-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.17 (dd, *J* = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.61-2.44 (m, 4H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.59 (qd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.15 (qd, *J* = 12.9, 3.5 Hz, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 555.2.

Ejemplo 17

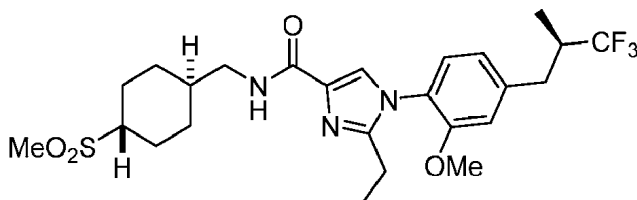
25 2-etil-N-(((1*s*,4*S*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(2-metoxi-4-((*R*^{*})-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando (*R*^{*})-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 73) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13 (br s, 1H), 3.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.17 (dd, *J* = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 2.86-2.75 (m, 6H), 2.63 (dd, *J* = 13.7, 9.9 Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.42 (td, *J* = 13.8, 3.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 546.3.

Ejemplo 18

50 2-etil-1-(2-metoxi-4-((*R*^{*})-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-N-(((1*r*,4*R*)-4-(metilsulfonilo)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

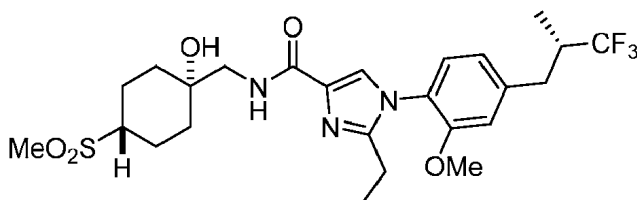


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando (*R*^{*})-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 73) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.17 (dd, *J* = 13.6, 4.2 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 2.62 (dd, *J* = 13.6, 10.0 Hz, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.57 (qd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.18-1.07 (m, 5H). MS (ESI)

m/z: [M + H]⁺ Encontrado 530.2.

Ejemplo 19

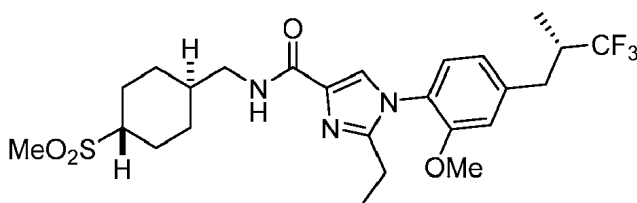
5 2-etil-*N*-(((1*s*,4*R*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(2-metoxi-4-((*S*^{*})-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando (*S*^{*})-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 74) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (br s, 1H), 3.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.17 (dd, *J* = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 2.86-2.75 (m, 6H), 2.63 (dd, *J* = 13.7, 9.9 Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.42 (td, *J* = 13.8, 3.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 546.2.

Ejemplo 20

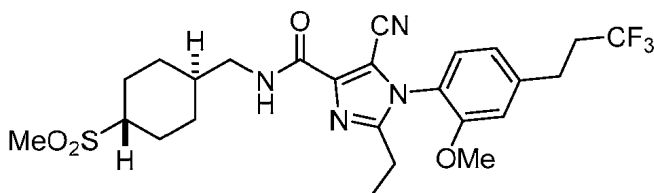
2-etil-1-(2-metoxi-4-((*S*^{*})-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*s*)-4-(metilsulfonilo)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando (*S*^{*})-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 74) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.17 (dd, *J* = 13.6, 4.2 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 2.62 (dd, *J* = 13.6, 10.0 Hz, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.57 (qd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.18-1.07 (m, 5H). MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 530.3.

Ejemplo 21

5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

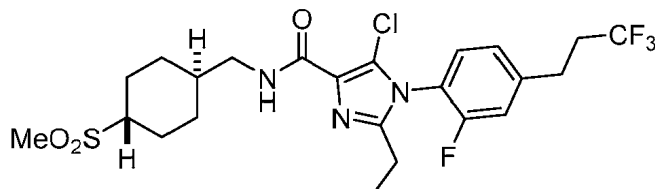


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (Producto intermedio 65) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.60-2.42 (m, 4H), 2.32-2.25 (m,

2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.59 (qd, $J = 13.0, 3.6$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.14 (qd, $J = 13.2, 3.6$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ Encontrado 541.2.

5 Ejemplo 22

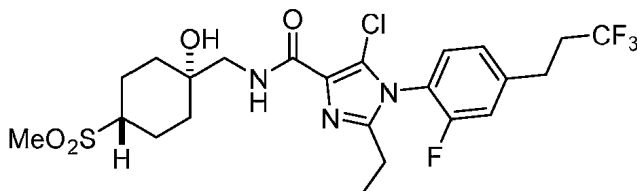
5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 152), 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (Producto intermedio 65), y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo, 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.30 (br m, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 3.33 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.57-2.43 (m, 4H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.59 (qd, $J = 12.9, 3.5$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.18-1.08 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ Encontrado 537.9.

Ejemplo 23

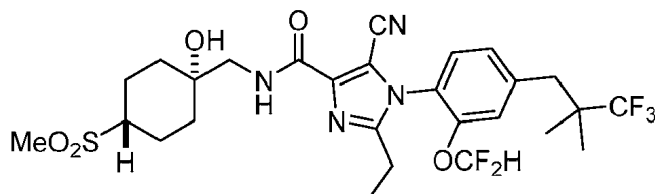
5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 152) y 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (Producto intermedio 65) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 3.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.56-2.42 (m, 4H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.99 (dd, $J = 14.8, 10.6$ Hz, 4H), 1.79 (br s, 1H), 1.41 (td, $J = 13.8, 3.9$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ Encontrado 553.9.

Ejemplo 24

5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

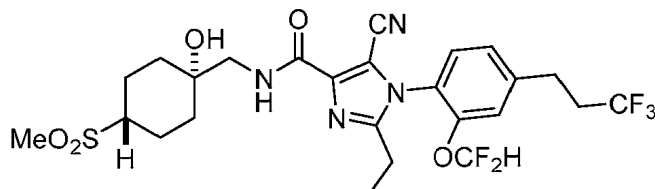


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 112) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.47 (dd, $J = 73.1, 70.4$

Hz, 1H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.89 (br s, 1H), 1.45 (td, $J = 13.9, 3.8$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.13 (s, 6H). MS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ Encontrado 621.3.

5 Ejemplo 25

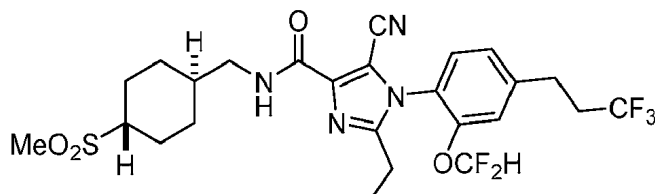
5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 110) y 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (Producto intermedio 65) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.49 (dd, $J = 73.2, 70.3$ Hz, 1H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.70 (br s, 1H), 2.60-2.43 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ Encontrado 593.2.

Ejemplo 26

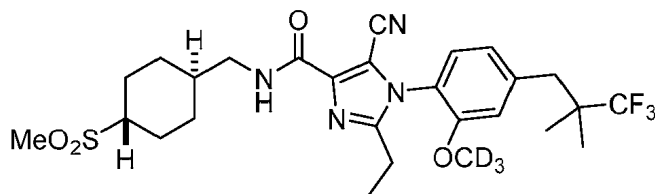
5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-etil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 110), 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (Producto intermedio 65), y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo, 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 6.48 (dd, $J = 73.4, 70.2$ Hz, 1H), 3.36 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.60-2.43 (m, 4H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.15 (qd, $J = 13.1, 3.5$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ Encontrado 577.2.

Ejemplo 27

5-ciano-2-etil-1-(2-(metoxi-*d*₃)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

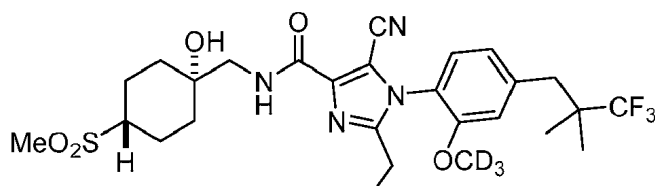


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-ciano-2-etil-1-(2-(metoxi-*d*₃)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 102) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-

4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 7.44 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.59 (qd, $J = 13.0, 3.6$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.131 (s, 6H de un rotámero), 1.127 (s, 6H de un rotámero). MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 572.2.

Ejemplo 28

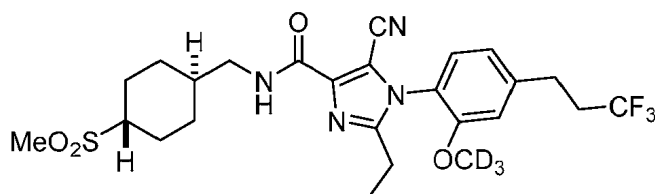
5-ciano-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(2-(metoxi- d_3)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-ciano-2-etil-1-(2-(metoxi- d_3)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2)-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 102) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (br s, 1H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.61-2.48 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 4H), 1.46 (dt, $J = 14.7, 7.0$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.133 (s, 6H de un rotámero), 1.129 (s, 6H de un rotámero). MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 588.3.

Ejemplo 29

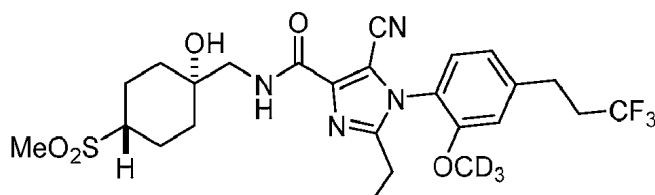
5-ciano-2-etil-1-(2-(metoxi- d_3)-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(4-bromo-2-(metoxi- d_3)fenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 95), 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (Producto intermedio 65) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo, 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.59-2.41 (m, 4H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.59 (qd, $J = 13.0, 3.6$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.14 (qd, $J = 13.3, 3.6$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 544.2.

Ejemplo 30

5-ciano-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(2-(metoxi- d_3)-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

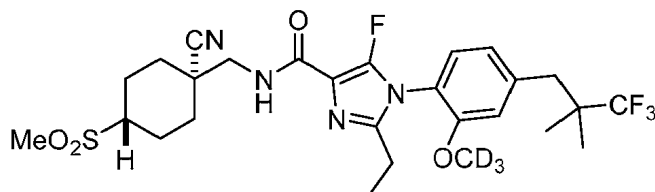


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(4-bromo-2-(metoxi- d_3)fenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 95) y 9-(3,3,3-trifluoropropil)-9-

borabiciclo[3.3.1]nonano (Producto intermedio 65) en lugar de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-5-ciano-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y 9-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-9-borabiciclo[3.3.1]nonano. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (br s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.62-2.41 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.46 (td, *J* = 14.1, 4.1 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 560.2.

Ejemplo 31

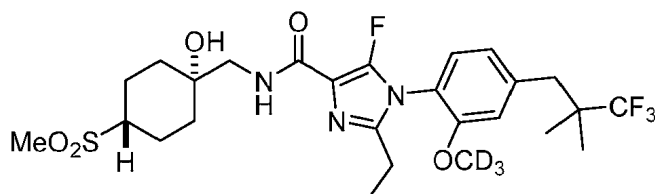
***N*-(((1*s**,4*s**)-1-ciano-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-2-etil-5-fluoro-1-(2-(metoxi-*d*₃)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 2-etil-5-fluoro-1-(2-(metoxi-*d*₃)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo (Producto intermedio 100) y clorhidrato de (1*s**,4*s**)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1-carbonitrilo (Producto intermedio 51) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.68 (appar d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.73-2.59 (m, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.91 (qd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.54 (td, *J* = 13.7, 3.5 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.16 (s, 6H de un rotámero), 1.15 (s, 6H de un rotámero). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 590.2.

Ejemplo 32

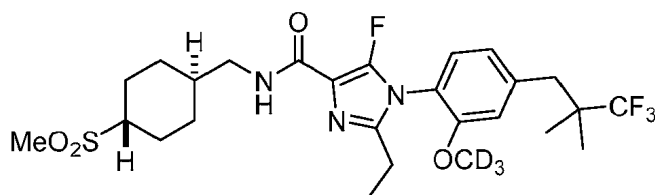
2-etil-5-fluoro-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1-(2-(metoxi-*d*₃)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 2-etil-5-fluoro-1-(2-(metoxi-*d*₃)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo (Producto intermedio 100) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 3.48 (appar d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.43 (td, *J* = 14.0, 3.8 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.16 (s, 6H de un rotámero), 1.15 (s, 6H de un rotámero). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 581.3.

Ejemplo 33

2-etil-5-fluoro-1-(2-(metoxi-*d*₃)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

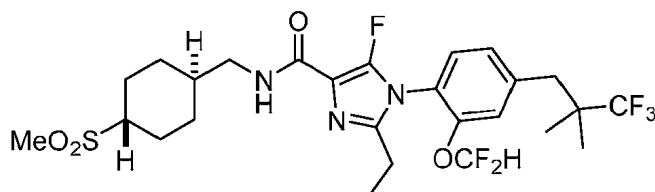


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 2-etil-5-fluoro-1-(2-(metoxi-*d*₃)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo (Producto intermedio 100)

y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.74-2.60 (m, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.58 (qd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.153 (s, 6H de un rotámero), 1.149 (s, 6H de un rotámero), 1.16-1.07 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 565.3.

Ejemplo 34

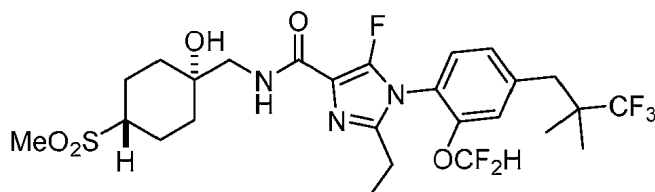
1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-fluoro-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 115) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.49 (appat t, *J* = 71.5 Hz, 1H), 3.37-3.29 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.58 (qd, *J* = 12.8, 3.5 Hz, 2H), 1.22-1.08 (m, 11H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 598.2.

Ejemplo 35

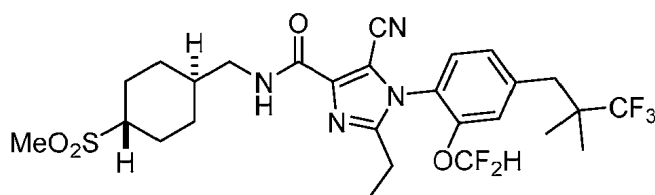
1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-fluoro-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-fluoro-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 115) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.47 (appat t, *J* = 71 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.44 (td, *J* = 14.2, 4.2 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 614.2.

Ejemplo 36

5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

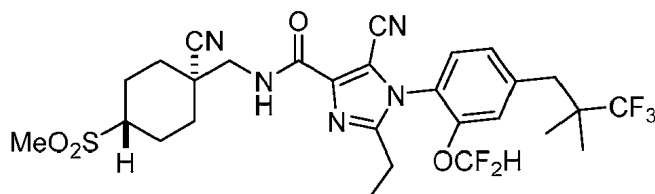


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-ciano-1-(2-

(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 112) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25-7.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 6.46 (dd, *J* = 73.3, 70.4 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.13 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 605.2.

Ejemplo 37

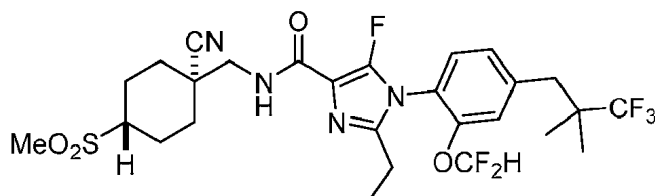
5-ciano-*N*-(((1*s,4*s**)-1-ciano-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 112) y clorhidrato de (1*s**,4*s**)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1-carbonitrilo (Producto intermedio 51) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.48 (appar dd, *J* = 73.0, 70.4 Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 4H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.14 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 630.3.

Ejemplo 38

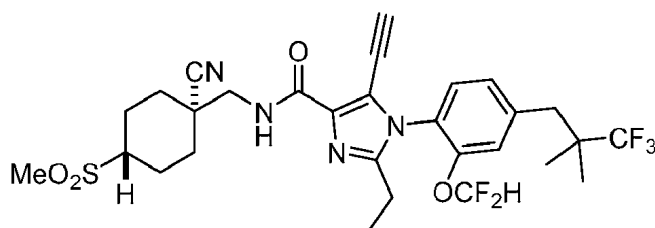
***N*-(((1*s**,4*s**)-1-ciano-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-fluoro-1H-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-fluoro-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 115) y clorhidrato de (1*s**,4*s**)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1-carbonitrilo (Producto intermedio 51) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.47 (appar dd, *J* = 72.2, 71.0 Hz, 1H), 3.71-3.61 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.55-2.42 (m, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H), 1.91 (qd, *J* = 13.3, 3.5 Hz, 2H), 1.56 (td, *J* = 13.7, 3.5 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.14 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 623.2.

Ejemplo 39

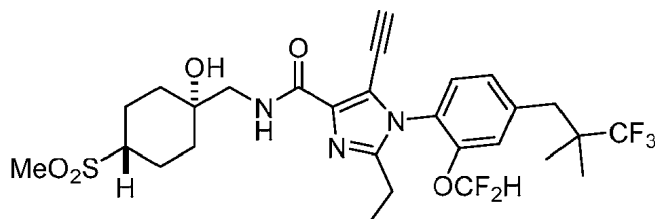
***N*-(((1*s**,4*s**)-1-ciano-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-etinil-1H-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando ácido 1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-etinil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 119) y clorhidrato de (1*s**,4*s**)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1-carbonitrilo (Producto intermedio 51) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 73.7, 70.8 Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.56-2.39 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.13 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 628.9.

Ejemplo 40

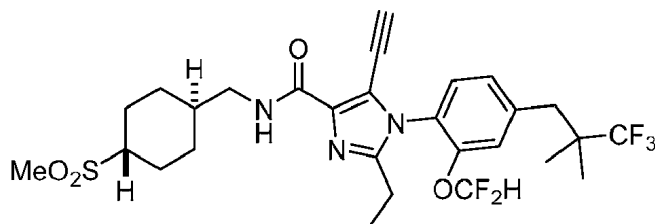
1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-etinil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando ácido 1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-etinil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 119) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 72.7, 70.7 Hz, 1H), 4.88 (br s, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.74-2.55 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.44 (td, *J* = 14.1, 4.0 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 619.9.

Ejemplo 41

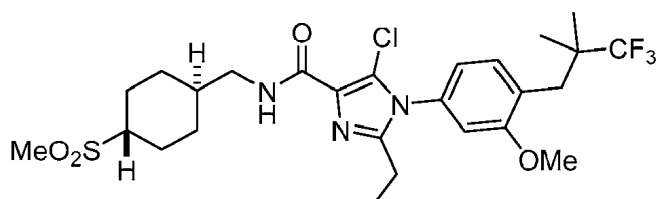
1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-etinil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando ácido 1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-etil-5-etinil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 119) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 72.7, 70.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.76-2.58 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.18-1.07 (m, 2H), 1.15 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 603.9.

Ejemplo 42

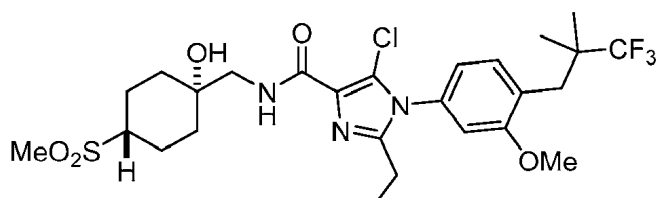
5-cloro-2-etil-1-(3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-2-etil-1-(3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 106) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonilo) ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.33 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.71 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.58 (qd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.18-1.06 (m, 8H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 577.9.

Ejemplo 43

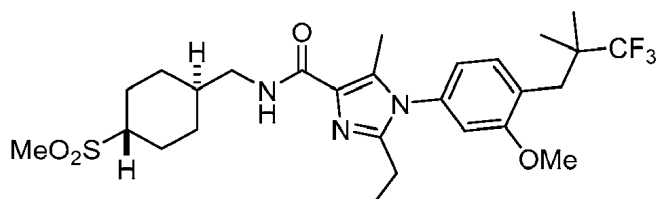
5-cloro-2-etil-N-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-2-etil-1-(3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 106) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (br s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.84-2.70 (m, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 4H), 1.44 (td, *J* = 14.3, 4.1 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 593.9.

Ejemplo 44

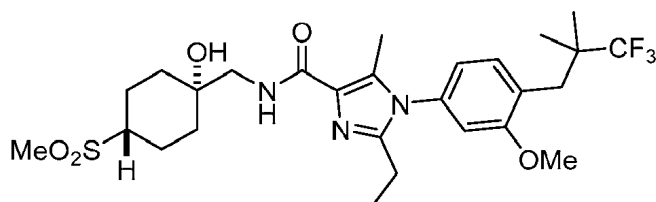
2-etil-1-(3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-5-metil-N-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 2-etil-1-(3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 107) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonilo)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.57 (qd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.17-1.06 (m, 2H), 1.11 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 558.0.

Ejemplo 45

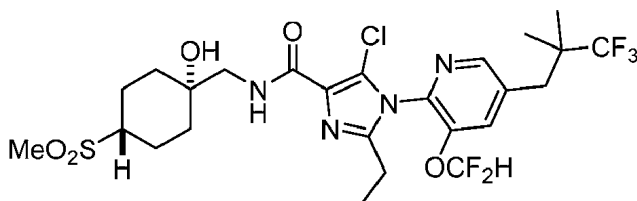
2-etil-N-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 2-etil-1-(3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 106) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 4H), 1.42 (td, *J* = 13.8, 3.7 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 574.0.

Ejemplo 46

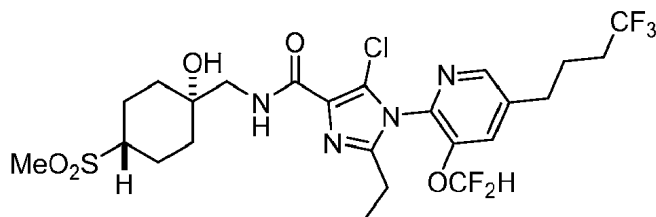
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 85) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.53 (t, *J* = 70.6 Hz, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 9H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 631.2.

Ejemplo 47

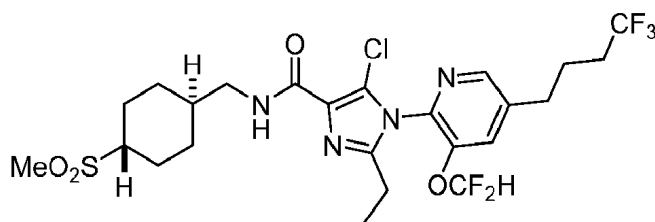
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2-il)-2-etilo-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 84) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.53 (appar t, *J* = 71 Hz, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 616.6.

Ejemplo 48

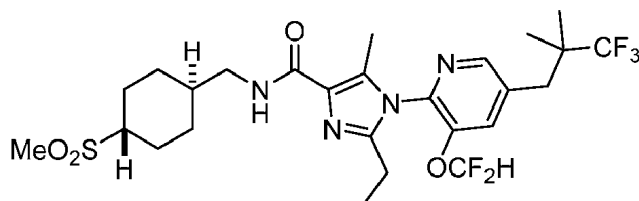
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 84) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.52 (appart, *J* = 71 Hz, 1H), 3.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 4H), 2.11-1.98 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.58 (qd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.13 (qd, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 600.5.

Ejemplo 49

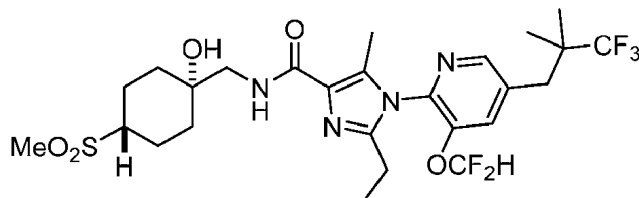
1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 89) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.43 (t, *J* = 71.0 Hz, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 11H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 594.7.

Ejemplo 50

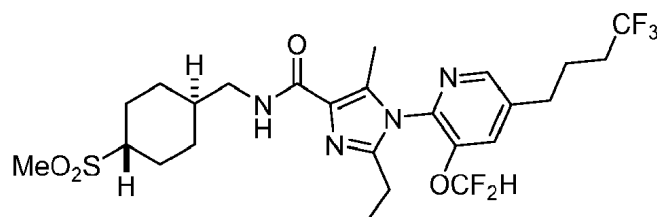
1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida



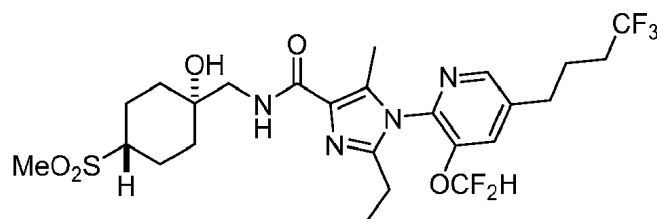
El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 89) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.43 (t, *J* = 71.0 Hz, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 11H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 610.6.

Ejemplo 51

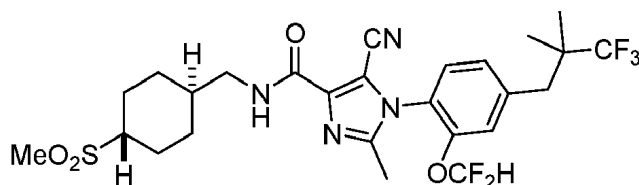
1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-

(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 90) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.43 (t, *J* = 71.2 Hz, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 6H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.17-1.08 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 581.3.

Ejemplo 52**1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida**

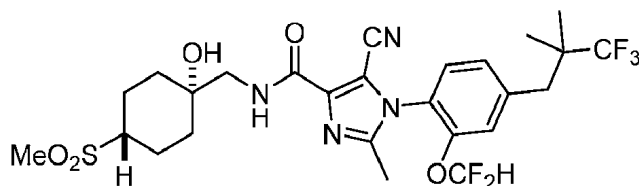
El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 90) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.45 (t, *J* = 71.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.42 (qd, *J* = 14.2, 6.4 Hz, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 6H), 1.38 (tt, *J* = 14.3, 4.3 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 597.2.

Ejemplo 53**5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 90) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.48 (dd, *J* = 73.0, 70.5 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 3H), 1.20-1.07 (m, 2H), 1.14 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 590.7.

Ejemplo 54

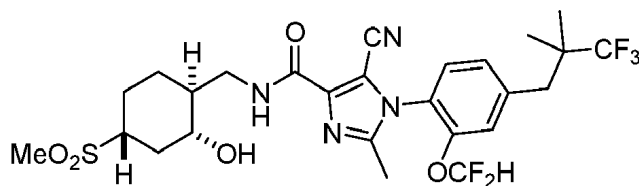
5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-N-(((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 90) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 72.8, 70.5 Hz, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.23 (br s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 4H), 1.46 (td, J = 14.0, 3.8 Hz, 2H), 1.14 (s, 6H). MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 606.7.

Ejemplo 55

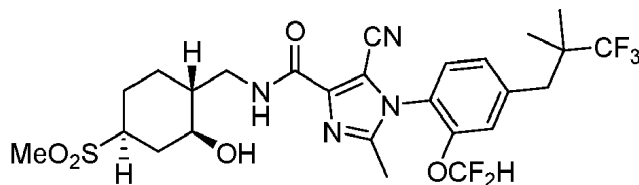
5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-N-(((1RS,2SR,4SR)-2-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 90) y clorhidrato de (1RS,2SR,5RS)-2-(aminometil)-5-(metilsulfonil)ciclohexan-1-ol (Producto intermedio 54) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1s,4s)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 7.45-7.39 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.65-6.31 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (s, 3H de un rotámero), 2.83 (s, 3H de un rotámero), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.14 (s, 6H). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Encontrado 606.7.

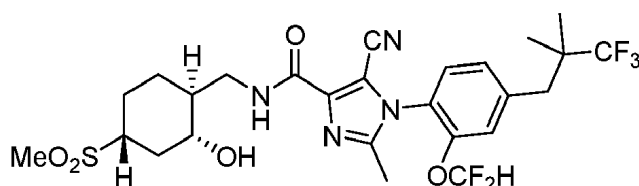
Ejemplo 56

5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-N-(((1R*,2S*,4S*)-2-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



Ejemplo 57

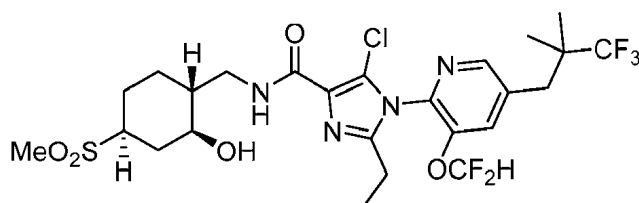
5-ciano-1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-N-(((1S*,2R*,4R*)-2-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



El ejemplo 55 se purificó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (Chiralpak IC, 70% de CO₂, 30% de EtOH para dar un par de enantiómeros. El primer isómero eluido fue el Ejemplo 56, y el segundo isómero eluido fue el Ejemplo 57. Ejemplo 7: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 7.45-7.39 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.65-6.31 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (s, 3H de un rotámero), 2.83 (s, 3H de un rotámero), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.14 (s, 6H). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Encontrado 606.7. Ejemplo 57: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 7.45-7.39 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.65-6.31 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (s, 3H de un rotámero), 2.83 (s, 3H de un rotámero), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.14 (s, 6H). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Encontrado 606.7.

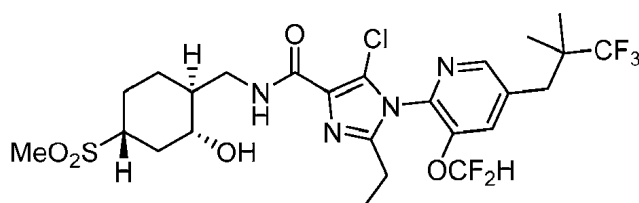
Ejemplo 58

5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-N-(((1*R,2*S**,4*S**)-2-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



Ejemplo 59

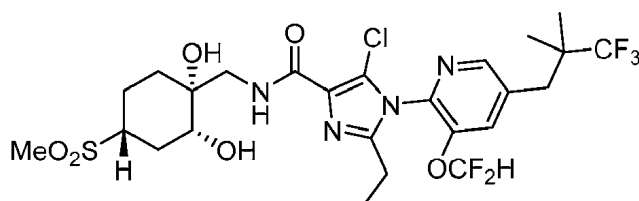
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-N-(((1*S,2*R**,4*R**)-2-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El Producto intermedio 191 se purificó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (Lux Cellulose 2, 75% de CO₂, 25% de MeOH) para dar un par de enantiómeros. El primer isómero eluido fue el Ejemplo 58, y el segundo isómero eluido fue el Ejemplo 59. Ejemplo 58: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 8.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 6.67-6.32 (m, 1H), 5.06 (dd, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.83 (s, 3H de un rotámero), 2.82 (s, 3H de un rotámero), 2.57-2.41 (m, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 3H), 1.46-1.32 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 9H). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Encontrado 631.2. Ejemplo 59: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 8.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 6.67-6.32 (m, 1H), 5.06 (dd, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.83 (s, 3H de un rotámero), 2.82 (s, 3H de un rotámero), 2.57-2.41 (m, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 3H), 1.46-1.32 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 9H). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Encontrado 631.2.

Ejemplo 60

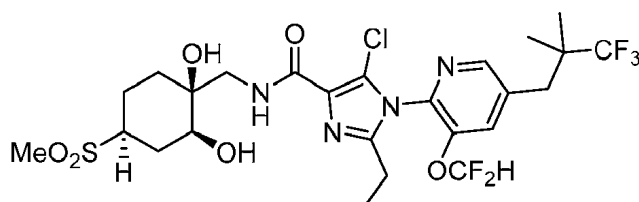
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-N-(((1*R,2*R**,4*R**)-1,2-dihidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxy)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 85) y clorhidrato de (1R*,2R*,4R*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexano-1,2-diol (Producto intermedio 23) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1s,4s)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.89 (appar q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.55 (td, J = 70.7, 15.3 Hz, 1H), 4.45 (br s, 2H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.84 (s, 3H de un rotámero), 2.83 (s, 3H de un rotámero), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 4H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 9H). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Encontrado 646.5.

Ejemplo 61

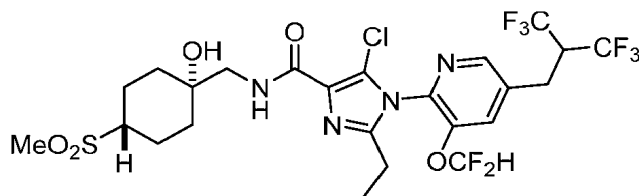
5-cloro-1-(3-(difluorometoxy)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-N-(((1S*,2S*,4S*)-1,2-dihidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxy)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 85) y clorhidrato de (1S*,2S*,4S*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexano-1,2-diol (Producto intermedio 23) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1s,4s)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.69-6.35 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.59 (td, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 3.12 (dt, J = 14.2, 6.2 Hz, 1H), 2.96 (br s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.83 (s, 3H de un rotámero), 2.82 (s, 3H de un rotámero), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 3H), 1.55 (qd, J = 14.8, 14.2, 4.5 Hz, 1H), 1.22-1.17 (m, 9H). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Encontrado 646.5.

Ejemplo 62

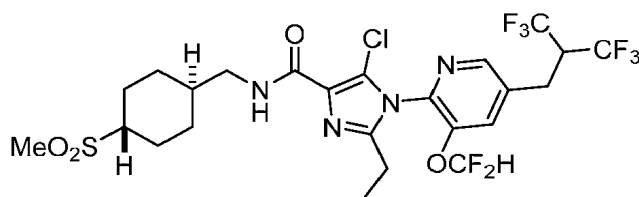
5-cloro-1-(3-(difluorometoxy)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-N-(((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-1-(3-(difluorometoxy)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 122) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.66-6.36 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.36-3.25 (m, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Encontrado 670.7.

Ejemplo 63

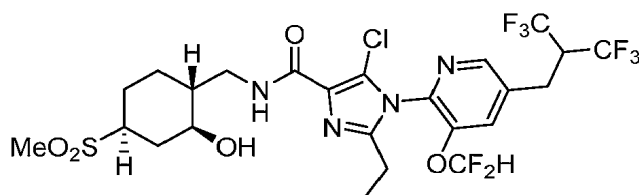
5-cloro-1-(3-(difluorometoxy)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-N-(((1r,4r)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 122) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.65-6.35 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 5H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.59 (qd, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.18-1.09 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Encontrado 655.1.

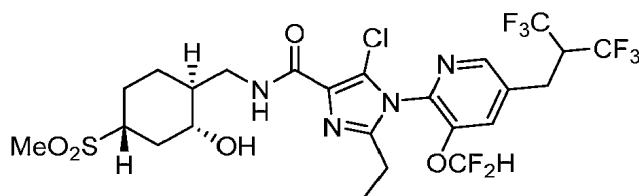
Ejemplo 64

5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*R,2*S**,4*S**)-2-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



Ejemplo 65

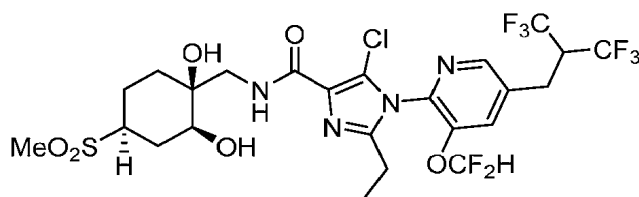
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*S,2*R**,4*R**)-2-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El Producto intermedio 192 se purificó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (Lux Cellulose 2, 80% de CO₂, 20% de MeOH) para dar un par de enantiómeros. El primer isómero eluido fue el Ejemplo 64, y el segundo isómero eluido fue el Ejemplo 65. Ejemplo 64: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 6.72-6.30 (m, 1H), 5.03 (dd, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.42-3.25 (m, 4H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.83 (s, 3H de un rotámero), 2.82 (s, 3H de un rotámero), 2.55-2.41 (m, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.73-1.49 (m, 3H), 1.46-1.31 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Encontrado 671.0. Ejemplo 65: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 6.72-6.30 (m, 1H), 5.03 (dd, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.42-3.25 (m, 4H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.83 (s, 3H de un rotámero), 2.82 (s, 3H de un rotámero), 2.55-2.41 (m, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.73-1.49 (m, 3H), 1.46-1.31 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Encontrado 671.0.

Ejemplo 66

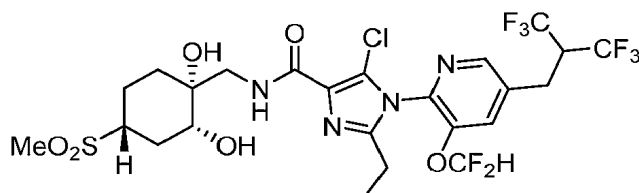
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-*N*-(((1*S,2*S**,4*S**)-1,2-dihidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 122) y clorhidrato de (1S*,2S*,4S*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1,2-diol (Producto intermedio 23) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de (1s,4s)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 6.70-6.36 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.59 (td, J = 11.4, 4.7 Hz, 1H), 3.36-3.26 (m, 3H), 3.10 (dt, J = 14.1, 6.2 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.83 (s, 3H de un rotámero), 2.82 (3H de un rotámero), 2.66 (br s, 2H), 2.58-2.44 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.55 (qd, J = 13.9, 4.8 Hz, 1H), 1.19 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 687.1.

Ejemplo 67

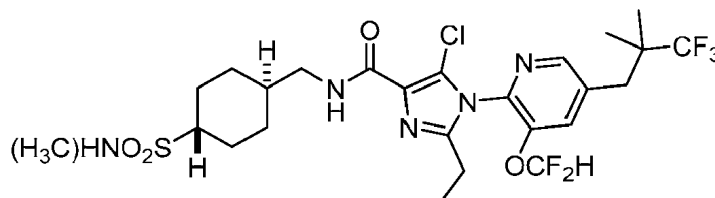
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-N-(((1R*,2R*,4R*)-1,2-dihidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 122) y clorhidrato de (1R*,2R*,4R*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1,2-diol (Producto intermedio 23) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de (1s,4s)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 6.70-6.36 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.59 (td, J = 11.4, 4.7 Hz, 1H), 3.36-3.26 (m, 3H), 3.10 (dt, J = 14.1, 6.2 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.83 (s, 3H de un rotámero), 2.82 (s, 3H de un rotámero), 2.58-2.44 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.28 (br s, 2OH), 2.08-2.03 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.55 (qd, J = 13.9, 4.8 Hz, 1H), 1.19 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 687.1.

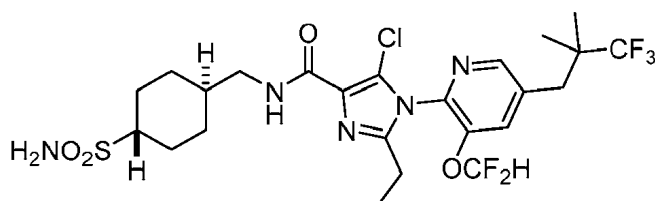
Ejemplo 68

5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-N-(((1r,4r)-4-(N-metilsulfamoyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

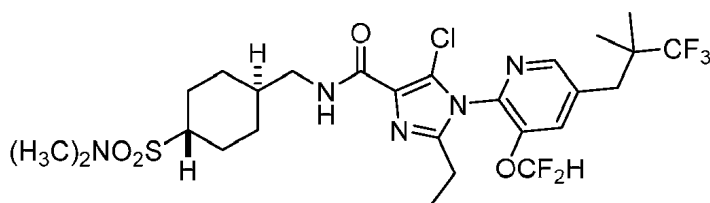


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 85) y (1r,4r)-4-(aminometil)-N-metilciclohexano-1-sulfonamida (Producto intermedio 39) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1s,4s)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67-6.37 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.37-3.27 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.59 (qd, J = 13.0, 3.6 Hz, 2H), 1.22-1.16 (m, 9H), 1.10 (qd, J = 13.2, 3.6 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 630.3.

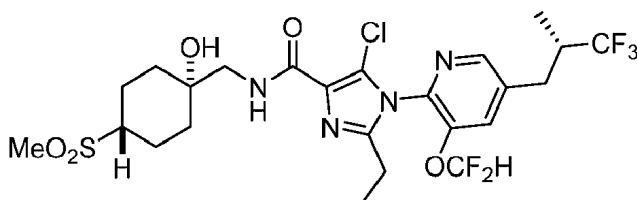
Ejemplo 69

5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-N-(((1*r*,4*r*)-4-sulfamoi(ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H* imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 85) y clorhidrato de (1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexano-1-sulfonamida (Producto intermedio 43) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H* imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.67-6.36 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 3H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.59 (qd, *J* = 12.9, 3.7

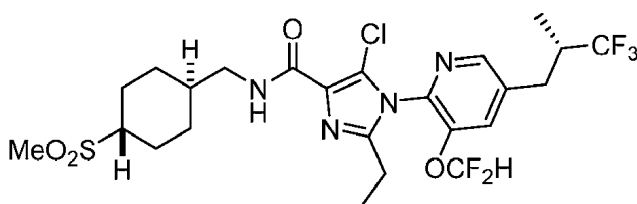
Ejemplo 70**5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(*N,N*-dimetilsulfamoi)ciclohexil)metil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxamida**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 85) y (1*r*,4*r*)-4-(aminometil)-*N,N*-dimetilsulfamoi(ciclohexil)-1-sulfonamida (Producto intermedio 36) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H* imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.72-6.31 (m, 1H), 3.37-3.26 (m, 2H), 3.01-2.90 (m, 9H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.72-1.54 (m, 3H), 1.25-1.01 (m, 11H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 644.2.

Ejemplo 71**5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-((*S*^{*})-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*R*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**

El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-((*S*^{*})-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H* imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 101) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H* imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.72-6.34 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.46 (qd, *J* = 14.1, 6.3 Hz, 2H), 3.18 (dd, *J* = 14.2, 5.0 Hz, 1H), 2.86-2.71 (m, 5H), 2.63-2.51 (m, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 4H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 617.0.

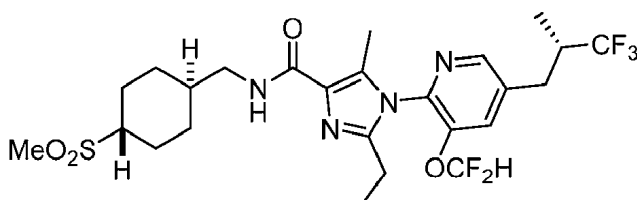
Ejemplo 72**5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-((*S*^{*})-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*r*,4*S*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-((S*)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridina-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 101) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.70-6.32 (m, 1H), 3.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.18 (ddd, *J* = 14.3, 5.0, 1.7 Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (dd, *J* = 14.1, 9.3 Hz, 1H), 2.62-2.50 (m, 3H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.58 (qd, *J* = 13.2, 3.7 Hz, 2H), 1.23-1.06 (m, 8H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 601.2.

Ejemplo 73

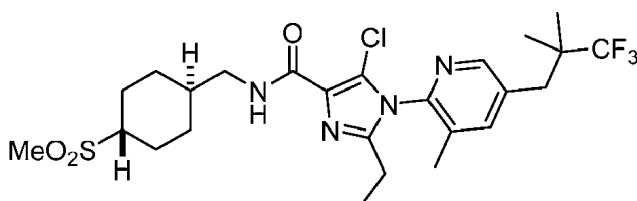
1-(3-(difluorometoxi)-5-((S*)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-N-(((1*r*,4*S*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 89, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-((S*)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-N-(((1*r*,4*S*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (Ejemplo 72) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.44 (t, *J* = 71.0 Hz, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.17 (dd, *J* = 14.2, 5.0 Hz, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.73 (dd, *J* = 14.2, 9.3 Hz, 1H), 2.61-2.39 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.73-1.52 (m, 3H), 1.22-1.08 (m, 8H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 581.2.

Ejemplo 74

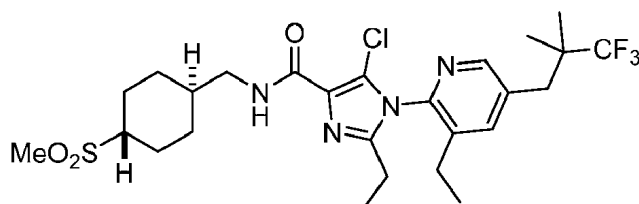
5-cloro-2-etil-1-(3-metil-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-N-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-2-etil-1-(3-metil-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 88) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.58 (qd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 2H), 1.19-1.08 (m, 11H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 563.2.

Ejemplo 75

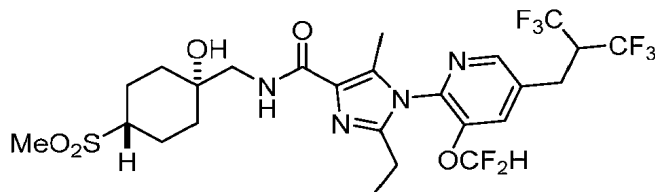
5-cloro-2-etil-1-(3-etil-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-N-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 74, usando 1-(5-bromo-3-etilpiridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 133) en lugar de 1-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.62-2.47 (m, 2H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.58 (qd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 2H), 1.21-1.08 (m, 14H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 577.2.

Ejemplo 76

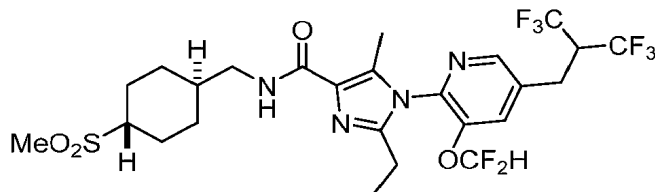
1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 2, usando ácido 1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 137) y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol (Producto intermedio 9) en lugar de ácido 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 - 8.40 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 6.66 - 6.25 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.51 - 3.34 (m, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 4H), 1.44 - 1.30 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 650.8.

Ejemplo 77

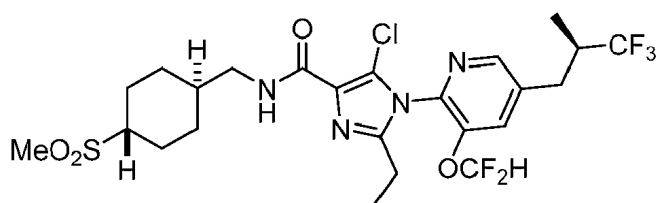
1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 2, usando ácido 1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 137) en lugar de ácido 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxílico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 - 8.39 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 6.65 - 6.23 (m, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 5H), 2.88 - 2.76 (m, 4H), 2.51 - 2.39 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.21 - 1.06 (m, 5H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 634.8.

Ejemplo 78

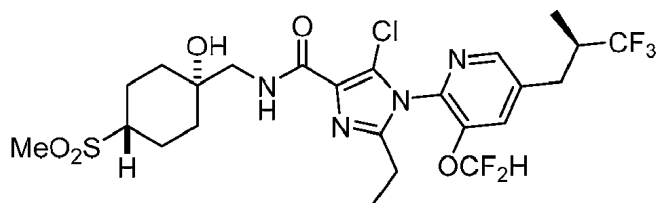
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-((*R*^{*})-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*r*,4*R*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-((*R**)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. (Producto intermedio 134) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 6.73 - 6.32 (m, 1H), 3.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.89 - 2.71 (m, 5H), 2.61 - 2.50 (m, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.77 - 1.52 (m, 3H), 1.24 - 1.06 (m, 8H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 601.2.

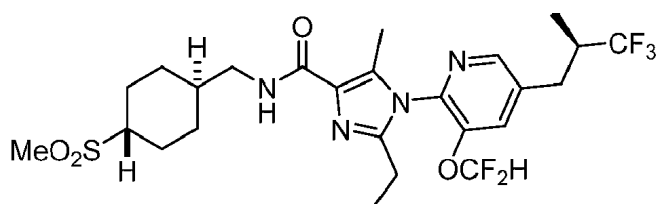
Ejemplo 79

5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-((*R)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*S*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-((*R**)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridina-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 134) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 6.74 - 6.31 (m, 1H), 4.54 (brs, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.88 - 2.70 (m, 5H), 2.64 - 2.50 (m, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 4H), 1.49 - 1.35 (m, 2H), 1.25 - 1.11 (m, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 617.2.

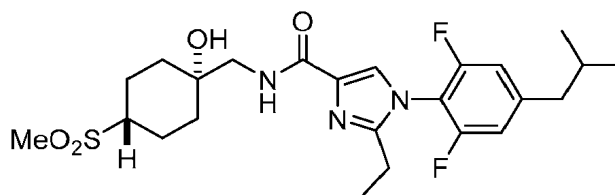
Ejemplo 80 1-(3-(difluorometoxi)-5-((*R)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-*N*-(((1*r*,4*R*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(3-(difluorometoxi)-5-((*R**)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)-2-etil-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 135) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 6.77 - 6.37 (m, 1H), 3.32 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.97 - 2.76 (m, 6H), 2.75 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.50 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 6H), 1.18 - 1.05 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 581.3.

Ejemplo 81

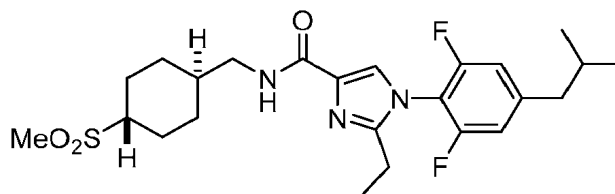
1-(2,6-difluoro-4-isobutilfenil)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(2,6-difluoro-4-isobutilfenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 145) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.93 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 3.47 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.85-2.74 (m, 4H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.05-1.88 (m, 6H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 498.0.

Ejemplo 82

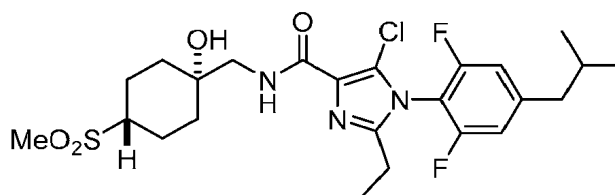
1-(2,6-difluoro-4-isobutilfenil)-2-etil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(2,6-difluoro-4-isobutilfenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 145) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.58 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 4H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.76-1.51 (m, 3H), 1.29-1.21 (m, 3H), 1.21-1.05 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 482.0.

Ejemplo 83

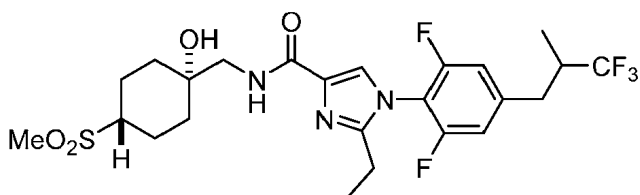
5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-isobutilfenil)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-isobutilfenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 146) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.57 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.84-2.76 (m, 4H), 2.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54-2.47 (m, 2H), 2.16-1.91 (m, 8H, con agua), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 532.0.

Ejemplo 84

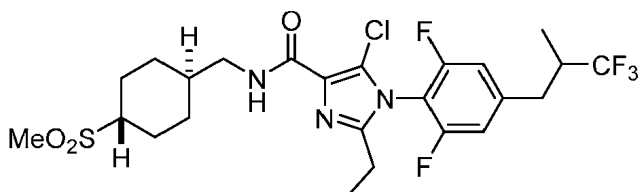
1-(2,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(2,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 143) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.48 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 4H), 2.65-2.47 (m, 4H), 2.13 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 4H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 3H), 1.18-1.11 (m, 3H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 552.0.

Ejemplo 85

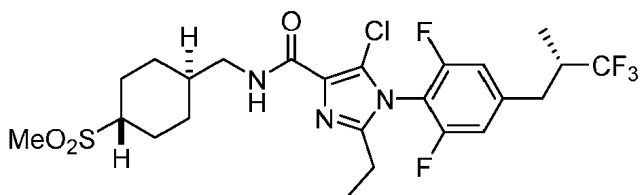
5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-2-etil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 144) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.21 (m, 1H coincidente con CHCl₃), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 4H), 2.66-2.43 (m, 4H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.75-1.51 (m, 3H coincidente con agua), 1.25-1.09 (m, 8H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 569.8.

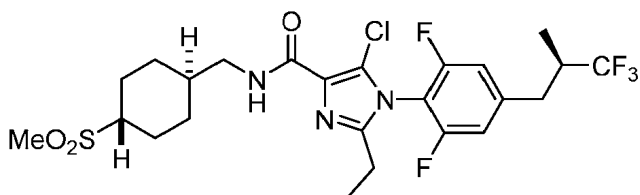
Ejemplo 86

5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-((*S*^{*})-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-2-etil-*N*-(((1*r*,4*S*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



Ejemplo 87

5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-((*R*^{*})-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-2-etil-*N*-(((1*r*,4*R*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

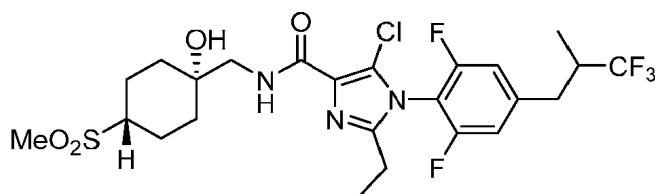


El ejemplo 86 se purificó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (Chiralpak AD-H, 80% de CO₂, 20% de *i*-PrOH) para proporcionar dos enantiómeros. El primer enantiómero eluido fue el Ejemplo 86, y el segundo

enantiómero eluido fue el Ejemplo 87. Ejemplo 86: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.20 (m, 1H coincidente con CHCl_3), 7.04-6.93 (m, 2H), 3.33 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 4H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 3H), 2.28 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.76-1.52 (m, 3H coincidente con agua), 1.27-1.08 (m, 8H); MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 570.0. Ejemplo 87: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.21 (m, 1H coincidente con CHCl_3), 7.02-6.95 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 4H), 2.68-2.44 (m, 4H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 3H coincidente con agua) 1.28-1.08 (m, 8H); MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 570.0.

Ejemplo 88

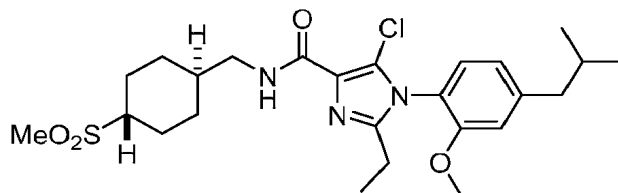
5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 144) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.47 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 4H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.58-2.44 (m, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 3H), 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 585.9.

Ejemplo 89

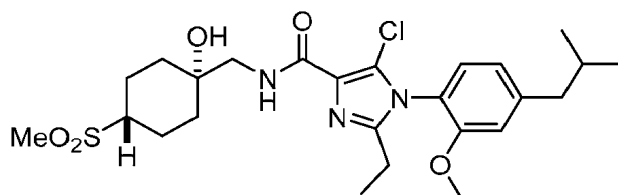
5-cloro-2-etil-1-(4-isobutil-2-metoxifenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-2-etil-1-(4-isobutil-2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 147) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.21 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 3H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H coincidente con agua), 1.20-1.08 (m, 5H), 1.01-0.93 (m, 6H); MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 510.3.

Ejemplo 90

5-cloro-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(4-isobutil-2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

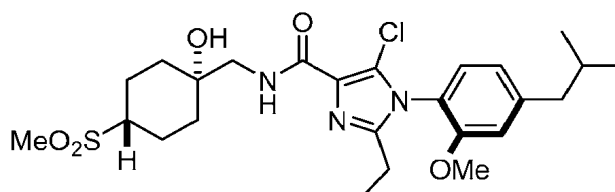


El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-2-etil-1-(4-isobutil-2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 147) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-

metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.48 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 3H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 5H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 3H), 0.98-0.94 (m, 6H); MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 526.2.

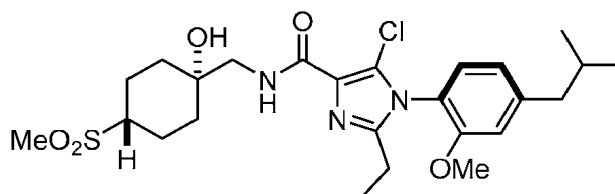
Ejemplo 91

5-cloro-2-etil-*N*-(((1*s*,4*S*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-((*S*^{*})-4-isobutil-2-metoxifenilo)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



Ejemplo 92

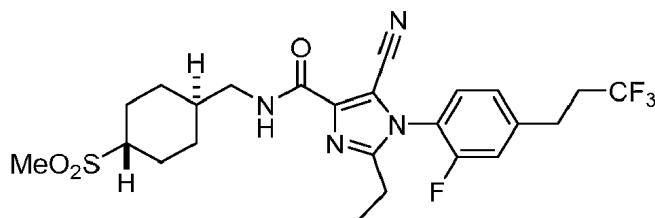
5-cloro-2-etil-*N*-(((1*s*,4*S*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-((*R*^{*})-4-isobutil-2-metoxifenilo)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El Ejemplo 90 se purificó mediante SFC usando una fase estacionaria quiral (Lux 5 μm Celulosa-4, 50% de MeOH, 50% de CO_2) para dar un par de atropisómeros. El primer isómero eluido fue el Ejemplo 91, y el segundo isómero eluido fue el Ejemplo 92. Ejemplo 91: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.48 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 4H), 2.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 5H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 526.1. Ejemplo 92: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 4H), 2.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 5H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 526.2.

Ejemplo 93

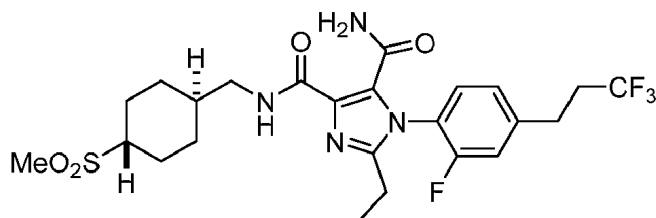
5-ciano-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metilo)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-ciano-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 148) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.30 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 3.43-3.28 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 4H), 2.64-2.42 (m, 4H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 2H coincidente con agua), 1.28-1.23 (m, 3H), 1.20-1.09 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 529.0.

Ejemplo 94

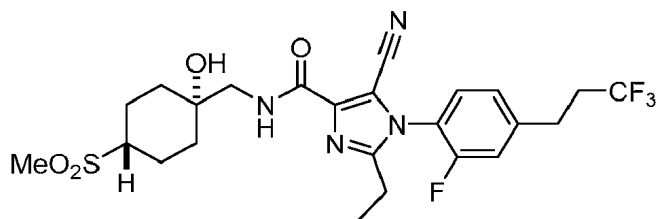
2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-*N*⁴-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



Este producto se aisló de la misma mezcla de la reacción que dio el Ejemplo 93. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.93 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 4H), 2.51-2.39 (m, 4H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.23-1.10 (m, 5H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 547.2.

Ejemplo 95

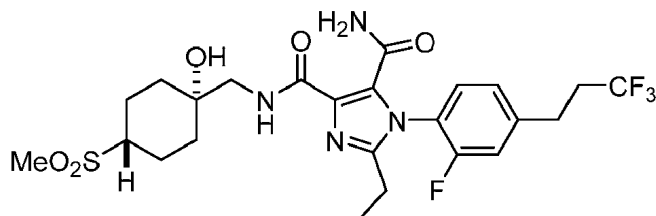
5-ciano-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-ciano-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 148) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.47 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 4H), 2.64-2.42 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 3H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 545.1.

Ejemplo 96

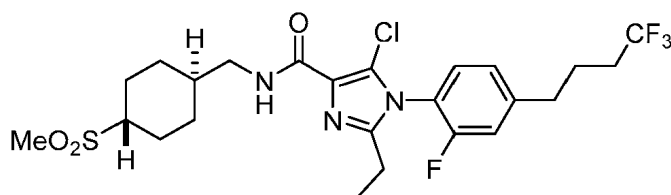
2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-*N*⁴-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



Este producto se aisló de la misma mezcla de la reacción que dio el Ejemplo 95. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.83 (s, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 4H), 2.52-2.41 (m, 4H), 2.19-1.93 (m, 6H coincidente con agua), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 563.1.

Ejemplo 97

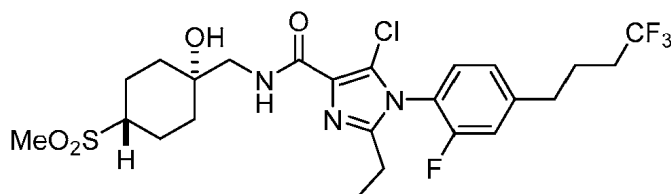
5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutyl)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 153) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.18 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 2.86-2.77 (m, 6H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.08 (dd, *J* = 14.2, 3.6 Hz, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 2H coincidente con agua), 1.22-1.09 (m, 5H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 552.1.

Ejemplo 98

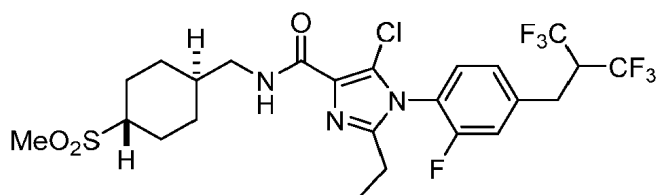
5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutyl)fenil)-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutyl)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 153) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.84-2.75 (m, 6H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 568.0.

Ejemplo 99

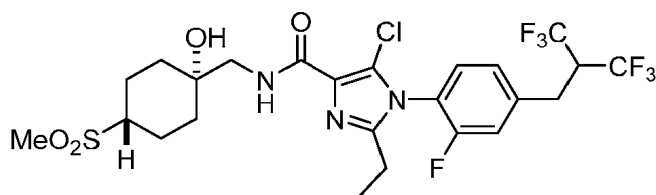
5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



Se añadió una suspensión de zinc Rieke® en THF (1 ml, 0.05 g/ml, 0.765 mmol) a una solución en agitación de 2-(bromometil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano (0.11 ml) en THF (0.8 ml) a 0° C. Después de 45 min, se añadió una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (75 mg, 0.14 mmol, Producto intermedio 186) seguido de Pd(*t*-Bu₃P)₂ (17 mg, 0.033 mmol). La mezcla se calentó a 60° C. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a ta y se repartió entre solución acuosa de cloruro de sodio y EtOAc; se separaron las capas. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y luego se absorbió sobre Celite®. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título después de la liofilización como un polvo incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.19 (m, 4H coincidente con residual CHCl₃), 3.36-3.20 (m, 5H), 2.87-2.79 (m, 4H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H coincidente con agua), 1.22-1.09 (m, 5H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 606.0.

Ejemplo 100

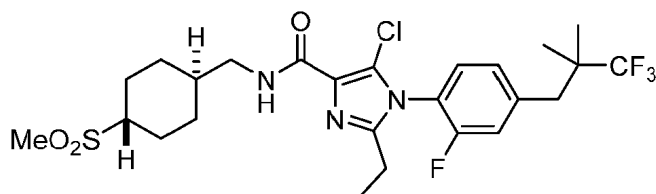
5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)fenil)-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 99, usando 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida (Producto intermedio 187) en lugar de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 3H), 3.48-3.42 (m, 3H), 3.31-3.20 (m, 3H), 2.83-2.75 (m, 4H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.23-1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 622.0.

Ejemplo 101

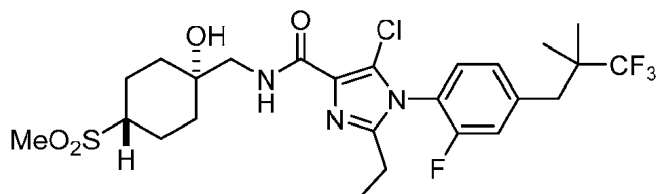
5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 2, usando 5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 154) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y DCM en lugar de MeCN como solvente. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.22 (m, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 6H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H coincidente con agua), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.18-1.09 (m, 8H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 566.2.

Ejemplo 102

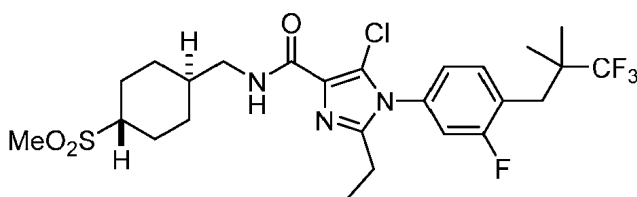
5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 2, usando 5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. (Producto intermedio 154) en lugar de ácido 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-carboxílico, clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol (Producto intermedio 9) en lugar de clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina y DCM en lugar de MeCN como solvente. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.50 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.84-2.76 (m, 4H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.13 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 3H), 1.14 (s, 6H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 582.2.

Ejemplo 103

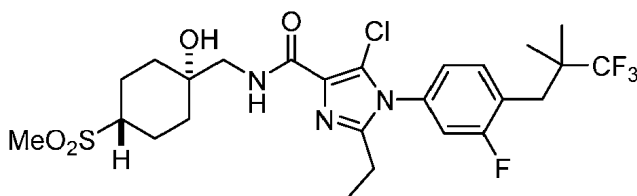
5-cloro-2-etil-1-(3-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 2, usando 5-cloro-2-etil-1-(3-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 159) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo y DCM en lugar de MeCN como solvente. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.33 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 3.35-3.30 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.96-2.91 (s, 2H), 2.86-2.79 (m, 4H), 2.56-2.50 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.23-1.09 (m, 11H); MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 566.1.

Ejemplo 104

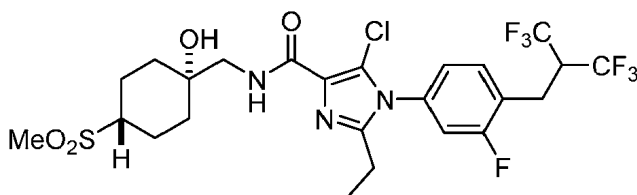
5-cloro-2-etil-1-(3-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-N-(((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 2, usando 5-cloro-2-etil-1-(3-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 159) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo, clorhidrato de ((1s,4s)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol (Producto intermedio 9) en lugar de clorhidrato de ((1r,4r)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina y DCM en lugar de MeCN como solvente. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.48 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 3H), 2.96-2.92 (s, 2H), 2.84-2.75 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 3H), 1.16-1.13 (s, 6H); MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 582.2.

Ejemplo 105

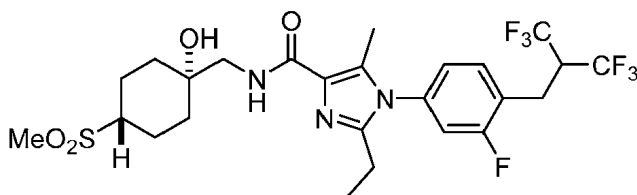
5-cloro-2-etil-1-(3-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)fenil)-N-(((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 99, usando 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-N-(((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (Producto intermedio 161) en lugar de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-cloro-2-etil-N-(((1r,4r)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79-7.74 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 4.69-4.63 (s, 1H), 4.5-4.44 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.27-3.23 (d, J= 6.2 Hz, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.92-2.87 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 3H); MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 622.0.

Ejemplo 106

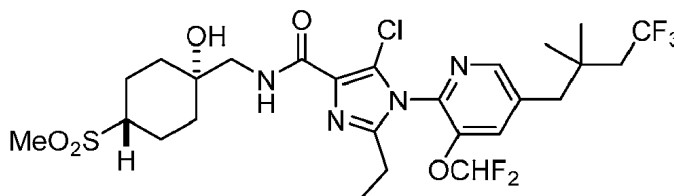
2-etil-1-(3-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)fenil)-N-(((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 89, usando 5-cloro-2-etil-1-(3-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)fenil)-N-(((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (Ejemplo 105) en lugar de 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.60 (br s, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 4.09-3.95 (br s, 1H), 3.47-3.30 (m, 3H), 3.29-3.24 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85-2.73 (m, 4H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.37-2.30 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 2H), 2.06-1.91 (m, 4H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 3H); MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 602.1.

Ejemplo 107

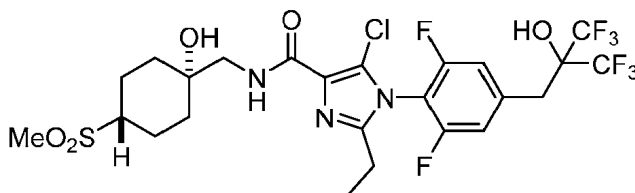
5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluoro-2,2-dimetilbutil)piridin-2-il)-2-etil-N-(((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 2, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,4-trifluoro-2,2-dimetilbutil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 160) en lugar de ácido 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxílico, clorhidrato de ((1s,4s)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol (Producto intermedio 9) en lugar de clorhidrato de ((1r,4r)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina y DCM en lugar de MeCN como solvente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33-8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66-7.62 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 6.70-6.27 (m, 1H), 3.54-3.51 (s, 1H), 3.51-3.37 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 6H), 2.59-2.40 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 4H), 2.05-1.91 (m, 4H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.24-1.17 (m, 3H), 1.16-1.09 (s, 6H); MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 645.2.

Ejemplo 108

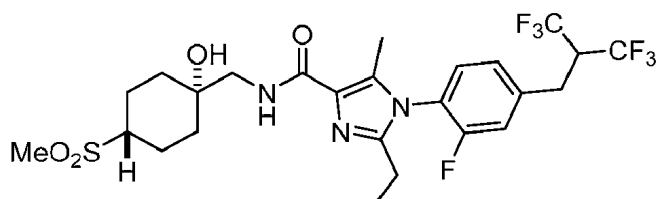
5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil)fenil)-2-etil-N-(((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-1-(2,6-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil)fenil)-2-etil-1H-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 142) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 3.82 (s, 1H, OH protón coincidente con agua), 3.37 (s, 2H), 3.25 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.86 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.79-1.64 (m, 4H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 3H); MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 656.0.

Ejemplo 109

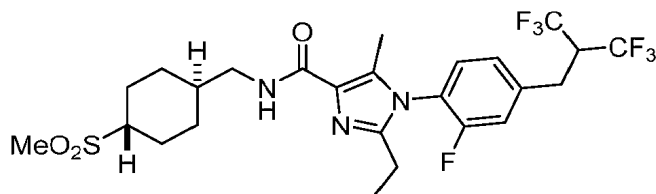
2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)fenil)-N-(((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



Se combinaron en un recipiente RuPhos G1 (2,8 mg, 0,0034 mmol), RuPhos (1,5 mg, 0,0032 mmol) y K_2CO_3 (29,9 mg, 0,216 mmol), y el recipiente se evacuó y se rellenó tres veces con nitrógeno. Se añadieron secuencialmente una solución de 5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)fenil)-*N*-(((1*S*,4*S*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida (32,6 mg, 0,0524 mmol, Ejemplo 100) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y trimetilboroxina (0,02 ml, 0,14 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 110° C durante 1 hora y 15 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a ta y luego se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18, 5→99% de MeCN/agua, NH_4OH 20 mM) para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 3H), 4.06 (s, 1H), 3.42 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.31-3.20 (m, 3H), 2.83-2.75 (m, 4H), 2.44 (qd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 4H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Encontrado 601.9.

Ejemplo 110

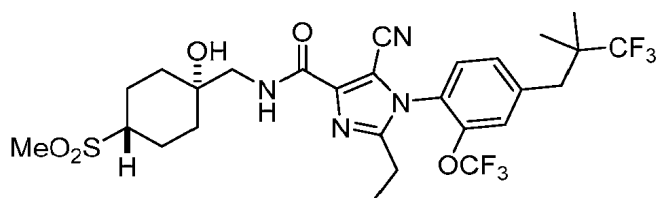
2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)fenil)-5-metil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 109, usando 5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)fenil)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida (Ejemplo 99) en lugar de 5-cloro-2-etil-1-(2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)fenil)-*N*-(((1*S*,4*S*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 3.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.28-3.20 (m, 3H), 2.86-2.79 (m, 4H), 2.45 (qd, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 5H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Encontrado 586.1.

Ejemplo 111

5-ciano-2-etil-*N*-(((1*S*,4*S*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

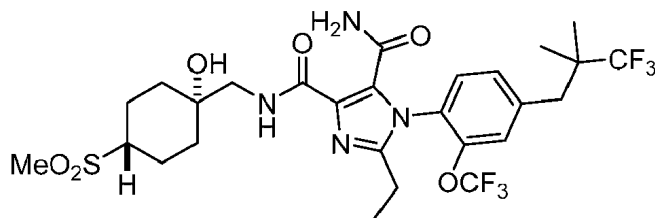


Se añadió HATU (36 mg, 0,096 mmol) a una solución a 0° C de ácido 5-ciano-2-etil-1-(4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico (36 mg, 0,081 mmol, Producto intermedio 165) en DMF (0,9 ml). Se añadieron clorhidrato de (1*S*,4*S*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexan-1-ol (25 mg, 0,10 mmol, Producto intermedio 9) y luego DIPEA (0,04 ml, 0,2 mmol), y la mezcla resultante se agitó y se dejó calentar a ta durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de la reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50→100% de EtOAc/hexanos) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge C18, 10→100% de MeCN/agua, TFA al 0,05%) para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.46 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 3.56-3.42 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.86-2.78 (m, 5H), 2.60-2.43 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 2H),

1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.14 (s, 6H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Encontrado 639.0.

Ejemplo 112

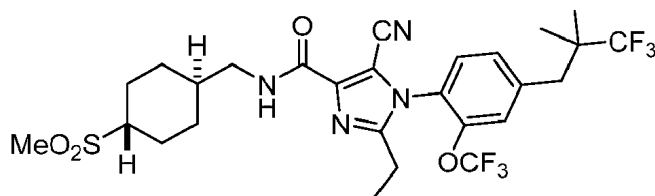
5 **2-etil- N^4 -(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1-(4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil))-2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



El compuesto del título fue un producto secundario de la síntesis del **Ejemplo 111**. MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Encontrado 657.2.

Ejemplo 113

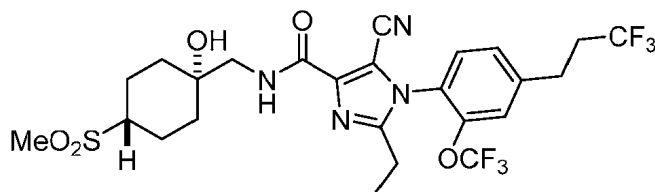
5 **5-ciano-2-etil- N -(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1-(4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil))-2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del **Ejemplo 111**, usando clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (**Producto intermedio 13**) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexan-1-ol. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.29 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.88-2.79 (m, 4H), 2.59-2.42 (m, 2H), 2.29 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 8H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Encontrado 623.2.

Ejemplo 114

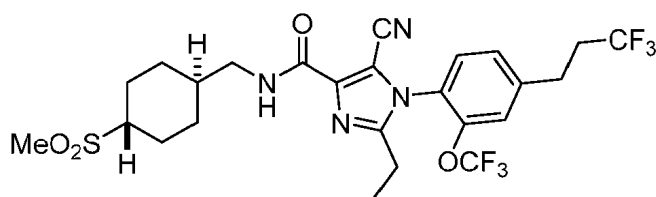
5 **5-ciano-2-etil- N -(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1-(2-(trifluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del **Ejemplo 111**, usando ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-(trifluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico (**Producto intermedio 167**) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil))-2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.46 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 5H), 2.59-2.41 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Encontrado 610.9.

Ejemplo 115

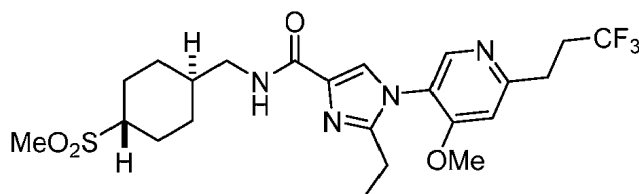
5 **5-ciano-2-etil- N -(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1-(2-(trifluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del **Ejemplo 111**, usando ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-(trifluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (**Producto intermedio 167**) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (**Producto intermedio 13**) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-metilsulfonylciclohexan-1-ol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.34 (m, 3H), 7.21 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 4H), 2.59-2.41 (m, 4H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.20-1.10 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Encontrado 595.0.

Ejemplo 116

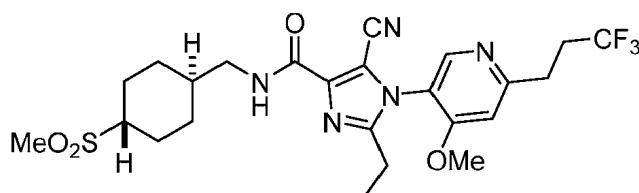
2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-N-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1, usando ácido 2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 172) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. El producto purificado se convirtió en base libre repartiendo entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM, luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 4H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.48 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.17-1.08 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 517.2.

Ejemplo 117

5-ciano-2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-N-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

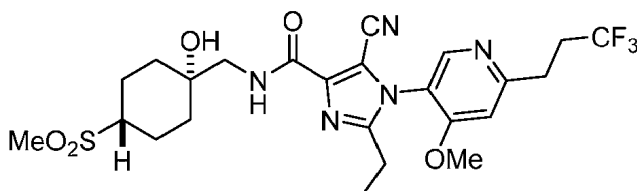


El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1**, usando ácido 5-ciano-2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 174) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (**Producto intermedio 9**) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. El producto purificado se convirtió en base libre repartiendo entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM, luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 4H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado

542.2.

Ejemplo 118

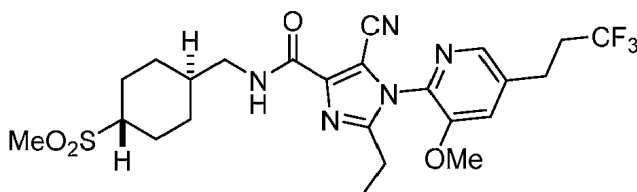
5-ciano-2-etil-*N*((1*s,4s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil))piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1**, usando ácido 5-ciano-2-etil-1-(4-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 174) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico. El producto purificado se convirtió en base libre repartiendo entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM, luego las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 3H). MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 558.2.

Ejemplo 119

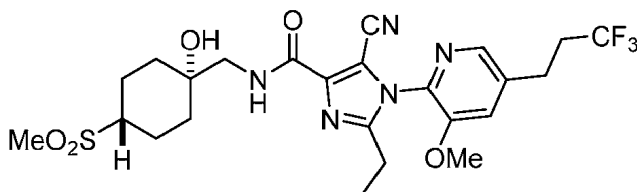
5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2-il)-*N*((1*r,4r*)-4-(metilsulfonilo)ciclohexil)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1**, usando ácido 5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 177) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de ((1*r,4r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (**Producto intermedio 13**) en lugar de clorhidrato de (1*s,4s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. El producto se purificó por HPLC preparativa (XBridge C18, MeCN/H₂O, 0,4% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 4H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 3H), 1.19-1.09 (m, 2H). MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Encontrado 542.1.

Ejemplo 120

5-ciano-2-etil-*N*((1*s,4s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoropropil))piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

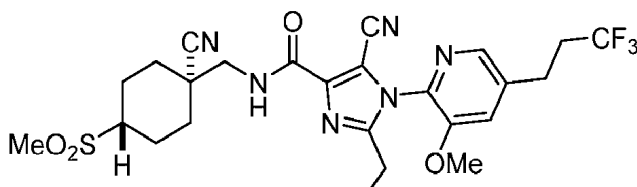


El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1**, usando ácido 5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 177) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18, MeCN/H₂O, NH₄OH al 0,4%) para proporcionar el compuesto del título

como un aceite incoloro transparente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 4H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 558.1.

Ejemplo 121

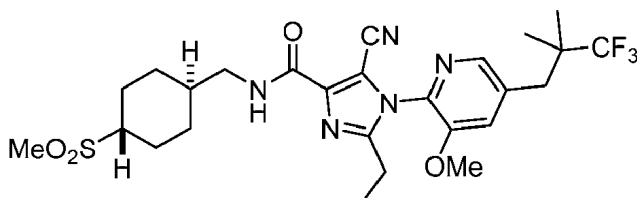
5-ciano-*N*-(((1*s,4*s**)-1-ciano-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1**, usando ácido 5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 177) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de (1*s**,4*s**)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexano-1-carbonitrilo (**Producto intermedio 51**) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. El producto se purificó por HPLC preparativa (XBridge C18, MeCN/ H_2O , NH_4H al 0,4%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 567.0.

Ejemplo 122

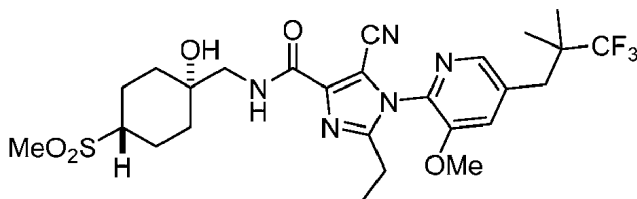
5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1**, usando ácido 5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 179) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (**Producto intermedio 13**) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. El producto se purificó por HPLC preparativa (XBridge C18, MeCN/ H_2O , 0,4% de NH_4OH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 4H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.19-1.17 (m, 1H), 1.16 (s, 6H), 1.14-1.10 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado 570.1.

Ejemplo 123

5-ciano-2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro)-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxamida

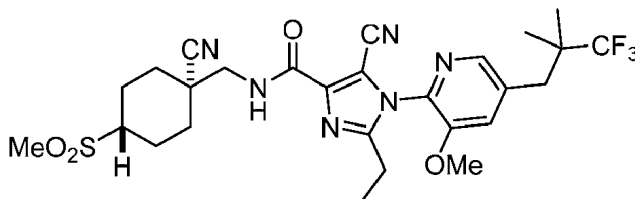


El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1**, usando ácido 5-ciano-2-etil-1-(3-

metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 179) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18, MeCN/H₂O, 0,4% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.63 (br s, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 3H), 1.17 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 586.1.

Ejemplo 124

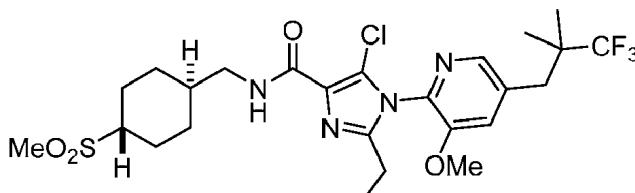
5-ciano-*N*-(((1*s,4*s**)-1-ciano-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1**, usando ácido 5-ciano-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 179) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de (1*s**,4*s**)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexano-1-carbonitrilo (**Producto intermedio 51**) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. El producto se purificó por HPLC preparativa (XBridge C18, MeCN/H₂O, 0,4% de NH₄H) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 4H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 3H), 1.17 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 595.1.

Ejemplo 125

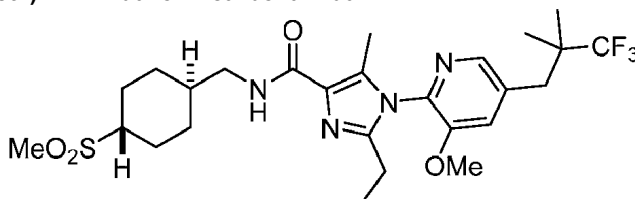
5-cloro-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1**, usando ácido 5-cloro-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 183) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanamina (**Producto intermedio 13**) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol. El producto se purificó por HPLC preparativa (XBridge C18, MeCN/H₂O, 0,4% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.38-3.26 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.86-2.79 (m, 4H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 7H), 1.15-1.13 (m, 3H), 1.12-1.08 (m, 1H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 579.0.

Ejemplo 126

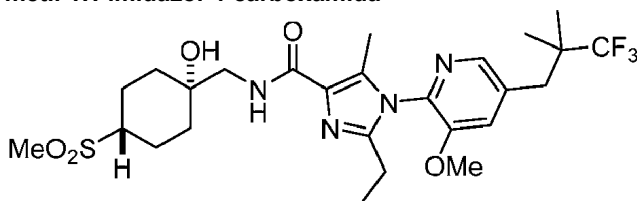
2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-5-metil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1**, usando ácido 2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 185) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (**Producto intermedio 13**) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. El producto se purificó por HPLC preparativa (XBridge C18, MeCN/H₂O, 0,4% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.85-2.79 (m, 4H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.17 (s, 6H), 1.15-1.11 (m, 4H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 559.1.

Ejemplo 127

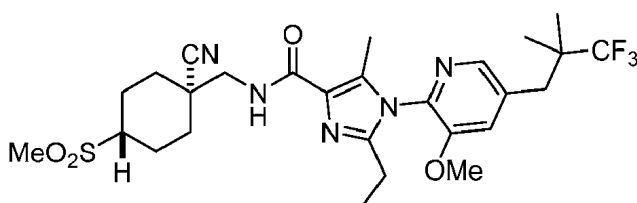
2-etil-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1**, usando ácido 2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 185) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18, MeCN/H₂O, 0,4% NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 4H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.17 (s, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 575.1.

Ejemplo 128

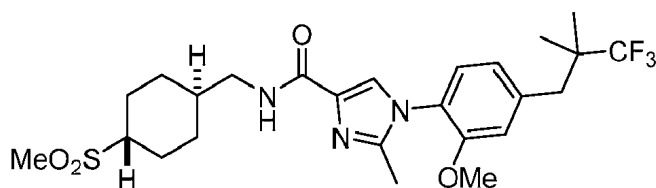
***N*-(((1*s*^{*},4*s*^{*})-1-ciano-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1**, usando ácido 2-etil-1-(3-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (Producto intermedio 185) en lugar de ácido 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico y clorhidrato de (1*s*^{*},4*s*^{*})-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexano-1-carbonitrilo (**Producto intermedio 51**) en lugar de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. El producto se purificó por HPLC preparativa (XBridge C18, MeCN/H₂O, 0,4% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72-3.58 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 5H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.17 (s, 6H), 1.16-1.13 (m, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 584.1.

Ejemplo 129

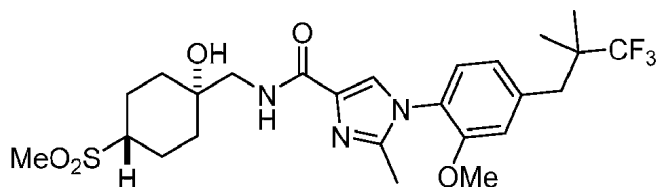
1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 196) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ = 7.56 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.92 - 2.89 (m, 5H), 2.26 - 2.18 (m, 5H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 9H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 530.2.

Ejemplo 130

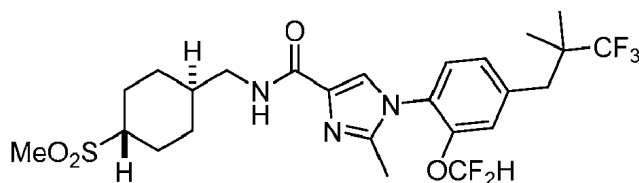
***N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 196) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (br s, 1H), 7.13 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61-3.39 (m, 3H), 2.88-2.77 (m, 6H), 2.25-2.16 (m, 3H), 2.14-2.06 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 4H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.33-1.16 (m, 1H), 1.13 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 546.3.

Ejemplo 131

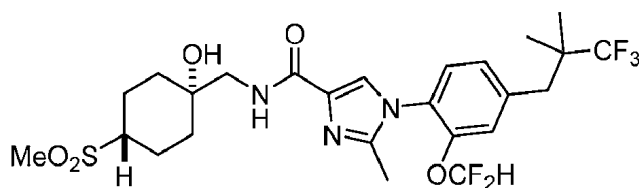
1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonilo)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 200) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.57-6.23 (m, 1H), 3.33 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.89-2.80 (m, 6H), 2.29-2.23 (m, 5H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 3H), 1.18-1.12 (m, 9H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 566.3.

Ejemplo 132

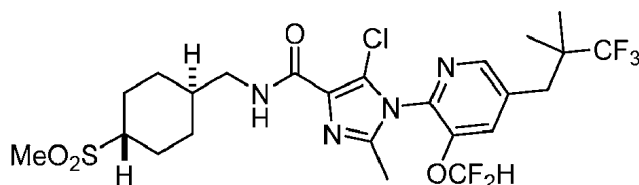
1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-*N*-(((1*s*,4*s*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-2-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 1-(2-(difluorometoxi)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)fenil)-2-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 200) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.57 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.60-6.25 (m, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.45 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.85-2.78 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.13 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 582.2.

Ejemplo 133

5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-metil-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando 5-cloro-1-(3-(difluorometoxi)-5-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)-2-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (Producto intermedio 204) y clorhidrato de ((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)metanamina (Producto intermedio 13) en lugar de 5-ciano-2-etil-1-(2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo y clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-(aminometil)-4-(metilsulfonil)ciclohexanol. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.64-6.37 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Encontrado 600.8.

DATOS BIOLÓGICOS IN VITRO

Ensayo ThermoFluor®

El ThermoFluor® es un ensayo basado en fluorescencia que estima las afinidades de unión de ligandos midiendo el efecto de un ligando sobre la estabilidad térmica de la proteína (Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P., and Salemme, F. R. (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J Biomol Screen* 6, 429-40, y Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., and Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor. *Biochemistry* 44, 5258-66). Este enfoque es aplicable a una amplia variedad de sistemas y es riguroso en la interpretación teórica a través de la cuantificación de las constantes de unión de equilibrio (*K_D*).

En un experimento ThermoFluor® en donde se monitoriza la estabilidad de la proteína a medida que aumenta constantemente la temperatura, un ligando de unión en equilibrio hace que el punto medio de una transición de despliegue (*T_m*) se produzca a una temperatura más alta. El cambio en el punto de fusión descrito como ΔT_m es proporcional a la concentración y afinidad del ligando. La potencia del compuesto puede compararse como un orden de rango de los valores de ΔT_m en una concentración de compuestos individuales o en términos de valores de *K_D*, estimados a partir de las curvas de respuesta a la concentración.

Constructo de ensayo ThermoFluor® de RORyt

Para el constructo de RORyt usado en el ensayo ThermoFluor®, la numeración de las secuencias de nucleótidos se basó en la secuencia de referencia para RORyt humano, variante de transcripción 2, Registro de NCBI: NM_001001523.1 (SEQ ID NO: 1). Los nucleótidos 850-1635 (SEQ ID NO: 2) que codifican el dominio de unión al ligando de RORyt humano de tipo salvaje (RORyt LBD) se clonaron en el vector pHIS1, un vector de expresión de *E. coli* de pET modificado (Accelagen, San Diego), que contiene una etiqueta His N-terminal en el marco y un sitio de escisión de proteasa de TurboTEV (ENLYFQG, SEQ ID NO: 3) en sentido ascendente de la

secuencia del inserto clonada. La secuencia de aminoácidos para el constructo de RORyt usado en el ensayo ThermoFluor® se muestra como SEQ ID NO:4.

Los experimentos ThermoFluor® se llevaron a cabo usando instrumentos propiedad de Janssen Research and Development, L.L.C. a través de su adquisición de 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. Se usó 1,8-ANS (Invitrogen) como colorante fluorescente. Las soluciones de proteínas y compuestos se dispensan en microplacas de PCR de polipropileno negras de 384 pocillos (Abgene) y se cubren con aceite de silicona (1 µl, Fluka, tipo DC200) para evitar la evaporación.

Las placas de ensayo con código de barras se cargan robóticamente en un bloque térmico de tipo PCR controlado termostáticamente y luego se calientan a una tasa de rampa típica de 1° C/min para todos los experimentos. La fluorescencia se midió mediante iluminación continua con luz UV (Hamamatsu LC6) suministrada a través de fibra óptica y filtrada a través de un filtro de paso de banda (380-400 nm; punto de corte >6 OD). La emisión de fluorescencia de la placa de 384 pocillos completa se detectó midiendo la intensidad de la luz usando una cámara CCD (Sensys, Roper Scientific) filtrada para detectar 500 ± 25 nm, lo que dio como resultado lecturas simultáneas e independientes de los 384 pocillos. Se recogieron imágenes a cada temperatura y se registró la suma de la intensidad de los píxeles en un área dada de la placa de ensayo frente a la temperatura. Los pocillos de referencia contenían RORyt sin compuestos y las condiciones del ensayo fueron las siguientes:

0,065 mg/ml de RORyt
60 µM 1,8-ANS
Hepes 100 mM, pH 7,0
NaCl 10 mM
GSH 2,5 mM
0,002% de interpolación 20

Los compuestos del proyecto se dispusieron en una placa madre predosificada (Greiner Bio-one) en donde los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 100% en una proporción de 1:2 a partir de una concentración alta de 10 mM en 12 columnas dentro de una serie (la columna 12 es un pocillo de referencia que contiene DMSO, sin compuesto). Los compuestos se dispensaron robóticamente directamente en placas de ensayo (1x = 46 nl) usando un instrumento de manipulación de líquidos capilares Hummingbird (Digilab). Después de la dispensación del compuesto, se añadió proteína y colorante en tampón para lograr el volumen de ensayo final de 3 µl, seguido de 1 µl de aceite de silicona.

La afinidad de unión se estimó como se ha descrito con anterioridad (Matulis, D., Kranz, J.K., Salemme, F.R. y Todd, M.J. (2005) Thermodynamic Stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor®. *Biochemistry* 44, 5258- 66) usando los siguientes parámetros termodinámicos de despliegue de proteínas:

T_m de RORyt de referencia: 47,8° C

$$\Delta H_{(T_m)} = 115 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta C_{p(T_m)} = 3 \text{ kcal/mol}$$

DATOS BIOLÓGICOS BASADOS EN CÉLULAS

Ensayo de informador de RORyt (humano de longitud completa):

Para probar la actividad funcional de los compuestos moduladores de RORyt sobre la activación transcripcional impulsada por RORyt humano de longitud completa se han usado dos protocolos de ensayo de informador similares, que se muestran a continuación. Ambos proporcionan datos similares y pueden usarse indistintamente.

Condiciones A

Las células usadas en este ensayo se cotransfectaron transitoriamente con tres plásmidos diferentes, uno que expresa la proteína de fusión de dominio de unión de ADN de GAL4 (DBD)-RORyt bajo el control de un promotor de CMV (NH2-Gal4-DBD:RORC-COOH en pCMV-BD, Stratagene N° 211342), y dos plásmidos informadores - el informador de luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor de GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) y el informador de luciferasa de Renilla bajo el control del promotor CMV (pRL-CMV, Promega N° E2261). La secuencia de codificación de longitud completa se usó para RORyt humana, es decir, los nucleótidos 142-1635 de RORyt humana, variante de transcripción 2, Registro NCBI: NM_001001523.1 (SEQ ID NO: 1). Se sembraron en placas células HEK293T a 35.000 por pocillo en una placa de 96 pocillos en medio de DMEM con FBS al 10%. Después de 18-22 horas de incubación, la transfección se llevó a cabo usando una solución de PEI con 170,5 ng de

ADN total/pocillo (50 ng de pCMV-BD-ROR más 20 ng de informador pFR-Luc y 0,5 ng de informador pRL-CMV más 100 ng de ADN transportador (Clontech N° 630440) para cada pocillo). 4-6 horas después de la transfección, las células se trataron con compuestos durante la noche en el medio con una concentración final de FBS al 1,3% y DMSO al 0,1%. Después de la incubación durante la noche (de 16 a 20 horas), se retiraron los medios y las células se lisaron con 50 µl de tampón de lisis Glo (Promega) durante 10-15 minutos, seguido de 10 minutos de incubación con 50 µl de reactivo Dual Glo (Promega) a temperatura ambiente. La luminiscencia de la luciferasa de luciérnaga se midió usando un lector de placas BMG Pherastar. A cada pocillo se le añadieron 50 µl de reactivo Stop and Glo y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La luminiscencia de Renilla se midió usando un lector de placas BMG Pherastar. Para calcular el efecto de los compuestos sobre la actividad de RORyt, Los valores de luciérnaga se normalizaron frente a los valores de DMSO solo y los valores del compuesto de referencia a una concentración de saturación, luego se normalizaron adicionalmente frente a las señales de Renilla. Las IC50 se generaron trazando los datos finales normalizados de Renilla frente a la concentración del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición frente al control de DMSO.

15 Condiciones B

Las células usadas en este ensayo se cotransfectaron transitoriamente con tres plásmidos diferentes, uno que expresa la proteína de fusión de dominio de unión de ADN GAL4 (DBD)-RORyt bajo el control de un promotor de CMV (NH2-Gal4-DBD:RORC-COOH en pCMV-BD, Stratagene N° 211342), y dos plásmidos informadores - el informador de luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor de GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) y el informador de luciferasa de Renilla bajo el control del promotor de CMV (pRL-CMV, Promega N° E2261). Para RORyt humana se usó la secuencia de codificación de longitud completa, es decir, los nucleótidos 142-1635 de RORyt humana, variante de transcripción 2, Registro NCBI: NM_001001523.1 (SEQ ID NO: 1). Se sembraron en placas células HEK293T a 8750 células por pocillo en una placa de 384 pocillos en medio de DMEM con FBS al 10%. Después de 18-22 horas de incubación, la transfección se llevó a cabo usando una solución de PEI con 42,6 ng de ADN total/pocillo (12,5 ng de pCMV-BD-ROR más 5 ng de informador pFR-Luc y 0,125 ng de informador pRL-CMV más 25 ng de ADN transportador (Clontech N° 630440) para cada pocillo). 4-6 horas después de la transfección, las células se trataron con compuestos durante la noche en el medio con una concentración final de FBS al 1,3% y DMSO al 0,1%. Después de la incubación durante la noche (de 16 a 20 horas), se retiraron los medios y las células se lisaron con 20 µl de tampón de lisis Glo (Promega) durante 10-15 minutos, seguido de 10 minutos de incubación con 20 µl de reactivo Dual Glo (Promega) a temperatura ambiente. La luminiscencia de la luciferasa de luciérnaga se midió usando un lector de placas BMG Pherastar. A cada pocillo se le añadieron 20 µl de reactivo Stop and Glo y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La luminiscencia de Renilla se midió usando un lector de placas BMG Pherastar. Para calcular el efecto de los compuestos sobre la actividad de RORyt, se normalizaron los valores de luciérnaga frente a los valores de DMSO solo y los valores del compuesto de referencia a una concentración de saturación, luego se normalizaron adicionalmente frente a las señales de Renilla. Las IC50 se generaron trazando los datos finales normalizados de Renilla frente a la concentración del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición frente al control de DMSO.

40 Ensayo de Th17 humano

El ensayo de Th17 humano prueba el efecto de los compuestos moduladores de RORyt sobre la producción de IL-17 por células T CD4 en condiciones que favorecen la diferenciación de Th17. Las células T CD4+ totales se aislaron a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes sanos usando un kit de aislamiento de células T CD4+ II, siguiendo las instrucciones del fabricante (Miltenyi Biotec). Las células se volvieron a suspender en un medio de RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino al 10%, penicilina, estreptomycin, glutamato y β-mercaptoetanol y se añadieron a placas de 96 pocillos a 1,5 x 10⁵ por 100 µl por pocillo. Se añadieron 50 µl de compuesto a concentraciones tituladas en DMSO a cada pocillo a una concentración final de DMSO al 0,2%. Las células se incubaron durante 1 hora, luego se añadieron 50 µl de medio de diferenciación de células Th17 a cada pocillo. Las concentraciones finales de anticuerpos y citoquinas (R&D Systems) en el medio de diferenciación fueron: 3x10⁶/ml de perlas anti-CD3/CD28 (preparadas usando el kit de activación/expansión de células T humanas, Miltenyi Biotec), 10 µg/ml de anti-IL4, 10 µg/ml anti-IFNγ, 10 ng/ml de IL1β, 10 ng/ml de IL23, 50 ng/ml de IL6, 3 ng/ml de TGFβ y 20 U/ml de IL2. Las células se cultivaron a 37° C y 5% de CO₂ durante 3 días. Se recogieron los sobrenadantes y se midió la IL-17 acumulada en el cultivo usando placa de citoquinas MULTI-SPOT® siguiendo las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery). La placa se leyó usando Sector Imager 6000 y la concentración de IL-17 se extrapoló a partir de la curva estándar. Las IC50 se determinaron mediante GraphPad.

	Nº de Ejemplo	Ensayo ThermoFluor®, Kd (µM)	Ensayo informador de RORyt (FL) A o B, IC ₅₀ (µM)	Ensayo informador de RORyt (FL) A o B, % de inhibición @ 6 µM	Ensayo de Th17 Humano, IC ₅₀ (µM)
5	1	0.0046	0.040	103**	ND
	2	0.0024	0.012	84***	0.085
	3	0.0035	0.036	101**	0.031
	4	0.47	0.35	87**	ND
10	5	1.3	0.26	43****	ND
	6	0.00017	0.0060	99****	0.0020
	7	0.0010	0.012	91*****	0.0070
	8	ND	0.16	66****	ND
15	9	0.0026	0.035	101	ND
	10	0.0061	0.057	104**	ND
	11	0.0010	0.039	102	ND
	12	0.012	0.16	109	0.22
20	13	0.025	0.14	95	ND
	14	0.083	0.32	83	ND
	15	0.0039	0.055	103	ND
	16	0.0013	0.016	103**	ND
25	17	0.075	0.40	74**	ND
	18	0.028	0.23	93**	ND
	19	0.050	0.36	80**	ND
	20	0.021	0.17	94**	ND
30	21	0.014	0.094	101	ND
	22	0.020	0.015	38*****	0.042
	23	0.049	0.037	41	ND
	24	0.0053	0.033	104	ND
	25	0.084	0.37	101	ND
35	26	0.024	0.054	96	ND
	27	0.00076	0.018	97****	0.013
	28	0.0025	0.033	102**	ND
	29	0.015	0.087	95	ND
40	30	0.044	0.32	96	ND
	31	0.014	0.078	101**	ND
	32	0.012	0.071	99**	ND
	33	0.0048	0.015	94****	ND
45	34	0.0035	0.037	98**	ND
	35	0.011	0.028	97	ND
	36	0.0016	0.013	101**	0.0080
	37	0.00087	0.0053	105****	ND
50	38	0.0044	0.019	97****	ND
	39	0.00042	0.0079	101****	ND
	40	0.00073	0.0032	105**	ND
	41	0.00019	0.0027	106****	ND
55	42	0.0011	0.0062	66*****	ND
	43	0.0022	0.0032	86****	ND
	44	0.0041	0.031	75*****	ND
	45	0.0077	0.011	77****	ND
60	46	0.0031	0.028	97	ND
	47	0.087	0.34	98	ND
	48	0.015	0.050	104	ND
	49	0.0058	0.014	94	ND
65	50	0.023	0.12	90	ND
	51	0.12	0.14	84	ND

(continuación)

	Nº de Ejemplo	Ensayo ThermoFluor®, Kd (µM)	Ensayo informador de RORyt (FL) A o B, IC ₅₀ (µM)	Ensayo informador de RORyt (FL) A o B, % de inhibición @ 6 µM	Ensayo de Th17 Humano, IC ₅₀ (µM)
5	52	0.55	0.64	78	ND
	53	0.0025	0.011	84*	ND
	54	0.011	0.035	83***	ND
10	55	0.020	0.066	93*	ND
	56	0.032	0.063	102*	ND
	57	0.022	0.040	98*	ND
	58	0.012	0.16	121*	ND
15	59	0.012	0.065	104*	ND
	60	0.034	0.19	86*	ND
	61	0.046	0.11	90*	ND
	62	0.019	0.089	100*	ND
20	63	0.0073	0.047	95*	ND
	64	0.035	0.21	101*	ND
	65	0.028	0.11	105*	ND
	66	0.073	0.79	70*	ND
25	67	0.053	0.17	103*	ND
	68	0.0037	0.050	103*	ND
	69	0.0072	0.039	102*	ND
	70	0.32	0.35	88*	ND
	71	0.028	0.16	90*	ND
30	72	0.0098	0.075	98*	ND
	73	0.038	0.11	80***	ND
	74	0.034	0.092	116*	ND
	75	0.0083	0.059	110*	ND
35	76	0.11	0.44	76*	ND
	77	0.020	0.077	101*	ND
	78	0.0070	0.096	94***	ND
	79	0.026	0.22	84*	ND
40	80	0.058	0.054	113*	ND
	81	0.26	1.2	27	ND
	82	0.15	0.37	44**	ND
	83	0.0026	0.12	23**	>6
45	84	2.2	2.0	35	ND
	85	0.0082	0.023	63*****	ND
	86	0.0053	0.023	68****	ND
	87	0.0038	0.018	66****	ND
50	88	0.017	0.046	67****	ND
	89	0.00020	0.016	66****	ND
	90	0.00031	0.021	67**	ND
	91	0.62	0.36	42**	ND
55	92	0.00028	0.0070	72	ND
	93	0.093	0.33	65**	ND
	94	0.25	0.49	47**	ND
	95	0.29	1.2	72	ND
60	96	0.45	1.4	75	ND
	97	0.014	0.022	53****	ND
	98	0.033	0.033	43**	ND
	99	0.0040	0.016	99*****	ND
65	100	0.0021	0.0067	100*****	0.058
	101	0.0040	0.018	65*****	ND

(continuación)

Nº de Ejemplo	Ensayo ThermoFluor®, Kd (µM)	Ensayo informador de RORyt (FL) A o B, IC ₅₀ (µM)	Ensayo informador de RORyt (FL) A o B, % de inhibición @ 6 µM	Ensayo de Th17 Humano, IC ₅₀ (µM)
102	0.0080	0.036	74****	ND
103	0.0044	ND	ND	ND
104	0.0054	ND	ND	ND
105	ND	0.053	80*****	ND
106	0.055	0.17	40*****	ND
107	0.018	0.075	85*	ND
108	0.10	0.34	99	ND
109	0.0065	0.022	97****	0.079
110	0.0033	0.0018	90*****	ND
111	0.024	0.086	99	0.069
112	0.0019	0.017	89**	ND
113	0.0083	0.044	88**	ND
114	0.11	0.66	66	ND
115	0.10	0.19	74	ND
116	5.0	3.0	30	ND
117	0.56	1.5	88	ND
118	ND	2.4	54	ND
119	0.19	0.72	96	ND
120	0.83	1.4	57	ND
121	0.30	1.7	76	ND
122	0.012	0.048	101**	ND
123	0.031	0.24	102	ND
124	0.037	0.084	105	ND
125	0.0018	0.011	99**	ND
126	0.0086	0.076	100	ND
127	0.021	0.14	98	ND
128	0.037	0.31	105	ND
129	0.045	0.13	47*****	ND
130	0.065	0.54	73**	ND
131	0.097	0.47	73*	ND
132	0.34	0.80	87*	ND
133	0.0095	0.037	72*	ND
ND: valor no determinado.* El % de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 3 µM, ** el % de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 2 µM, *** el % de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 1 µM, **** el % de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 0,67 µM, ***** el % de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 0,33 µM, ***** el % de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 0,22 µM, ***** el % de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 0,07 µM				

Aunque la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con propósitos de ilustración, se entenderá que la puesta en práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que entran dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Janssen Pharmaceutica NV

<120> IMIDAZOLES SUSTITUIDOS CON FENILO Y PIRIDINILO COMO MODULADORES DE RORIT

<130> PRD3478WOPCT1

<140> Número de solicitud

<141> Fecha de presentación actual

<160> 4

5 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 3054

<212> ADN

10 <213> Homo sapiens

<400> 1

15	agagagctag gtgcagagct tcaggctgag gcgctgctga gagggcctcg ccccgctct	60
	gccgccagct gcaccccact cctggaccac cccctgctga gaaggacagg gagccaaggc	120
	cggcagagcc aaggctcagt catgagaaca caaattgaag tgatcccttg caaaatctgt	180
20	ggggacaagt cgtctgggat ccactacggg gttatcacct gtgaggggtg caagggcttc	240
	ttccgccgga gccagcgctg taacgcggcc tactcctgca cccgtcagca gaactgcccc	300
25	atcgaccgca ccagccgaaa ccgatgccag cactgccgcc tgcagaaatg cctggcgctg	360
	ggcatgtccc gagatgctgt caagttcggc cgcattgtcca agaagcagag ggacagcctg	420
	catgcagaag tgcagaaaca gctgcagcag cggcaacagc agcaacagga accagtggtc	480
30	aagaccctc cagcaggggc ccaaggagca gataccctca cctacacctt ggggctccca	540
	gacgggcagc tgcccctggg ctctctgcct gacctgcctg aggcttctgc ctgtccccct	600
35	ggcctcctga aagcctcagg ctctggggcc tcatattcca acaacttggc caaggcaggg	660
	ctcaatgggg cctcatgcca ccttgaatac agccctgagc ggggcaaggc tgagggcaga	720
40	gagagcttct atagcacagg cagccagctg acccctgacc gatgtggact tcgttttgag	780
	gaacacaggc atcctgggct tggggaactg ggacagggcc cagacagcta cggcagcccc	840
	agtttccgca gcacaccgga ggcaccctat gcctccctga cagagataga gcacctggtg	900
45	cagagcgtct gcaagtccta caggagagaca tgccagctgc ggctggagga cctgctgcgg	960
	cagcgtcca acatcttctc ccgggaggaa gtgactggct accagaggaa gtccatgtgg	1020
50	gagatgtggg aacggtgtgc ccaccacctc accgaggcca ttcagtacgt ggtggagttc	1080
	gccaagaggc tctcaggctt tatggagctc tgccagaatg accagattgt gcttctcaaa	1140
55	gcaggagcaa tggaagtggg gctggttagg atgtgccggg cctacaatgc tgacaaccgc	1200
	acggtctttt ttgaaggcaa atacggtggc atggagctgt tccgagcctt gggctgcagc	1260
60	gagctcatca gctccatctt tgacttctcc cactccctaa gtgccttgca cttttccgag	1320

65

	gatgagattg ccctctacac agcccttggt ctcacatcaatg cccatcggcc agggctccaa	1380
	gagaaaagga aagtagaaca gctgcagtac aatctggagc tggcctttca tcatcatctc	1440
5	tgcaagactc atcgccaaag catcctggca aagctgccac ccaaggggaa gcttcggagc	1500
	ctgtgtagcc agcatgtgga aaggctgcag atcttccagc acctccaccc catcgtggtc	1560
10	caagccgctt tccctccact ctacaaggag ctcttcagca ctgaaaccga gtcacctgtg	1620
	gggctgtcca agtgacctgg aagagggact ccttgcctct ccctatggcc tgctggccca	1680
	cctccctgga ccccgttcca ccctcacct tttcctttcc catgaaccct ggagggtggg	1740
15	ccccaccagc tctttggaag tgagcagatg ctgcggctgg ctttctgtca gcaggccggc	1800
	ctggcagtg gacaatcgcc agagggtggg gctggcagaa caccatctcc agcctcagct	1860
20	ttgacctgtc tcattttcca tattccttca caccagctt ctggaaggca tgggggtggct	1920
	gggatttaag gacttctggg ggaccaagac atcctcaaga aaacaggggc atccagggt	1980
25	ccctggatga atagaatgca attcattcag aagctcagaa gctaagaata agcctttgaa	2040
	atacctcatt gcattttcct ttgggcttcg gcttggggag atggatcaag ctgagagact	2100
	ggcagtgaga gcccagaagg acctgtataa aatgaatctg gagctttaca ttttctgcct	2160
30	ctgccttcct ccagctcag caaggaagta tttgggcacc ctacccttta cctgggggtct	2220
	aacaaaaaat ggatgggatg aggatgagag gctggagata attgttttat gggatttggg	2280
35	tgtgggacta gggatcaatg aaggccaaga gcatctcaga catagagtta aaactcaaac	2340
	ctcttatgtg cacttttaaag atagacttta ggggctggca caaatctgat cagagacaca	2400
40	tatccataca caggtgaaac acatacagac tcaacagcaa tcatgcagtt ccagagacac	2460
	atgaacctga cacaatctct cttatccttg aggccacagc ttggaggagc ctgaggcct	2520
	caggggaaag tcccaatcct gagggaccct cccaaacatt tccatggtgc tccagtccac	2580
45	tgatcttggg tctggggtga tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag	2640
	aagaccaag agaagcagaa gtcgctcgca ctggtcagtc ggaaggcaag atcagatcct	2700
50	ggaggacttt cctggcctgc ccgccagccc tgctcttggt gtggagaagg aagcagatgt	2760
	gatcacatca ccccgtcatt gggcacgct gactccagca tggaggacac caggagagcag	2820
55	ggcctgggcc tgtttcccca gctgtgatct tgcccagaac ctctcttggc ttcataaaca	2880
	gctgtgaacc ctcccctgag ggattaacag caatgatggg cagtcgtgga gttggggggg	2940
	ttgggggtgg gattgtgtcc tctaagggga cgggttcac ttagtaaaaca taaaccccaa	3000
60	cttgtgccat tctttataaa atgattttta aggcacaaaa aaaaaaaaaa aaaa	3054
	<210> 2	
	<211> 786	
65	<212> ADN	

<213> Homo sapiens

<400> 2

5	agcacaccgg aggcacccta tgcctccctg acagagatag agcacctggt gcagagcgtc	60
	tgcaagtcct acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgctcc	120
10	aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg	180
	gaacggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtacg tgggtggagtt cgccaagagg	240
	ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctcaa agcaggagca	300
15	atggaagtgg tgctggttag gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacggtcttt	360
	tttgaaggca aatacgggtg catggagctg ttccgagcct tgggctgcag cgagctcatc	420
20	agctccatct ttgacttctc ccactcccta agtgccttgc acttttccga ggatgagatt	480
	gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggtctcca agagaaaagg	540
25	aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggcctttc atcatcatct ctgcaagact	600
	catcgccaaa gcatcctggc aaagctgcc cccaagggga agcttcggag cctgtgtagc	660
	cagcatgtgg aaaggctgca gatcttccag cacctccacc ccatcgtggt ccaagccgct	720
30	ttccctccac tctacaagga gctcttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc	780
	aagtga	786

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sitio de escisión de proteasa TurboTEV

<400> 3

45		Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
	1	5

<210> 4

<211> 283

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Constructo usado en el ensayo ThermoFluor

<400> 4

50	Met Ala His His His His His His Ala Gly Gly Ala Glu Asn Leu Tyr
	1 5 10 15
60	Phe Gln Gly Ala Met Asp Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu
	20 25 30

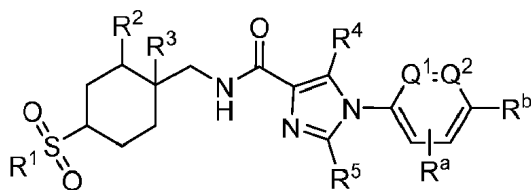
65

ES 2 929 140 T3

	Thr	Glu	Ile	Glu	His	Leu	Val	Gln	Ser	Val	Cys	Lys	Ser	Tyr	Arg	Glu	
			35					40					45				
5	Thr	Cys	Gln	Leu	Arg	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Arg	Gln	Arg	Ser	Asn	Ile	
		50					55					60					
10	Phe	Ser	Arg	Glu	Glu	Val	Thr	Gly	Tyr	Gln	Arg	Lys	Ser	Met	Trp	Glu	
	65					70					75					80	
15	Met	Trp	Glu	Arg	Cys	Ala	His	His	Leu	Thr	Glu	Ala	Ile	Gln	Tyr	Val	
					85					90					95		
20	Val	Glu	Phe	Ala	Lys	Arg	Leu	Ser	Gly	Phe	Met	Glu	Leu	Cys	Gln	Asn	
				100					105					110			
25	Asp	Gln	Ile	Val	Leu	Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Met	Glu	Val	Val	Leu	Val	
			115					120					125				
30	Arg	Met	Cys	Arg	Ala	Tyr	Asn	Ala	Asp	Asn	Arg	Thr	Val	Phe	Phe	Glu	
		130					135					140					
35	Gly	Lys	Tyr	Gly	Gly	Met	Glu	Leu	Phe	Arg	Ala	Leu	Gly	Cys	Ser	Glu	
	145					150					155					160	
40	Leu	Ile	Ser	Ser	Ile	Phe	Asp	Phe	Ser	His	Ser	Leu	Ser	Ala	Leu	His	
					165					170					175		
45	Phe	Ser	Glu	Asp	Glu	Ile	Ala	Leu	Tyr	Thr	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Asn	
				180					185					190			
50	Ala	His	Arg	Pro	Gly	Leu	Gln	Glu	Lys	Arg	Lys	Val	Glu	Gln	Leu	Gln	
			195					200					205				
55	Tyr	Asn	Leu	Glu	Leu	Ala	Phe	His	His	His	Leu	Cys	Lys	Thr	His	Arg	
		210					215					220					
60	Gln	Ser	Ile	Leu	Ala	Lys	Leu	Pro	Pro	Lys	Gly	Lys	Leu	Arg	Ser	Leu	
	225					230					235					240	
65	Cys	Ser	Gln	His	Val	Glu	Arg	Leu	Gln	Ile	Phe	Gln	His	Leu	His	Pro	
					245					250					255		
70	Ile	Val	Val	Gln	Ala	Ala	Phe	Pro	Pro	Leu	Tyr	Lys	Glu	Leu	Phe	Ser	
				260					265					270			
75	Thr	Glu	Thr	Glu	Ser	Pro	Val	Gly	Leu	Ser	Lys						
			275					280									

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en donde

R¹ es -alquilo C₍₁₋₄₎, -NH₂, -NHalquilo C₍₁₋₄₎, -N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, -NHC(O)NH₂, NHC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, -NHC(O)H, o -NHC(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎;
 R² es H, -OH o -NH₂;
 R³ es -H, -OH, -CN, -NH₂, -CONH₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂CN, -NHalquilo C₍₁₋₄₎, o -CONHalquilo C₍₁₋₄₎;
 R⁴ es -H, -Cl, -alquilo C₍₁₋₄₎, -F, -CN, -C(O)NH₂, o



; en donde dicho -alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

R⁵ es -alquilo C₍₁₋₄₎, en donde dicho -alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con -CN, -OH, -OCH₃, -OCF₃, o hasta seis átomos de flúor;

Q¹ es N o CR^c;

Q² es N o CH; siempre que Q² no sea N si Q¹ es N;

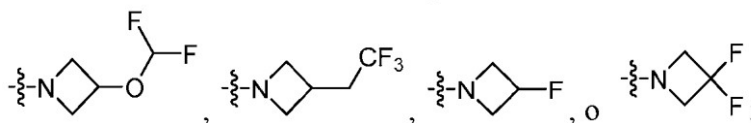
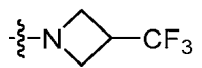
R^a es -F, -Cl, -OCD₃, -CN, -Oalquilo C₍₁₋₃₎ o -alquilo C₍₁₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₁₋₃₎ y dicho Oalquilo C₍₁₋₃₎ están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor;

R^b es -NA¹A², -alquilo C₍₃₋₆₎ o -Oalquilo C₍₁₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₃₋₆₎ está opcionalmente sustituido con -OH u oxo, y el -alquilo C₍₃₋₆₎ puede estar adicionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor, y dicho -Oalquilo C₍₁₋₃₎ está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor;

R^c es -H, -OCH₃, -F, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -Cl;

A¹ es -alquilo C₍₂₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₂₋₃₎ está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

A² es H, o A¹ y A² se toman junto con su nitrógeno unido para formar



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde

R¹ es -alquilo C₍₁₋₃₎, -NH₂, -NHalquilo C₍₁₋₂₎, -N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, -NHC(O)NH₂, NHC(O)alquilo C₍₁₋₂₎, -NHC(O)H, o -NHC(O)NHCH₃;

R³ es -H, -OH, -CN, -NH₂, -CONH₂, -CO₂H, -CO₂CH₂CH₃, o -CH₂OH;

R⁴ es -H, -Cl, -alquilo C₍₁₋₄₎, -F, -CN, -C(O)NH₂,



, o -CF₃;

R⁵ es -alquilo C₍₁₋₄₎, en donde dicho -alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con -CN, -OH o -OCH₃;

A² es H;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en donde

R¹ es -alquilo C₍₁₋₃₎, -NH₂, -NHalquilo C₍₁₋₂₎ o -N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂;

R² es -H o -OH;

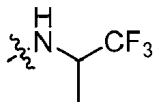
R³ es -H, -OH, -CN o -NH₂;

R⁵ es -alquilo C₍₁₋₄₎;

5 R^a es -F, -OCD₃, -Oalquilo C₍₁₋₃₎, o -alquilo C₍₁₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₁₋₃₎ y dicho Oalquilo C₍₁₋₃₎ están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor;

R^b es

10



15

, -alquilo C₍₃₋₆₎, o -Oalquilo C₍₁₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₃₋₆₎ está opcionalmente sustituido con -OH u oxo, y el -alquilo C₍₃₋₆₎ puede estar adicionalmente sustituido con hasta seis flúor átomos, y dicho -Oalquilo C₍₁₋₃₎ está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor;

R^c es -H, -OCH₃, -F o -CH₃;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

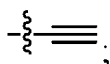
20

4. El compuesto de la reivindicación 3 en donde

R¹ es -alquilo C₍₁₋₂₎, -NH₂, -NHalquilo C₍₁₋₂₎ o -N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂;

R⁴ es -H, -Cl, -alquilo C₍₁₋₄₎, -F, -CN, -C(O)NH₂, o

25

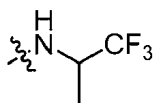


R^a es -F, -OCH₃, -OCD₃, -OCHF₂, -OCF₃, o -alquilo C₍₁₋₃₎, en donde dicho -alquilo C₍₁₋₃₎ está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor átomos;

30

R^b es

35



, o -alquilo C₍₃₋₆₎, en donde dicho -alquilo C₍₃₋₆₎ está opcionalmente sustituido con -OH u oxo, y el -alquilo C₍₃₋₆₎ puede estar adicionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

R^c es -H, -OCH₃ o -F;

40

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en donde

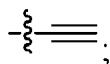
45

R¹ es -CH₃, -NH₂, -NHCH₃ o -N(CH₃)₂;

R³ es -H, -OH o -CN;

R⁴ es -H, -Cl, -CH₃, -F, -CN, -C(O)NH₂, o

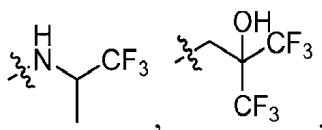
50



R^a es -F, -OCH₃, -OCD₃, -OCHF₂, -OCF₃ o -alquilo C₍₁₋₂₎;

R^b es

55



60

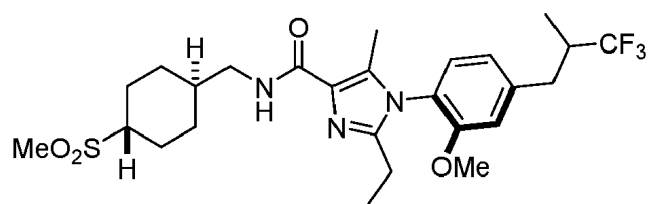
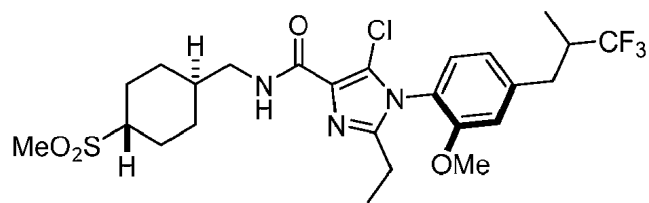
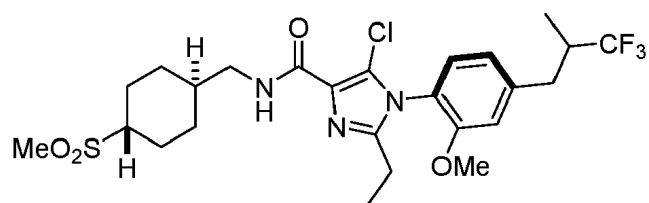
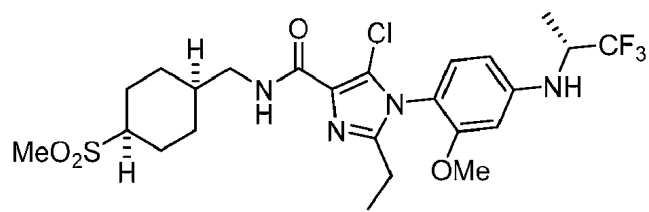
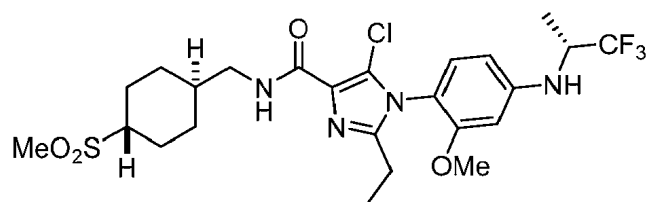
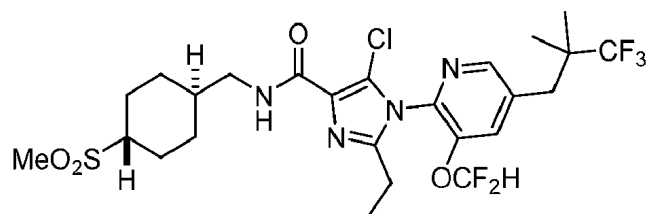
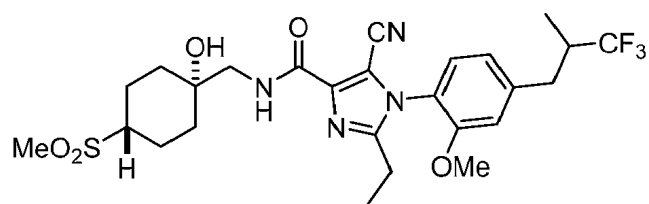
o -alquilo C₍₃₋₆₎, en donde dicho -alquilo C₍₃₋₆₎ está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

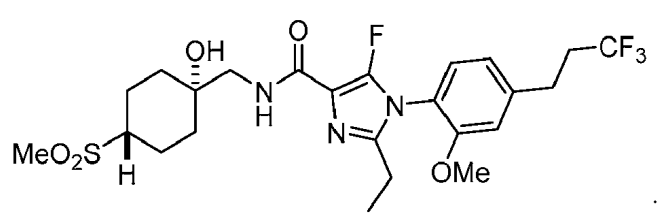
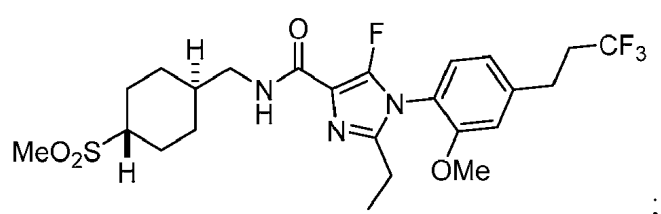
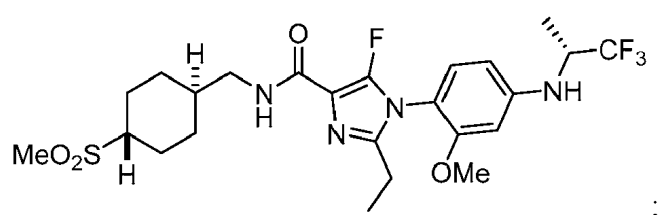
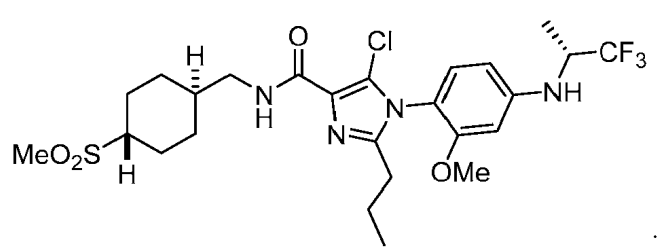
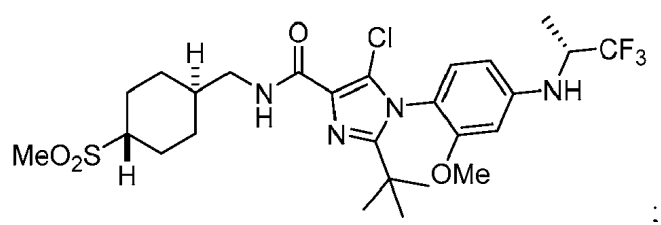
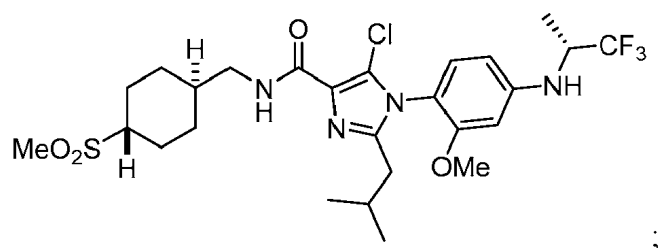
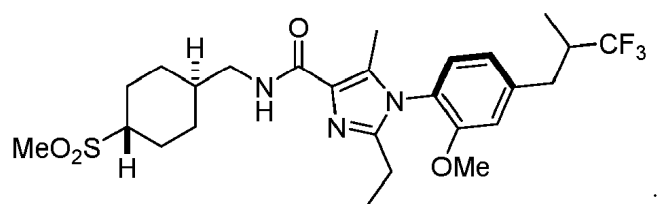
R^c es -H o -F;

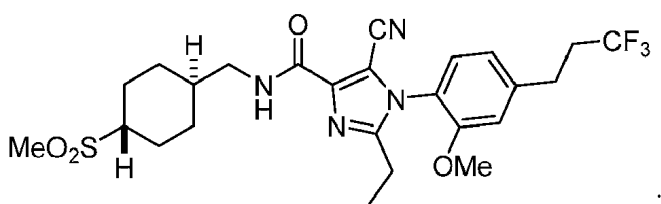
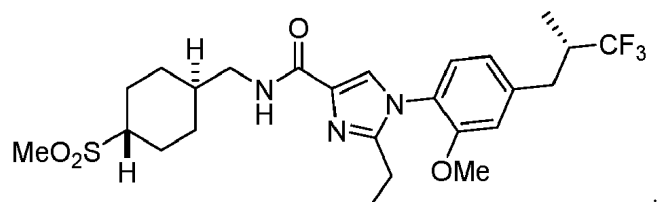
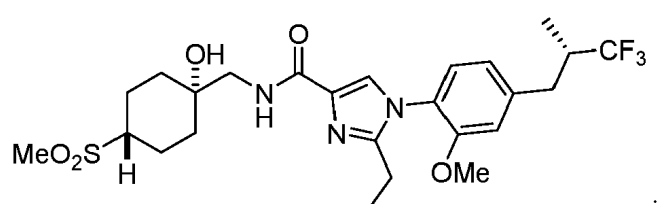
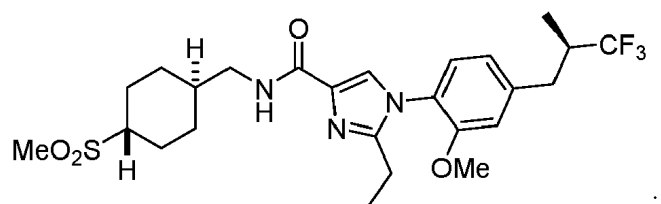
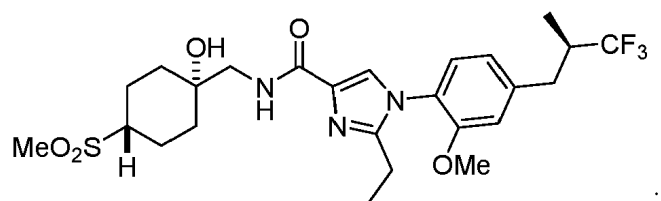
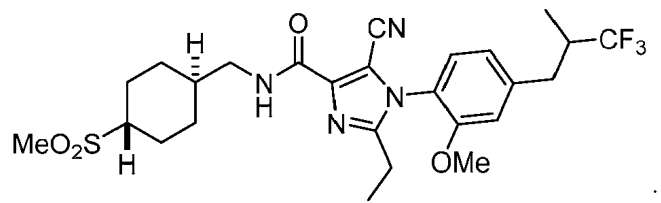
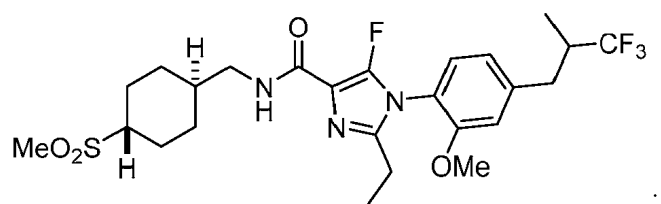
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5 seleccionado del grupo que consiste de:

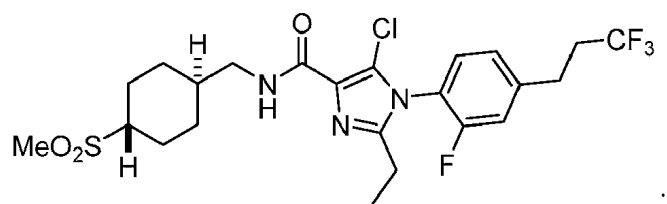
65





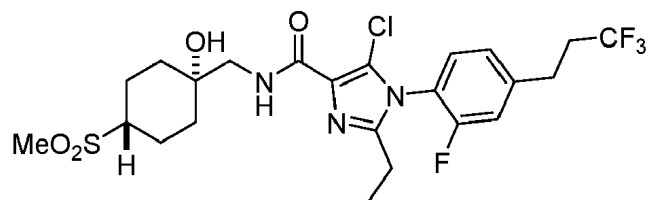


5



;

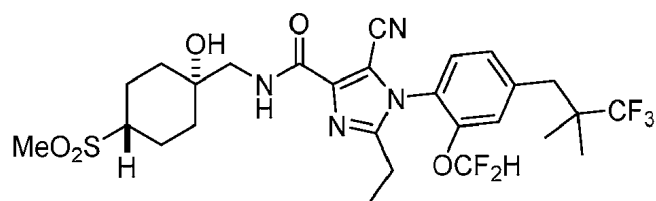
10



;

15

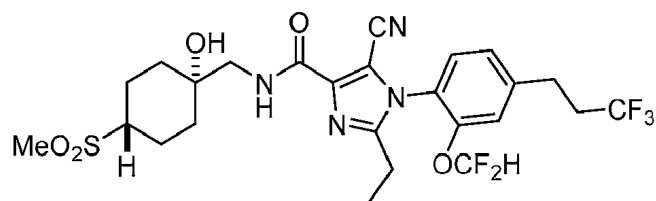
20



;

25

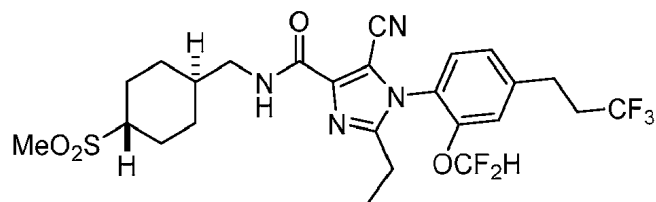
30



;

35

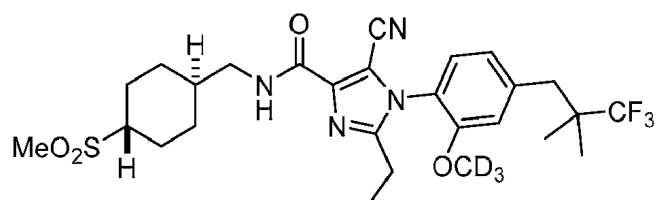
40



;

45

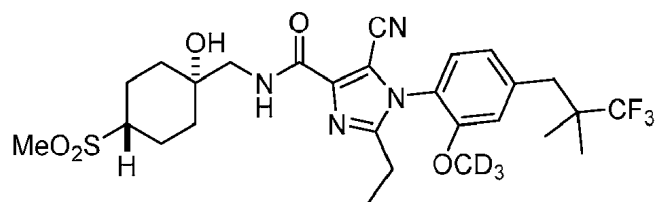
50



;

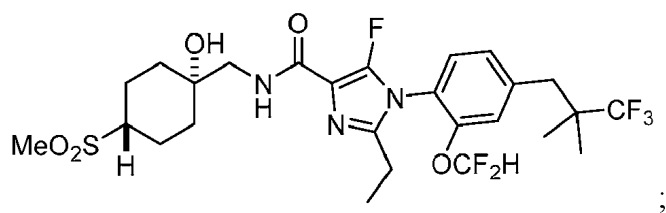
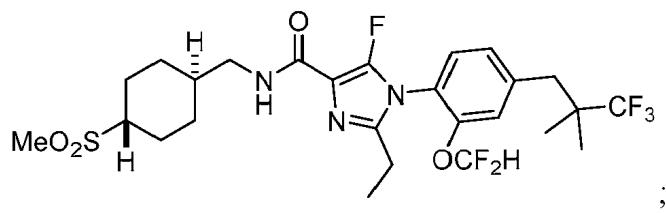
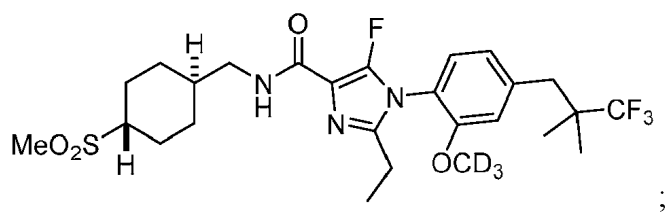
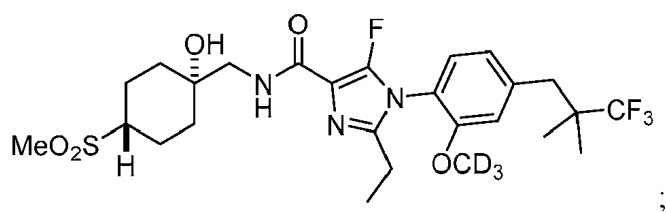
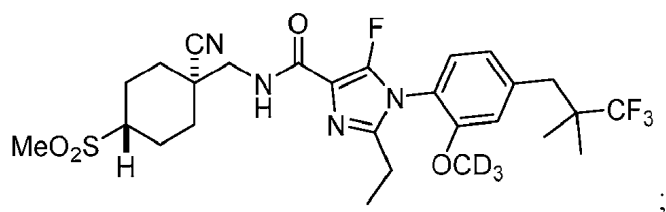
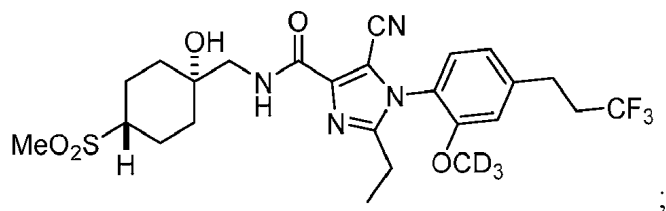
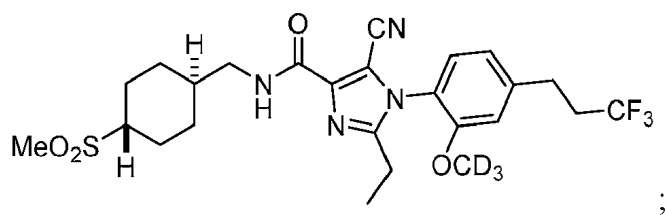
55

60

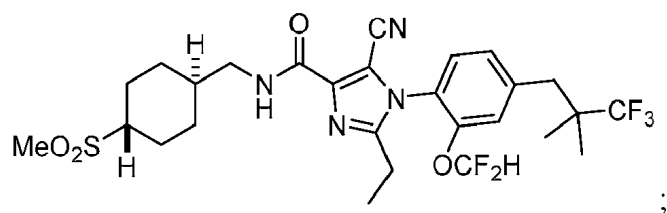


;

65

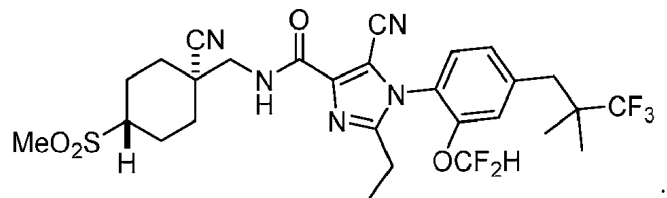


5



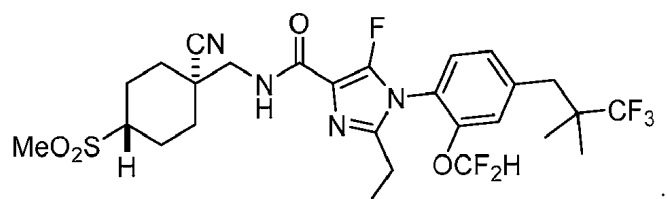
;

10



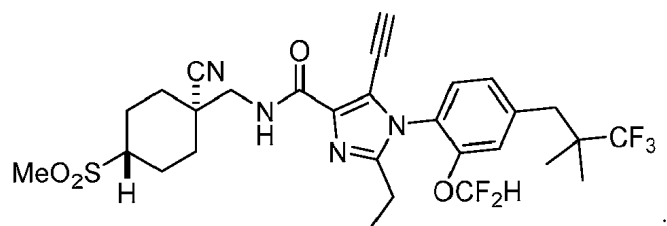
;

15



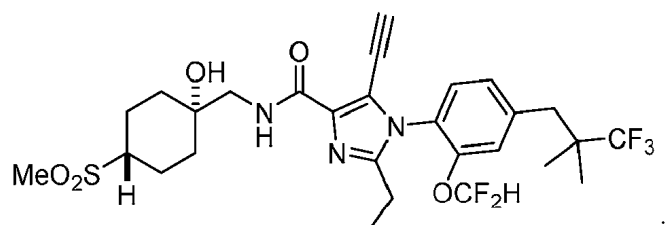
;

20



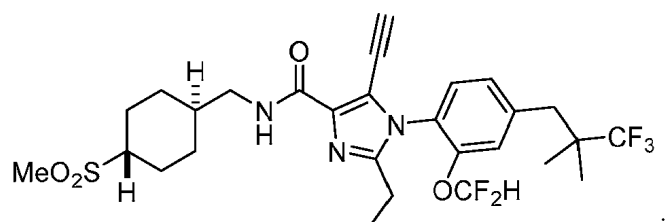
;

35



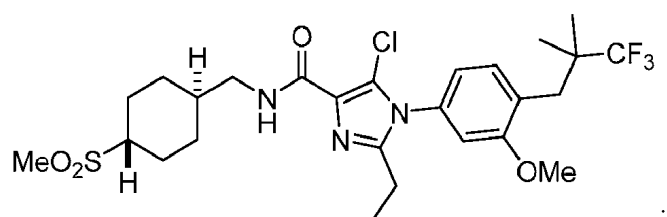
;

40



;

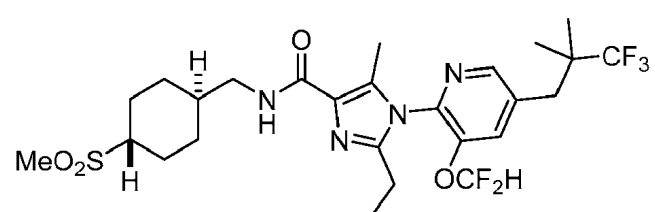
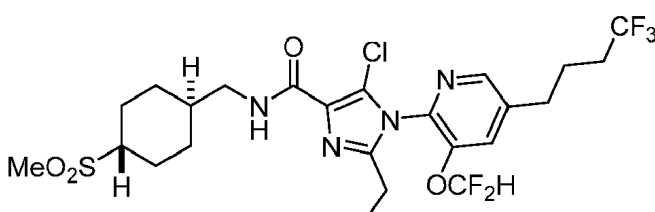
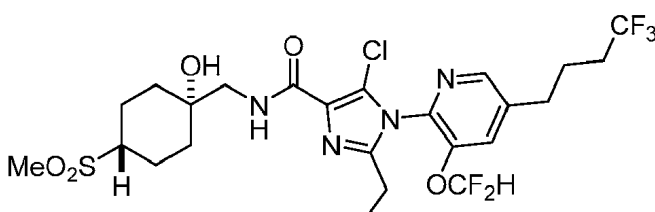
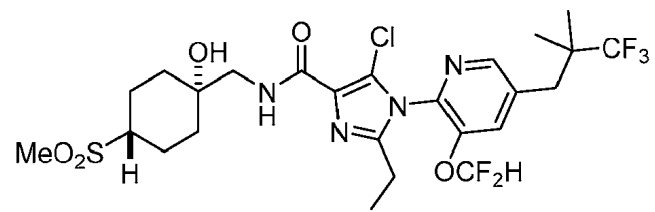
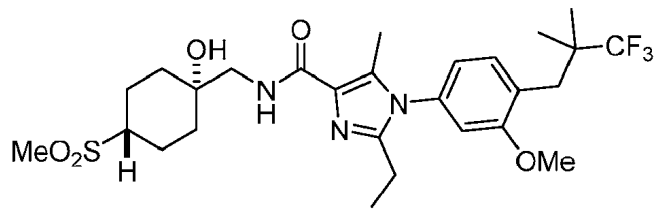
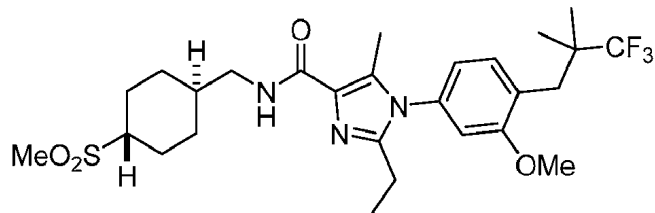
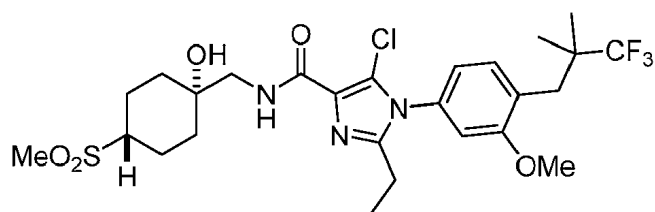
55



;

60

65



10

15

20

25

30

35

40

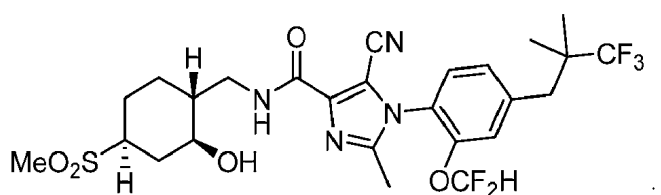
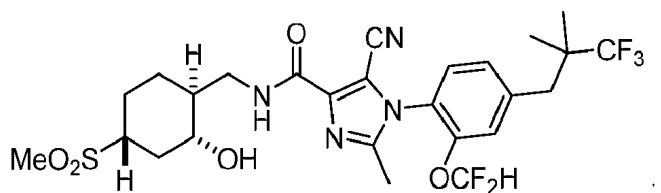
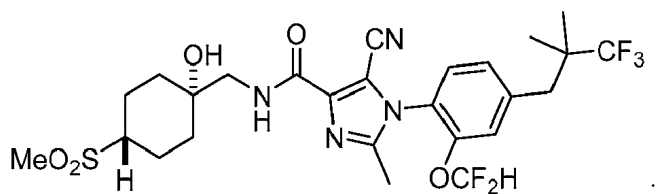
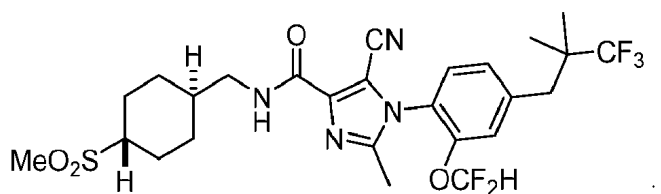
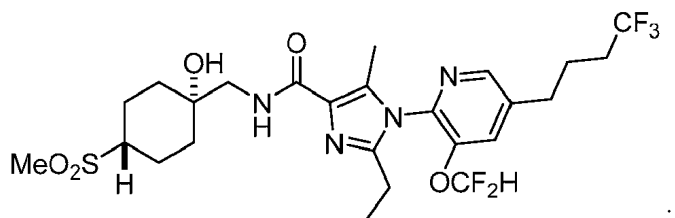
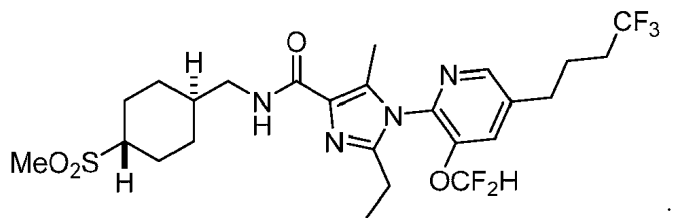
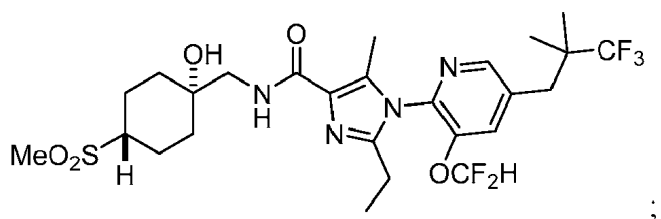
45

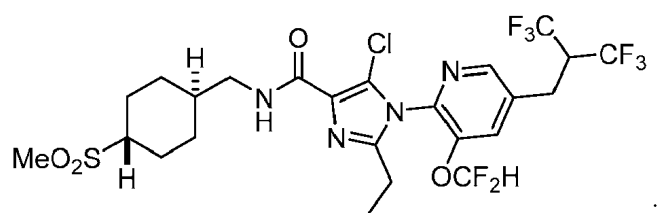
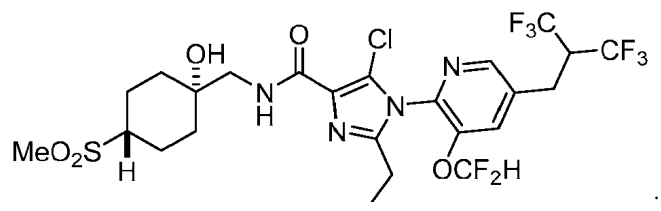
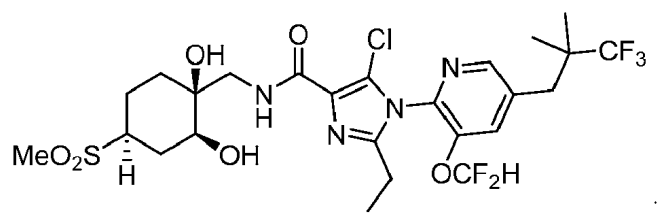
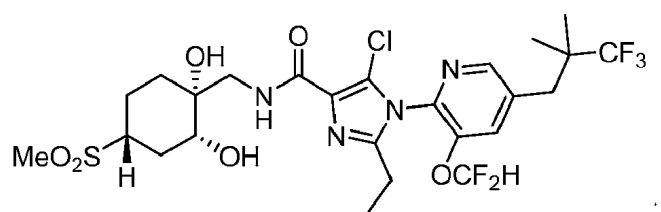
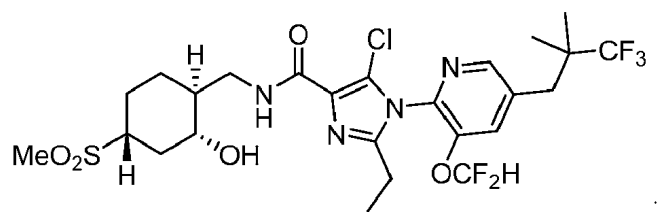
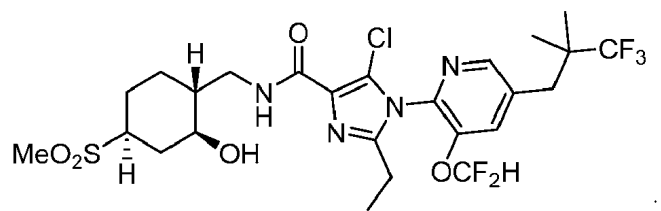
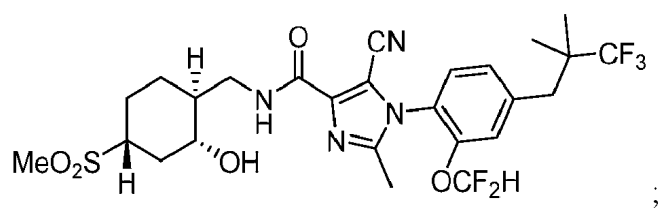
50

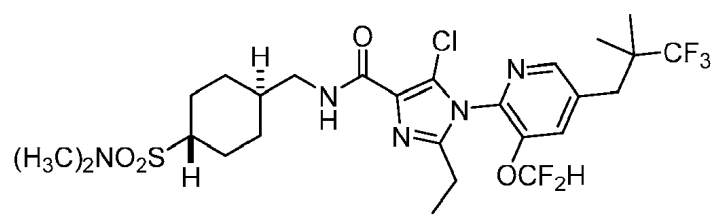
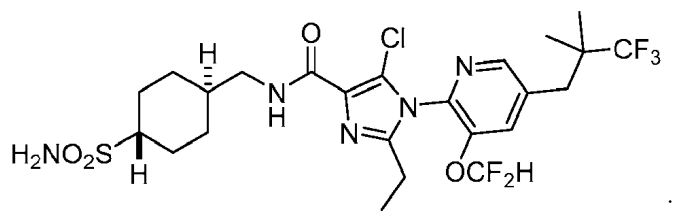
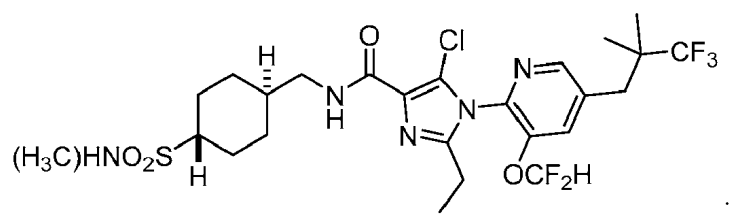
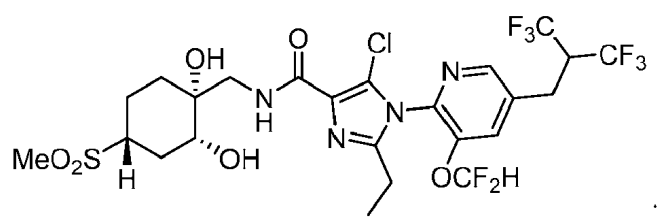
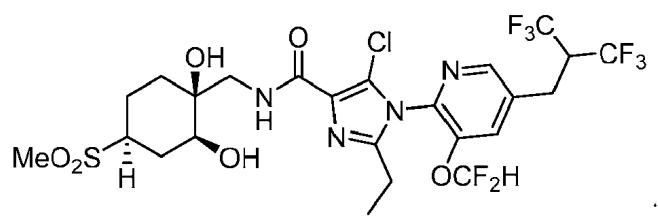
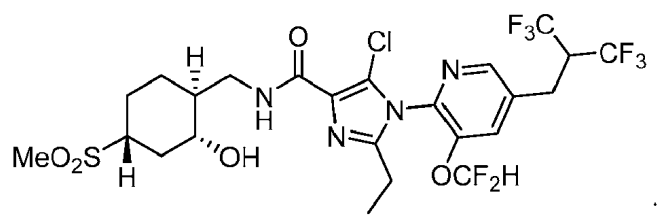
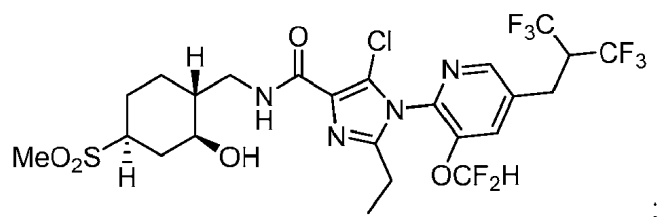
55

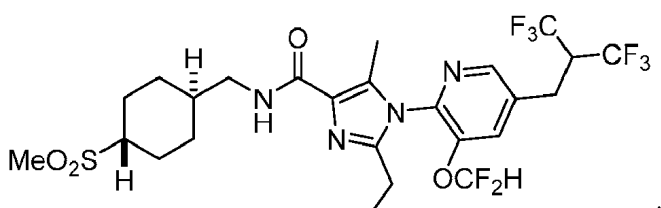
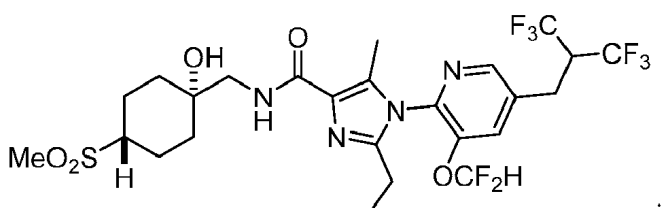
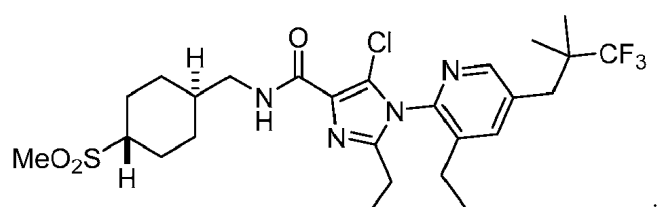
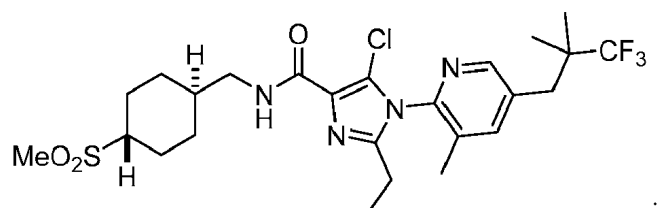
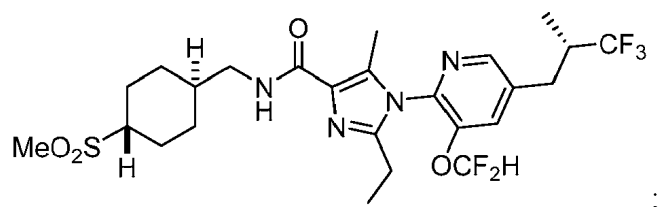
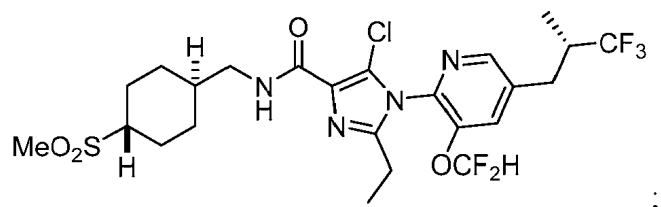
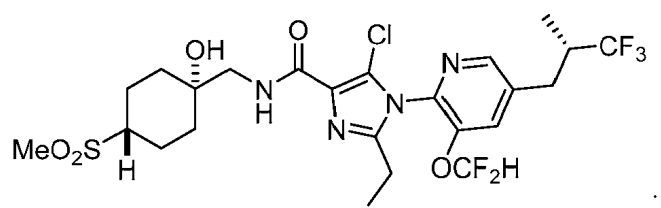
60

65

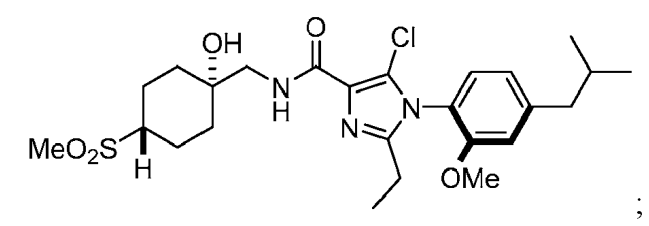
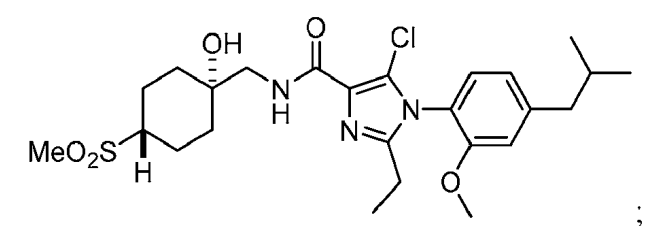
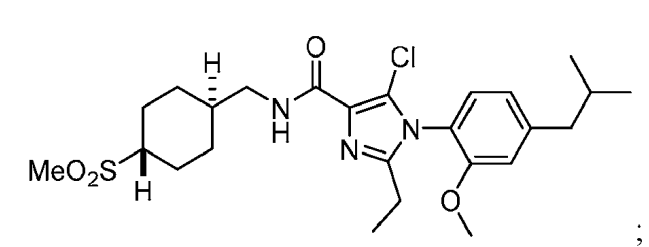
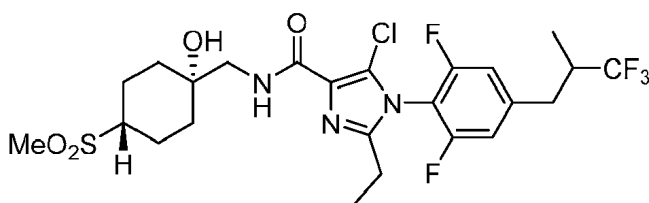
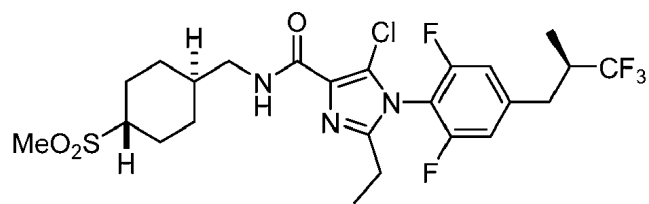
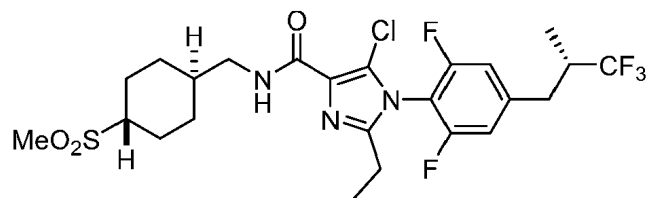
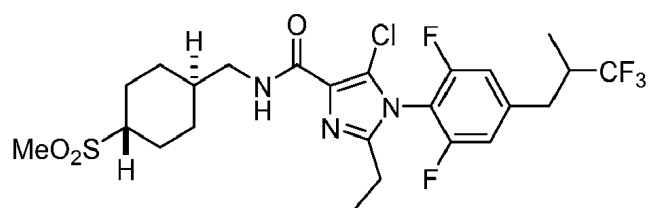


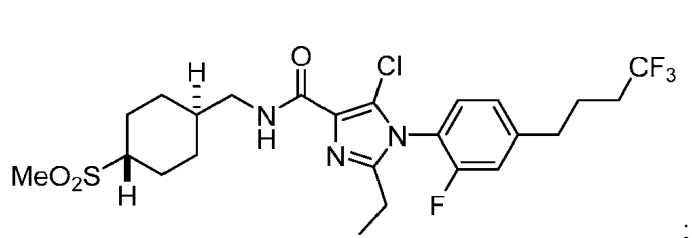
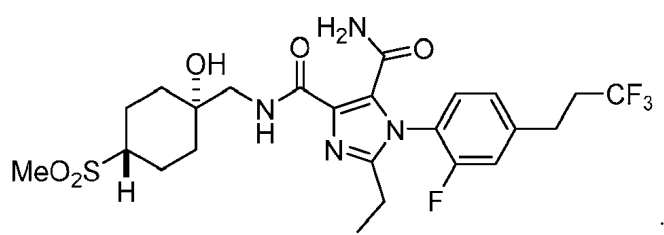
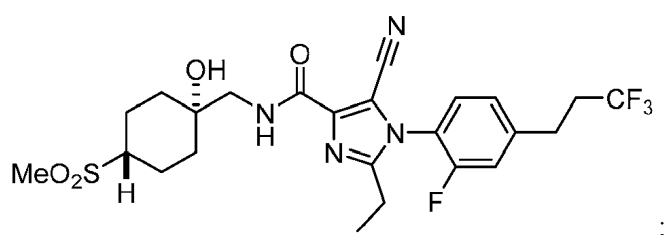
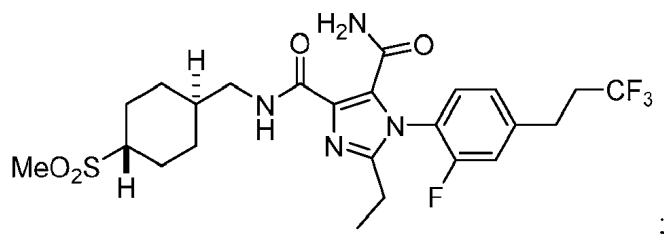
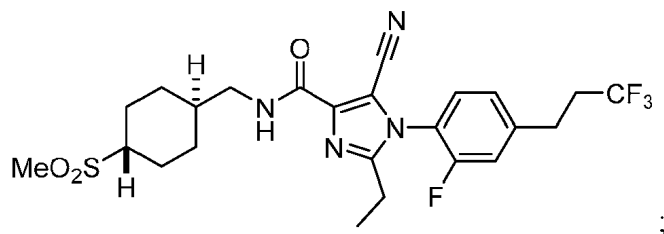
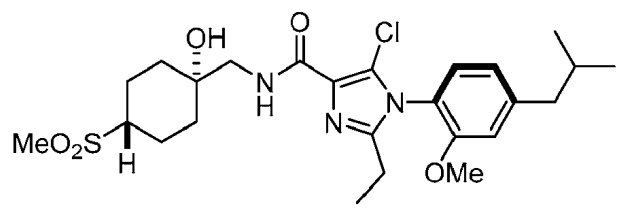


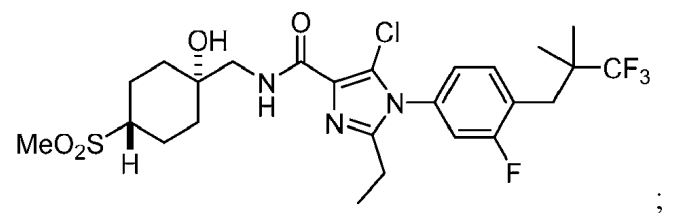
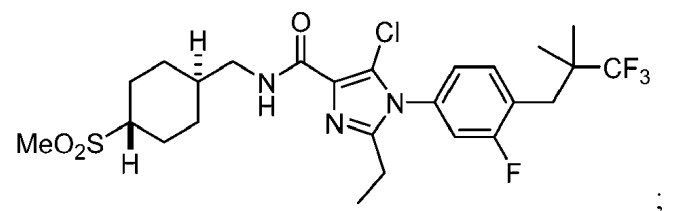
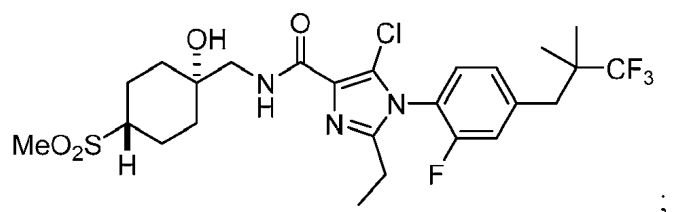
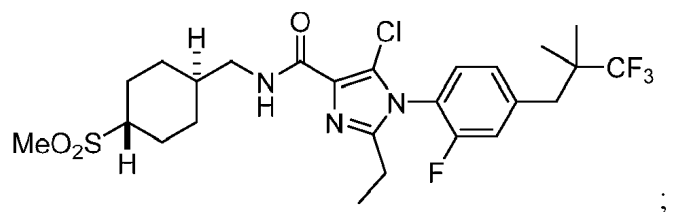
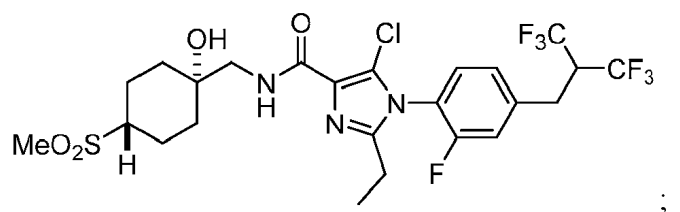
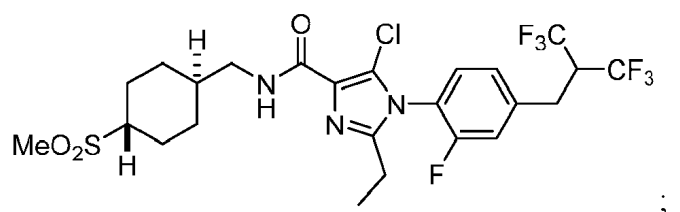
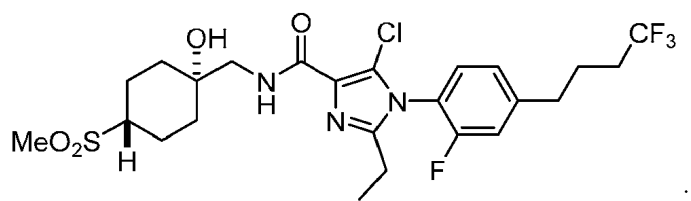


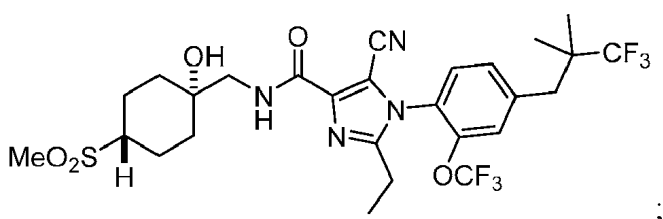
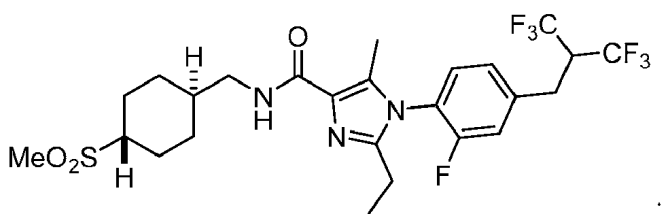
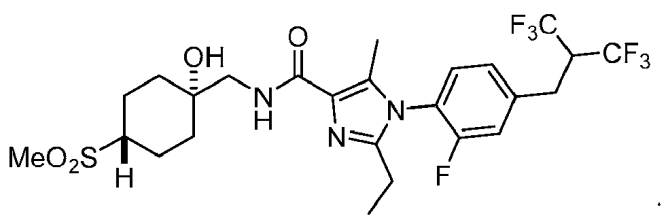
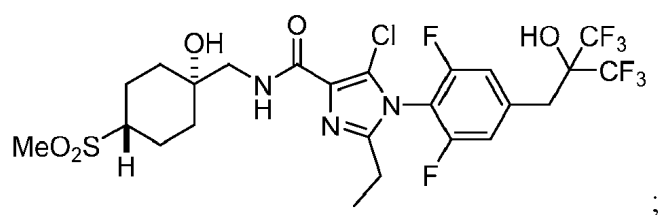
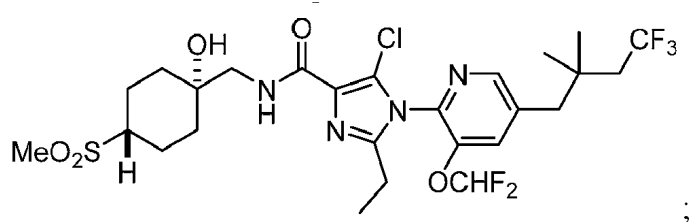
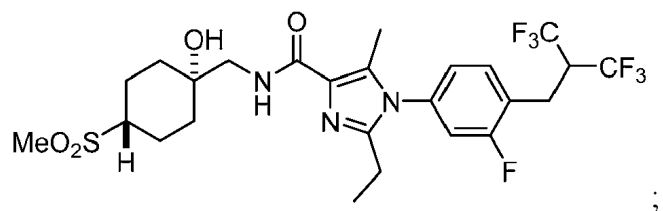
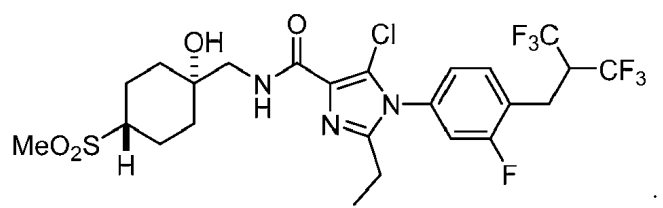


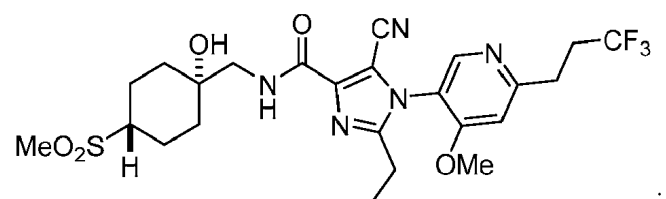
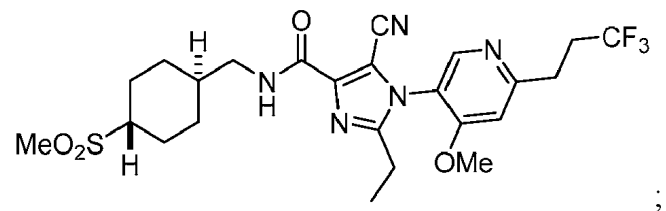
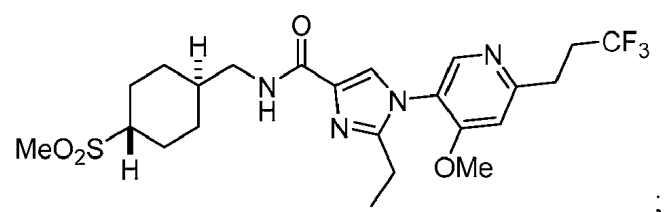
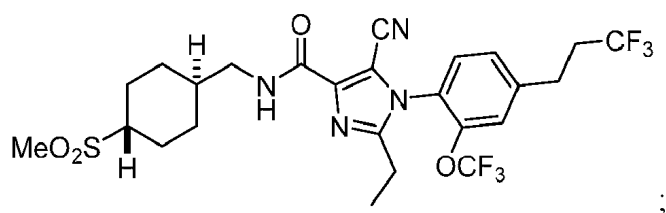
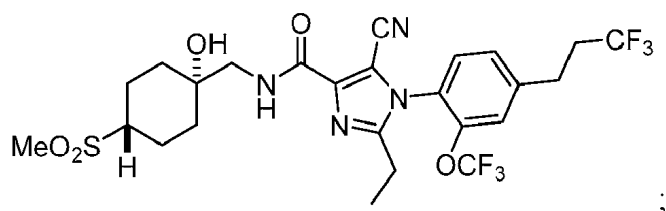
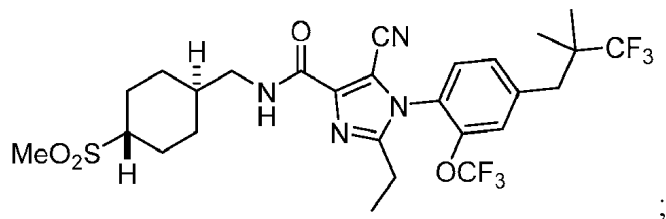
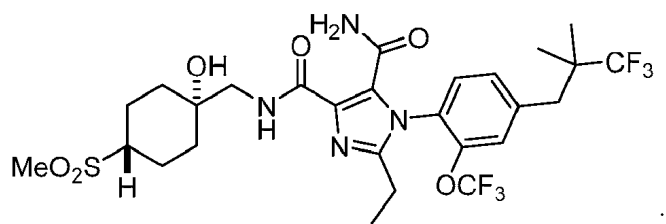


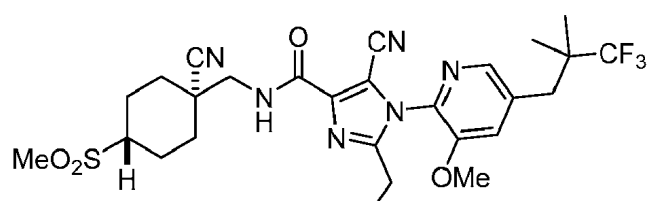
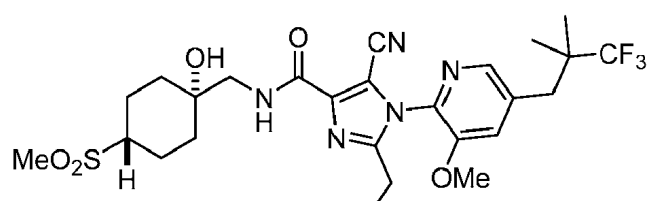
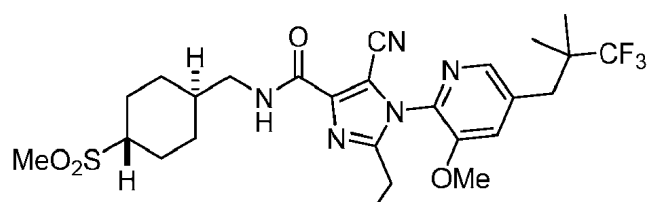
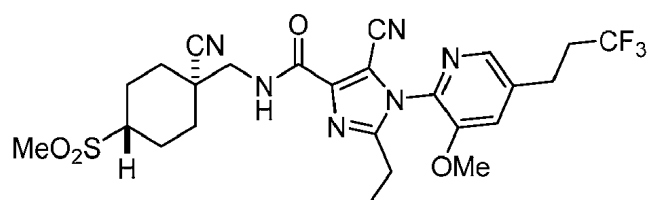
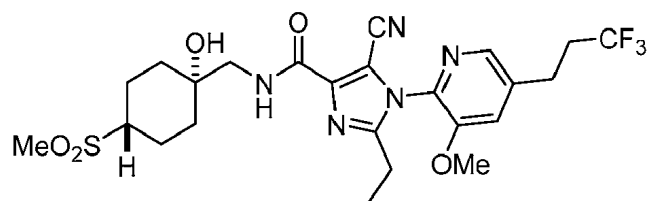
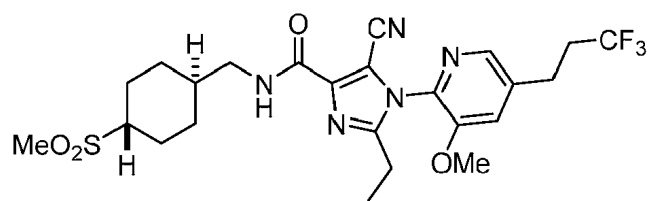


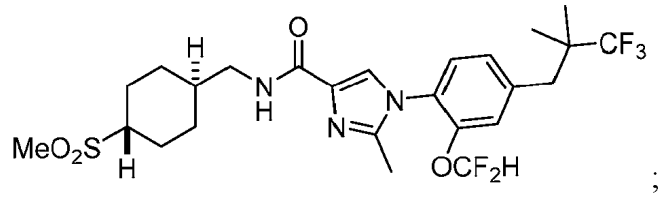
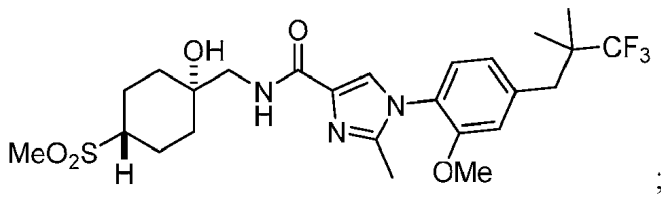
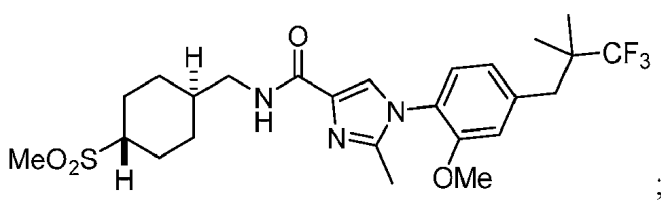
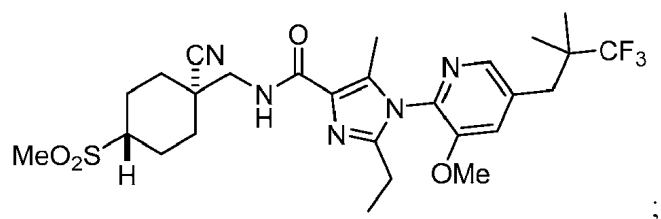
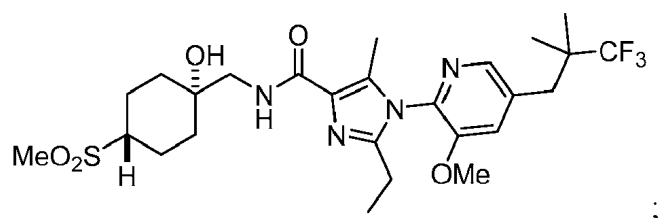
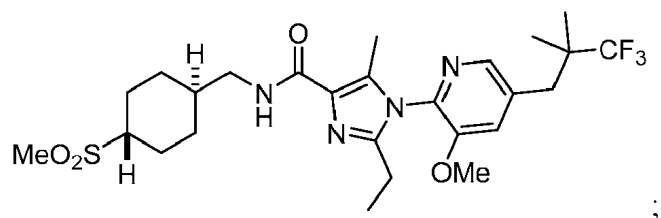
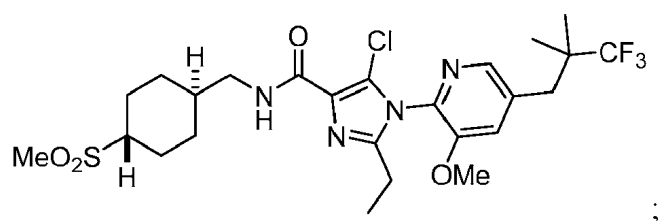


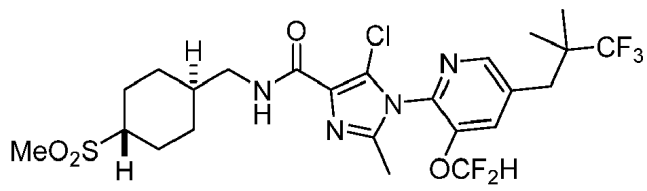
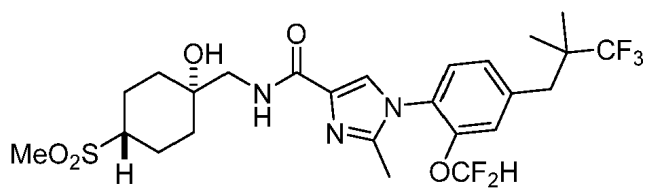












y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 8. Una composición farmacéutica elaborada mezclando un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatorios mediados por ROR γ t que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto.

35 11. El compuesto para el uso de la reivindicación 10, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: enfermedades inflamatorias intestinales, artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a los esteroides, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico.

40 12. El compuesto para el uso de la reivindicación 10, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: depresión y síndrome metabólico.

13. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad es psoriasis.

14. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad es artritis reumatoide.

45 15. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa.

50 16. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es enfermedad de Crohn.

17. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad es esclerosis múltiple.

18. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad es asma neutrofílica.

55 19. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad es asma resistente a esteroides.

20. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad es artritis psoriásica.

60 21. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad es espondilitis anquilosante.

22. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad es lupus eritematoso sistémico.

65 23. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad es un trastorno pulmonar obstructivo crónico.

24. El compuesto para el uso de la reivindicación 12, en donde la enfermedad es depresión.

25. El compuesto para el uso de la reivindicación 12, en donde la enfermedad es síndrome metabólico.

5 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición o medicamento del mismo, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: artritis reumatoide y psoriasis, en donde dicho compuesto o composición o medicamento del mismo está en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios o agentes inmunosupresores.

10 27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición o medicamento del mismo, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: artritis psoriásica y psoriasis, en donde dicho compuesto o composición o medicamento del mismo está en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios o agentes inmunosupresores.

15 28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para inhibir la producción de interleucina-17, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de dicho compuesto.

20

25