

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 444**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2013** **PCT/JP2013/080706**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014** **WO14077285**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2013** **E 13854714 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018** **EP 2944633**

54 Título: **Derivado de piridina**

30 Prioridad:

**14.11.2012 JP 2012250661**

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

**06.04.2018**

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)**  
**2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku**  
**Tokyo 100-8585, JP**

72 Inventor/es:

**MARUYAMA, AKINOBU;**  
**KAMADA, HIROFUMI;**  
**FUJINUMA, MIKA;**  
**TAKEUCHI, SUSUMU;**  
**SAITOH, HIROSHI y**  
**TAKAHASHI, YOSHIMASA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 662 444 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**

Derivado de piridina

**[Campo técnico]**

- 5 La presente invención se refiere a un derivado de piridina útil como agente farmacéutico. Más particularmente, se refiere a un derivado de piridina que tiene actividad inhibidora contra URAT1 y útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada a URAT1, tal como gota, hiperuricemia, hipertensión, nefropatía tal como nefritis intersticial, diabetes, arteriosclerosis o síndrome de Lesch-Nyhan, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

**[Antecedentes de la técnica]**

- 10 El ácido úrico es el producto final del metabolismo de purina en el hígado. La ruta principal de excreción del ácido úrico es el riñón. Aproximadamente dos tercios del ácido úrico se excreta en la orina y el resto se excreta en las heces. Aunque el ácido úrico en sangre se mantiene en niveles apropiados en individuos sanos, se induce hiperuricemia cuando se produce una producción excesiva de ácido úrico o una excreción disminuida de ácido úrico.

- 15 La hiperuricemia, en que los niveles de ácido úrico en sangre llegan a estar elevados, es un factor que causa gota y cálculos renales y, además se dice que contribuye a nefropatía y arteriosclerosis. Además, recientemente ha habido una cantidad creciente de informes de que cuanto mayor sea el nivel de ácido úrico en sangre, mayores serán las tasas de incidencia de enfermedades relacionadas con el estilo de vida tales como síndrome metabólico e hipertensión, insuficiencia renal crónica y similares, y la hiperuricemia se está reconociendo como un factor de riesgo para estas enfermedades. Por tanto, se espera que una mejora en la hiperuricemia dé lugar a mejoras en diversas enfermedades (documento que no es patente 1).

- 20 Recientemente, se ha identificado el gen (SLC22A12) que codifica un transportador de urato renal humano. El transportador (transportador de urato 1, URAT1) codificado por este gen es una molécula del tipo de 12 dominios transmembrana que pertenece a la familia de OAT. Su ARNm se expresa específicamente en el riñón y, además, su localización en el lado apical del túbulo proximal se ha observado en secciones tisulares de riñón humano. La captación mediada por URAT1 de ácido úrico se ha demostrado por experimentos usando el sistema de expresión de ovocitos de *Xenopus*. Además, Se ha informado de que el probenecid o benzbromarona, que inhibe URAT1, es un agente útil para la prevención o el tratamiento de hiperuricemia, gota y similares (documento que no es patente 2).

[Documentos de la técnica relacionada]

[Documentos de patente]

- 30 El documento US 2010/056542 A1 y el documento WO 2011/159839 A2 describen compuestos útiles en la modulación de los niveles de ácido úrico en sangre, formulaciones que los contienen y métodos para producirlos. Se dice que los compuestos se usan en el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con niveles aberrantes de ácido úrico.

[Documentos que no son patente]

- 35 [Documento que no es patente 1] The Guideline Revising Committee of Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism, ed., *Guideline for the management of hyperuricemia and gout*, segunda edición, Medical Review (2010).

[Documento que no es patente 2] Enomoto A. *et al.*, Nature 417, 447-452 (2002).

**[Compendio de la invención]**

[Problemas a resolver por la invención]

- 40 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso que tenga actividad inhibidora de URAT1.

- Adicionalmente, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, o un profármaco del mismo, o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a URAT1, tal como gota, hiperuricemia, hipertensión, nefropatía tal como nefritis intersticial, diabetes, arteriosclerosis o síndrome de Lesch-Nyhan.

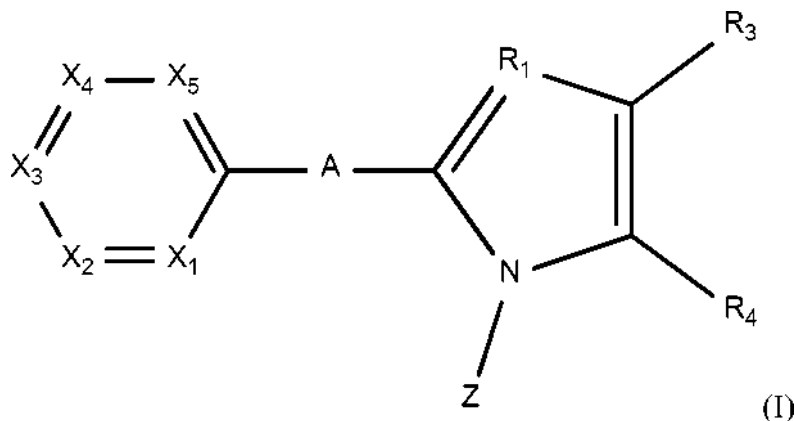
- 45 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

**[Medios para resolver los problemas]**

Como resultado de estudios diligentes con los objetivos anteriores, los inventores de la presente invención han logrado la presente invención.

Es decir, la presente invención es un derivado de piridina representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:

[Fórmula Química 1]



5 en donde:

A representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH o CH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> representa un átomo de nitrógeno o CH;

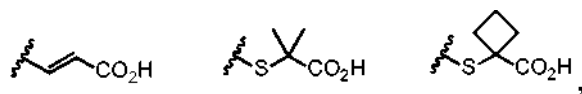
uno de X<sub>1</sub> a X<sub>5</sub> representa un átomo de nitrógeno y los cuatro restantes representan CR<sub>2</sub>;

10 cada R<sub>2</sub> representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono  
15 (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), con la condición de que cuando dos de CR<sub>2</sub> son adyacentes, los dos  
20 R<sub>2</sub> pueden opcionalmente unirse entre sí para formar un anillo;

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar  
25 opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno), un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo piridilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene  
30 de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;

40 R<sub>4</sub> representa un grupo carboxilo, un grupo tetrazolilo, -CONHSO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, o cualquiera de los siguientes sustituyentes:

[Fórmula Química 2]

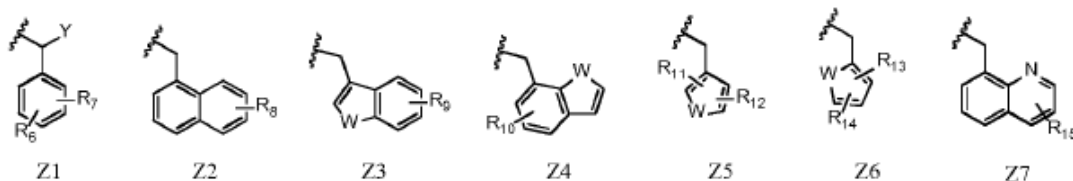


con la condición de que cuando  $R_3$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo y cuando  $R_4$  es un grupo carboxilo, entonces  $R_3$  y  $R_4$  pueden estar opcionalmente condensados para formar un anillo de lactona;

$R_5$  en  $R_3$  y  $R_4$  representa cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

$Z$  representa cualquiera de los siguientes sustituyentes, designados  $Z1$  a  $Z7$ :

[Fórmula Química 3]



en donde:

$R_6$  y  $R_7$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi o un grupo ciano, con la condición de que se excluya el caso donde  $R_6$  y  $R_7$  son simultáneamente átomos de hidrógeno;

$R_8$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo;

$R_9$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo;

$R_{10}$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo;

$R_{11}$  y  $R_{12}$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo;

$R_{13}$  y  $R_{14}$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo;

$R_{15}$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo;

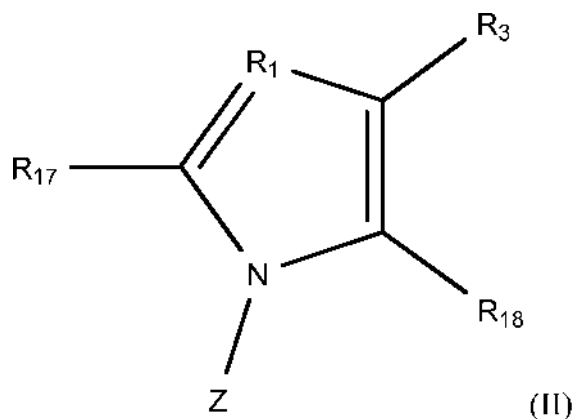
$Y$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

$W$  representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o  $NR_{16}$  (donde  $R_{16}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo bencilo).

La presente invención también proporciona un profármaco del derivado de piridina representado por la fórmula anterior (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo. Además, la presente invención proporciona: una composición farmacéutica que contiene un derivado de piridina representado por la fórmula anterior (I) o un profármaco del mismo, o a sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o un solvato del mismo, y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable; un derivado de piridina representado por la fórmula anterior (I) o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso como producto farmacéutico; y un derivado de piridina representado por la fórmula anterior (I) o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con URAT1, tal como gota, hiperuricemia, hipertensión, enfermedad renal, tal como nefritis intersticial, diabetes, arteriosclerosis o síndrome de Lesch-Nyhan.

También se desvelan en el presente documento compuestos representados por la siguiente fórmula (II) y fórmula (III), útiles en la síntesis de derivados de piridina representados por la fórmula anterior (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de los mismos.

[Fórmula Química 4]

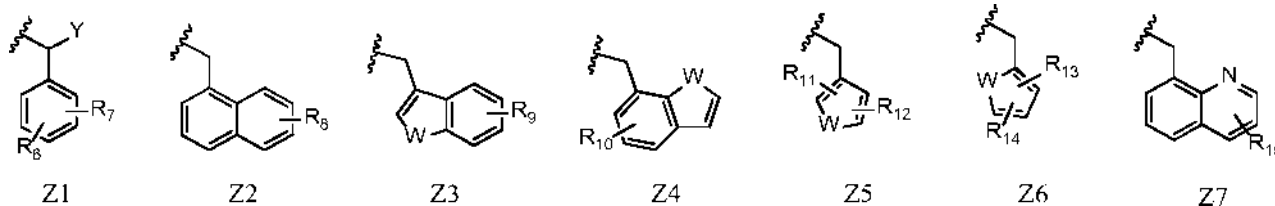


en donde:

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se definen en la fórmula (I);5 R<sub>17</sub> representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo;R<sub>18</sub> representa un grupo formilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;R<sub>5</sub> en R<sub>3</sub> y R<sub>18</sub> representa cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

Z representa cualquiera de los siguientes sustituyentes, designados Z1 a Z7:

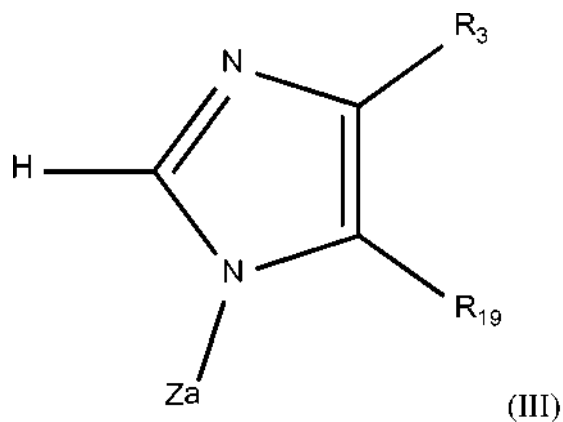
[Fórmula Química 5]



10

en donde R<sub>6</sub> a R<sub>15</sub>, Y y W son como se definen en la fórmula (I), con la condición de que se excluyan 2-cloro-1-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol-5-carbaldehído, 2-bromo-1-(4-metilbencil)-1H-pirrol-5-carboxilato de etilo y 2-bromo-1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo.

[Fórmula Química 6]



15

en donde:

R<sub>3</sub> es como se define en la fórmula (I);R<sub>19</sub> representa -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub> en R<sub>3</sub> y R<sub>19</sub> representa cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

Za representa un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 3,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo 2,5-bis(trifluorometil)bencilo, un grupo 2-cloro-5-metilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (2-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (4-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-bromonaftalen-1-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-3-ilmetilo, un grupo (4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo, un grupo (5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metilo, un grupo (2,5-diclorotiofen-3-il)metilo, un grupo (2,4-diclorotiofen-5-il)metilo o un grupo quinolin-8-ilmetilo.

## 10 [EFECTOS DE LA INVENCION]

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo derivado de piridina o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, útil como un agente para el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con URAT1, tal como gota, hiperuricemia, hipertensión, enfermedad renal, tal como nefritis intersticial, diabetes, arteriosclerosis o síndrome de Lesch-Nyhan.

## 15 [MODO DE REALIZAR LA INVENCION]

Las definiciones de los términos para el propósito de la presente invención son como se indica a continuación.

Un grupo alquilo, para el propósito de la invención, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal, ramificado o cíclico. Los ejemplos específicos del grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono pueden incluir, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo hexilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclopropilmetilo, grupo ciclopentilo o grupo ciclohexilo.

Un grupo alqueno, para el propósito de la invención, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático insaturado de cadena lineal, ramificado o cíclico que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos específicos del grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono pueden incluir, por ejemplo, grupo etenilo, grupo 1-propenilo, grupo 2-propenilo, grupo 2-metil-1-propenilo, grupo 1-butenilo, grupo 2-butenilo, grupo 3-butenilo, grupo 3-metil-2-butenilo, grupo 1-pentenilo, grupo 2-pentenilo, grupo 3-pentenilo, grupo 4-pentenilo, grupo 4-metil-3-pentenilo, grupo 1-hexenilo, grupo 3-hexenilo, grupo 5-hexenilo, grupo 1-ciclopenten-1-ilo, grupo 3-ciclopenten-1-ilo, grupo 2-ciclohexen-1-ilo, grupo 3-ciclohexen-1-ilo, etc.

Un grupo alquino, para el propósito de la invención, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático insaturado de cadena lineal o ramificado que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos específicos del grupo alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono pueden incluir, por ejemplo, grupo etinilo, grupo 1-propinilo, grupo 2-propinilo, grupo 1-butinilo, grupo 2-butinilo, grupo 3-butinilo, grupo 1-pentinilo, grupo 2-pentinilo, grupo 3-pentinilo, grupo 4-pentinilo, grupo 1-hexinilo, grupo 2-hexinilo, grupo 3-hexinilo, grupo 4-hexinilo, grupo 5-hexinilo, etc.

Un grupo alquilcarbonilo, para el propósito de la invención, se refiere a un grupo alquilo mencionado anteriormente unido a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos específicos del grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono pueden incluir, por ejemplo, grupo acetilo, grupo propanoilo, grupo butanoilo, grupo isobutanoilo, grupo sec-butanoilo, grupo terc-butanoilo, grupo pentanoilo, grupo isopentanoilo, grupo hexanoilo, grupo ciclopropilcarbonilo, grupo ciclohexilcarbonilo, etc.

Un grupo alquilsulfonilo, para el propósito de la invención, se refiere a un grupo alquilo mencionado anteriormente unido a través de un grupo sulfonilo. Los ejemplos específicos del grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono pueden incluir, por ejemplo, grupo metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo isopropilsulfonilo o grupo ciclopropilsulfonilo.

Un grupo alquilsulfonilo, para el propósito de la invención, se refiere a un grupo alquilo mencionado anteriormente unido a través de un grupo sulfonilo. Los ejemplos específicos del grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono pueden incluir, por ejemplo, grupo metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo isopropilsulfonilo o grupo ciclopropilsulfonilo.

Un grupo alcoxi, para el propósito de la invención, se refiere a un grupo hidrocarbonoxi alifático saturado de cadena lineal, ramificado o cíclico. Los ejemplos específicos del grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono pueden incluir, por ejemplo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo isobutoxi, grupo pentiloxi, grupo isopentiloxi, grupo hexiloxi, grupo ciclopropoxi, grupo ciclopropilmetoxi o grupo ciclohexiloxi.

Un grupo alquiltio, para el propósito de la invención, se refiere a un grupo hidrocarbonosulfuro alifático saturado de cadena lineal, ramificado o cíclico. Los ejemplos específicos del grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono pueden incluir, por ejemplo, grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo isopropiltio, grupo butiltio, grupo isobutiltio, grupo pentiltio, grupo isopentiltio, grupo hexiltio, grupo ciclopropiltio, grupo ciclopropilmetiltio o grupo

ciclohexiltio.

Un grupo dialquilamino, para el propósito de la invención, se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo mencionados anteriormente idénticos o diferentes. Un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, para el propósito de la invención, se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo idénticos o diferentes, teniendo cada uno de 1 a 6 átomos de carbono.

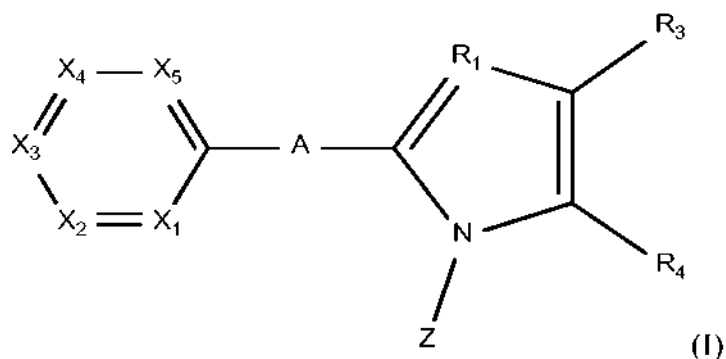
Un grupo dialquilamino, para el propósito de la invención, pueden formar opcionalmente un anillo con los grupos alquilo. Los ejemplos específicos de los grupos dialquilamino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo pueden incluir, por ejemplo, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo pirrolidin-1-ilo o grupo piperidin-1-ilo.

Un átomo de halógeno, para el propósito de la invención, se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

Para el propósito de la presente invención, "cuando dos de CR<sub>2</sub> son adyacentes, los dos de R<sub>2</sub> están unidos entre sí para formar un anillo" significa que los dos de R<sub>2</sub> están unidos entre sí y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos en el anillo de piridina forman un anillo no aromático o aromático. La unión de dos de R<sub>2</sub> para formar un anillo resulta en la formación de un anillo bicíclico en el que el anillo está condensado con un anillo de piridina. Tal anillo no aromático o aromático puede ser un anillo de hidrocarburo o un heterociclo que tiene un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre como átomo constituyente.

Para el propósito de la presente invención, "sustituido con un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina o un anillo de piperazina" se refiere a que está sustituido con cualquiera de los grupos obtenidos a partir de cada uno de estos anillos mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de los mismos.

[Fórmula Química 7]



En la fórmula anterior (I), A representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH o CH<sub>2</sub>. Preferiblemente, A es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno y más preferiblemente un enlace sencillo.

R<sub>1</sub> representa un átomo de nitrógeno o CH, y preferiblemente un átomo de nitrógeno.

Uno de X<sub>1</sub> a X<sub>5</sub> representa un átomo de nitrógeno y los cuatro restantes representan CR<sub>2</sub>. Preferiblemente, X<sub>1</sub> o X<sub>2</sub> es un átomo de nitrógeno y más preferiblemente X<sub>2</sub> es un átomo de nitrógeno.

cada R<sub>2</sub> representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), con la condición de que cuando dos de CR<sub>2</sub> son adyacentes, los dos de R<sub>2</sub> pueden unirse opcionalmente entre sí para formar un anillo. El anillo formado por dos de CR<sub>2</sub> adyacentes es preferiblemente un anillo hidrocarburo aromático, y más preferiblemente un anillo de benceno. Preferiblemente, R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6

átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno). Más preferiblemente,  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo metiltio, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo pirrolidin-1-ilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo nitro, un grupo fenilo o un grupo fenoxi. Incluso más preferiblemente,  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo metiltio, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo nitro o un grupo fenilo.

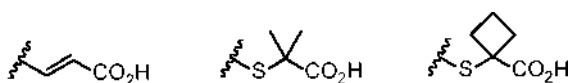
Cuando tres de los cuatro  $CR_2$  son CH, las posiciones preferidas del  $CR_2$  restante pueden incluir  $X_4$ . Cuando tres de los cuatro  $CR_2$  son CH, la combinación de las posiciones de un átomo de nitrógeno y el  $CR_2$  restante es preferiblemente la combinación en la que  $X_2$  es un átomo de nitrógeno y  $X_4$  es  $CR_2$ .

Cuando dos de los cuatro  $CR_2$  son CH, las combinaciones de las posiciones de un átomo de nitrógeno y los  $CR_2$  restantes pueden incluir, por ejemplo, la combinación en la que  $X_2$  es un átomo de nitrógeno y  $X_1$  y  $X_3$  son  $CR_2$ , y la combinación en la que  $X_2$  es un átomo de nitrógeno y  $X_3$  y  $X_4$  son  $CR_2$ .

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno), un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo piridilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o  $-CO_2R_5$ . Preferiblemente,  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o  $-CO_2R_5$ . Más preferiblemente,  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metoxi, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo carboxilo,  $-CO_2R_5$ , un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxipropan-2-ilo, un grupo 3-hidroxipentan-3-ilo o un grupo morfolin-4-ilmetilo.

$R_4$  representa un grupo carboxilo, un grupo tetrazolilo,  $-CONHSO_2R_5$ , o  $-CO_2R_5$ , o cualquiera de los siguientes sustituyentes:

[Fórmula Química 8]

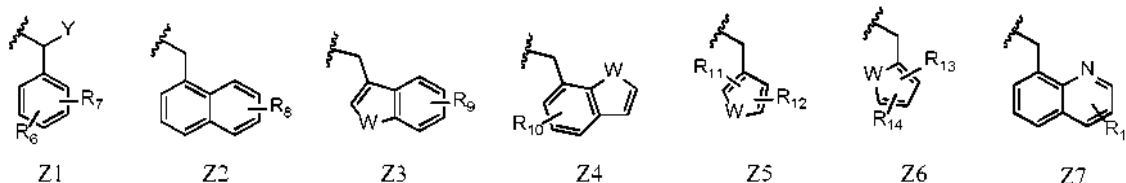


con la condición de que cuando  $R_3$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo y cuando  $R_4$  es un grupo carboxilo, entonces  $R_3$  y  $R_4$  pueden estar opcionalmente condensados para formar un anillo de lactona. Preferiblemente,  $R_4$  es un grupo carboxilo (que, cuando  $R_3$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, puede estar opcionalmente condensado con  $R_3$  para formar un anillo de lactona), un grupo tetrazolilo,  $-CONHSO_2CH_3$ ,  $-CONHSO_2$ -ciclopropilo o  $-CO_2R_5$ .

R<sub>5</sub> en cada uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representa independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Además, Z en la fórmula anterior (I) representa cualquiera de los siguientes sustituyentes, designados Z1 a Z7.

[Fórmula Química 9]



- 5 En Z1, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi o un grupo ciano, con la condición de que se excluya el caso donde R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son simultáneamente átomos de hidrógeno. Preferiblemente, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno un grupo metilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo trifluorometilo. Más preferiblemente, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno un átomo de cloro, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo. Las posiciones de sustitución preferidas para R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> en el anillo de benceno son disustitución 2,5 y disustitución 3,5, y la más preferida es la disustitución 2,5. Una combinación preferida de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> con sus posiciones de sustitución en el anillo de benceno es sustitución 2,5-dicloro, sustitución 3,5-dicloro, sustitución 2,5-dimetilo, sustitución 2,5-bis(trifluorometilo) o sustitución 2-cloro-5-metilo.

15 Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, Y es un átomo de hidrógeno.

En Z2, R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo. Una combinación preferida de R<sub>8</sub> con su posición de sustitución en el anillo de naftaleno es un átomo de hidrógeno, un grupo 2-metilo, un grupo 4-metilo, un grupo 8-metilo o un grupo 8-bromo.

- 20 En Z3, R<sub>9</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo. W representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o NR<sub>16</sub> (donde R<sub>16</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo bencilo), y preferiblemente un átomo de azufre.

25 Una combinación preferida de R<sub>9</sub> con su posición de sustitución en el anillo de benzotiofeno, benzofurano o indol es un átomo de hidrógeno, un grupo 4-metilo, un grupo 4-cloro, un grupo 4-bromo, un grupo 4-trifluorometilo, un grupo 5-metilo, un grupo 5-cloro o un grupo 5-trifluorometilo.

- 30 En Z4, R<sub>10</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo. W representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o NR<sub>16</sub> (donde R<sub>16</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo bencilo), y preferiblemente un átomo de azufre. Una combinación preferida de R<sub>10</sub> con su posición de sustitución en el anillo de benzotiofeno, benzofurano o indol es un átomo de hidrógeno o un grupo 5-fluoro.

35 En Z5, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo. W representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o NR<sub>16</sub> (donde R<sub>16</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo bencilo), y preferiblemente un átomo de azufre. Una combinación preferida de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> con sus posiciones de sustitución en el anillo de tiofeno, furano o pirrol es sustitución 2,5-dicloro.

40 En Z6, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo. W representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o NR<sub>16</sub> (donde R<sub>16</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo bencilo), y preferiblemente un átomo de azufre. Una combinación preferida de R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> con sus posiciones de sustitución en el anillo de tiofeno, furano o pirrol es sustitución 2,4-dicloro.

En Z7, R<sub>15</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo. Preferiblemente, R<sub>15</sub> es un átomo de hidrógeno.

Z1 a Z6 se prefieren entre Z1 a Z7, y se prefieren más Z1 a Z4.

- 45 Un Z preferido es, en particular, por ejemplo, un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 3,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo 2,5-bis(trifluorometil)bencilo, un grupo 2-cloro-5-metilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (2-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (4-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-bromonaftalen-1-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-3-ilmetilo, un grupo (4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-

(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo, un grupo (5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metilo, un grupo (2,5-diclorotiofen-3-il)metilo, un grupo (2,4-diclorotiofen-5-il)metilo o un grupo quinolin-8-ilmetilo y un Z más preferido es, por ejemplo, un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo o un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo.

Las combinaciones preferidas del A, X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>, y Z presentes en la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden incluir las siguientes combinaciones 1) a 11).

1) A es un enlace sencillo; R<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>4</sub> es CR<sub>2</sub>, y X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>5</sub> son CH; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dialquilamino que forma opcionalmente un anillo con los grupos alquilo, teniendo cada uno de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno); R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo (que, cuando R<sub>3</sub> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, puede estar opcionalmente condensado con R<sub>3</sub> para formar un anillo de lactona), un grupo tetrazolilo, -CONHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>-ciclopropilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; y Z es un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 3,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo 2,5-bis(trifluorometil)bencilo, un grupo 2-cloro-5-metilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (2-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (4-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-bromonaftalen-1-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-3-ilmetilo, un grupo (4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo, un grupo (5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metilo, un grupo (2,5-diclorotiofen-3-il)metilo, un grupo (2,4-diclorotiofen-5-il)metilo o un grupo quinolin-8-ilmetilo.

2) A es un enlace sencillo; R<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>2</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>4</sub> es CR<sub>2</sub>, y X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>5</sub> son CH; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno); R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo (que, cuando R<sub>3</sub> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, puede estar opcionalmente condensado con R<sub>3</sub> para formar un anillo de lactona), un grupo tetrazolilo, -CONHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>-ciclopropilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; y Z es un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 3,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo 2,5-bis(trifluorometil)bencilo, un grupo 2-cloro-5-metilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (2-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (4-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-bromonaftalen-1-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-3-ilmetilo, un grupo (4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo, un grupo (5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metilo, un grupo (2,5-diclorotiofen-3-il)metilo, un grupo (2,4-diclorotiofen-5-il)metilo o un grupo quinolin-8-ilmetilo.

il)metilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo, un grupo (5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metilo, un grupo (2,5-diclorotiofen-3-il)metilo, un grupo (2,4-diclorotiofen-5-il)metilo o un grupo quinolin-8-ilmetilo.

3) A es un enlace sencillo; R<sub>1</sub> es CH; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>4</sub> es CR<sub>2</sub>, y X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>5</sub> son CH; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno); R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo (que, cuando R<sub>3</sub> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, puede estar opcionalmente condensado con R<sub>3</sub> para formar un anillo de lactona), un grupo tetrazolilo, -CONHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>-ciclopropilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; y Z es un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 3,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo 2,5-bis(trifluorometil)bencilo, un grupo 2-cloro-5-metilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (2-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (4-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-bromonaftalen-1-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-3-ilmetilo, un grupo (4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo, un grupo (5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metilo, un grupo (2,5-diclorotiofen-3-il)metilo, un grupo (2,4-diclorotiofen-5-il)metilo o un grupo quinolin-8-ilmetilo.

4) A es un enlace sencillo; R<sub>1</sub> es CH; X<sub>2</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>4</sub> es CR<sub>2</sub>, y X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>5</sub> son CH; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno); R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo (que, cuando R<sub>3</sub> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, puede estar opcionalmente condensado con R<sub>3</sub> para formar un anillo de lactona), un grupo tetrazolilo, -CONHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>-ciclopropilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; y Z es un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 3,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo 2,5-bis(trifluorometil)bencilo, un grupo 2-cloro-5-metilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (2-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (4-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-bromonaftalen-1-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-3-ilmetilo, un grupo (4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo, un grupo (5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metilo, un grupo (2,5-diclorotiofen-3-il)metilo, un grupo (2,4-diclorotiofen-5-il)metilo o un grupo quinolin-8-ilmetilo.

grupo quinolin-8-ilmetilo.

5) A es un átomo de oxígeno; R<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>4</sub> es CR<sub>2</sub>, y X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>5</sub> son CH; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno); R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo (que, cuando R<sub>3</sub> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, puede estar opcionalmente condensado con R<sub>3</sub> para formar un anillo de lactona), un grupo tetrazolilo, -CONHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>-ciclopropilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; y Z es un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 3,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo 2,5-bis(trifluorometil)bencilo, un grupo 2-cloro-5-metilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (2-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (4-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-bromonaftalen-1-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-3-ilmetilo, un grupo (4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo, un grupo (5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metilo, un grupo (2,5-diclorotiofen-3-il)metilo, un grupo (2,4-diclorotiofen-5-il)metilo o un grupo quinolin-8-ilmetilo.

6) A es un átomo de oxígeno; R<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>2</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>4</sub> es CR<sub>2</sub>, y X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>5</sub> son CH; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno); R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo (que, cuando R<sub>3</sub> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, puede estar opcionalmente condensado con R<sub>3</sub> para formar un anillo de lactona), un grupo tetrazolilo, -CONHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>-ciclopropilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; y Z es un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 3,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo 2,5-bis(trifluorometil)bencilo, un grupo 2-cloro-5-metilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (2-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (4-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-bromonaftalen-1-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-3-ilmetilo, un grupo (4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo, un grupo (5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metilo, un grupo (2,5-diclorotiofen-3-il)metilo, un grupo (2,4-diclorotiofen-5-il)metilo o un grupo quinolin-8-ilmetilo.

7) A es un átomo de oxígeno; R<sub>1</sub> es CH; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>4</sub> es CR<sub>2</sub>, y X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>5</sub> son CH; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo

trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno);  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o  $-CO_2R_5$ ;  $R_4$  es un grupo carboxilo (que, cuando  $R_3$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, puede estar opcionalmente condensado con  $R_3$  para formar un anillo de lactona), un grupo tetrazolilo,  $-CONHSO_2CH_3$ ,  $-CONHSO_2$ -ciclopropilo o  $-CO_2R_5$ ; y  $Z$  es un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 3,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo 2,5-bis(trifluorometil)bencilo, un grupo 2-cloro-5-metilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (2-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (4-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-bromonaftalen-1-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-3-ilmetilo, un grupo (4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo, un grupo (5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metilo, un grupo (2,5-diclorotiofen-3-il)metilo, un grupo (2,4-diclorotiofen-5-il)metilo o un grupo quinolin-8-ilmetilo.

8)  $A$  es un átomo de oxígeno;  $R_1$  es  $CH$ ;  $X_2$  es un átomo de nitrógeno;  $X_4$  es  $CR_2$ , y  $X_1$ ,  $X_3$ , y  $X_5$  son  $CH$ ;  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno);  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o  $-CO_2R_5$ ;  $R_4$  es un grupo carboxilo (que, cuando  $R_3$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, puede estar opcionalmente condensado con  $R_3$  para formar un anillo de lactona), un grupo tetrazolilo,  $-CONHSO_2CH_3$ ,  $-CONHSO_2$ -ciclopropilo o  $-CO_2R_5$ ; y  $Z$  es un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 3,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo 2,5-bis(trifluorometil)bencilo, un grupo 2-cloro-5-metilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (2-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (4-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-bromonaftalen-1-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-3-ilmetilo, un grupo (4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo, un grupo (5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metilo, un grupo (2,5-diclorotiofen-3-il)metilo, un grupo (2,4-diclorotiofen-5-il)metilo o un grupo quinolin-8-ilmetilo.

9) En los apartados 1) a 8) anteriores,  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo metiltio, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo nitro o un grupo fenilo.

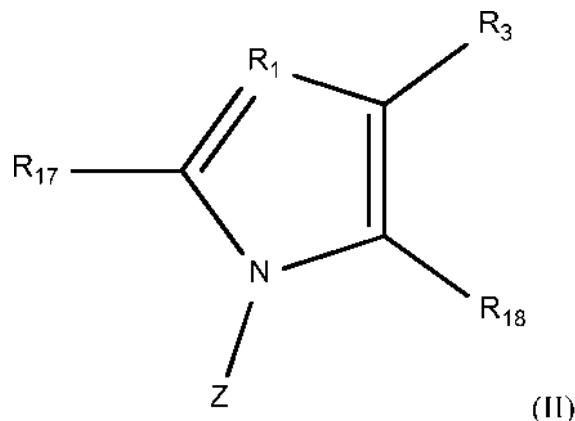
10) En los apartados 1) a 9) anteriores,  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un átomo de cloro, un átomo de

bromo, un átomo de yodo, un grupo metoxi, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo carboxilo,  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ , un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxiopropan-2-ilo, un grupo 3-hidroxipentan-3-ilo o un grupo morfolin-4-ilmetilo.

- 11) En los apartados 1) a 10) anteriores, Z es un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo o un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo.

Los intermediarios sintéticos útiles en la síntesis de un derivado de piridina representado por la fórmula anterior (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, se desvelan en el presente documento y pueden incluir compuestos representados por la siguiente fórmula (II) y fórmula (III).

[Fórmula Química 10]



en donde:

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se definen en la fórmula (I);

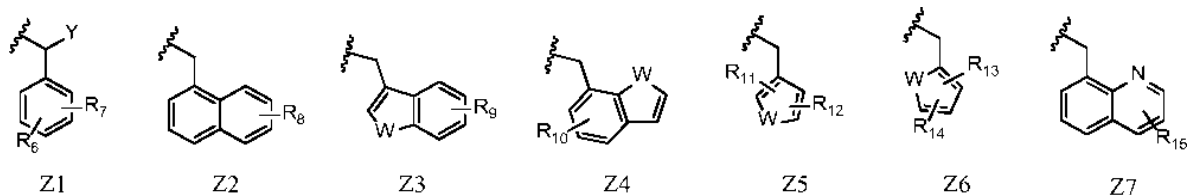
R<sub>17</sub> representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo;

R<sub>18</sub> representa un grupo formilo o  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ ;

- 15 R<sub>5</sub> en R<sub>3</sub> y R<sub>18</sub> representa cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

Z representa cualquiera de los siguientes sustituyentes, designados Z1 a Z7:

[Fórmula Química 11]



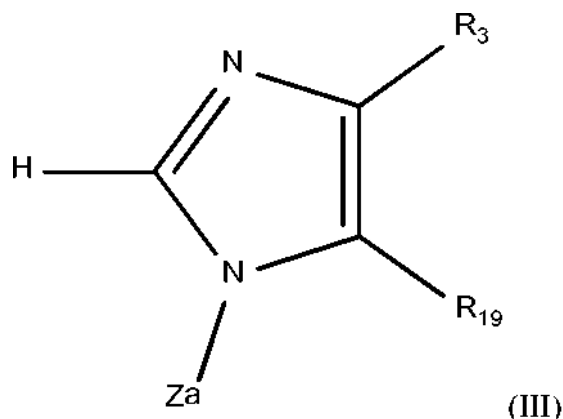
- 20 en donde R<sub>6</sub>, a R<sub>15</sub>, Y y W son como se definen en la fórmula (I), con la condición de que se excluyan 2-cloro-1-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol-5-carbaldehído, 2-bromo-1-(4-metilbencil)-1H-pirrol-5-carboxilato de etilo y 2-bromo-1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo.

- Preferiblemente, R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ . Más preferiblemente, R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un átomo de cloro, un átomo de bromo o  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ .

Un R<sub>17</sub> preferido es un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Un R<sub>18</sub> preferido es un grupo formilo,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ , o  $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ .

[Fórmula Química 12]



en donde:

$R_3$  es como se define en la fórmula (I);

5  $R_{19}$  representa  $-\text{CO}_2R_5$ ;

$R_5$  en  $R_3$  y  $R_{19}$  representa cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

10  $Z_a$  representa un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 3,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo 2,5-bis(trifluorometil)bencilo, un grupo 2-cloro-5-metilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (2-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (4-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-metilnaftalen-1-il)metilo, un grupo (8-bromonaftalen-1-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-3-ilmetilo, un grupo (4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo (5-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metilo, un grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo, un grupo (5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metilo, un grupo (2,5-diclorotiofen-3-il)metilo, un grupo (2,4-diclorotiofen-5-il)metilo o un grupo quinolin-8-ilmetilo.

15 Preferiblemente,  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o  $-\text{CO}_2R_5$ . Más preferiblemente,  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un átomo de cloro, un átomo de bromo o  $-\text{CO}_2R_5$ .

Un  $R_{19}$  preferido es  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  o  $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ .

20 Un  $Z_a$  preferido es un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 2,5-dimetilbencilo, un grupo naftalen-1-ilmetilo, un grupo (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo o grupo benzo[b]tiofen-7-ilmetilo.

Los ejemplos específicos del derivado de piridina representado por la fórmula (I) de la presente invención pueden incluir los siguientes compuestos.

[Fórmula Química 13]

| Compuesto n.º | Estructura; | Compuesto n.º | Estructura |
|---------------|-------------|---------------|------------|
| A1            |             | A7            |            |

| Compuesto n.º | Estructura; | Compuesto n.º | Estructura |
|---------------|-------------|---------------|------------|
| A2            |             | A8            |            |
| A3            |             | A9            |            |
| A4            |             | A10           |            |
| A5            |             | A11           |            |
| A6            |             | A12           |            |

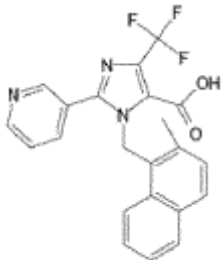
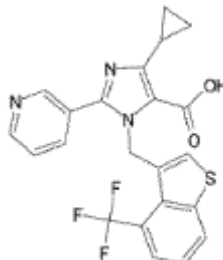
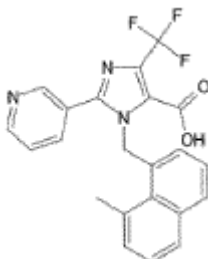
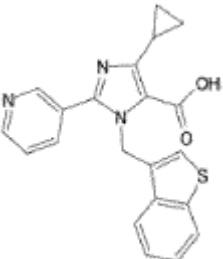
[Fórmula Química 14]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A13              |            | A19              |            |
| A14              |            | A20              |            |
| A15              |            | A21              |            |
| A16              |            | A22              |            |
| A17              |            | A23              |            |

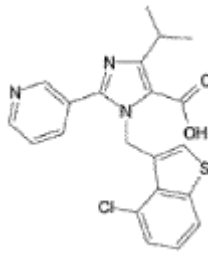
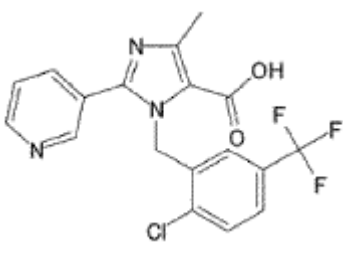
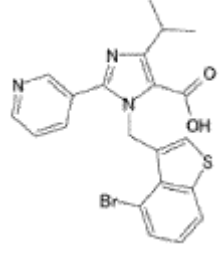
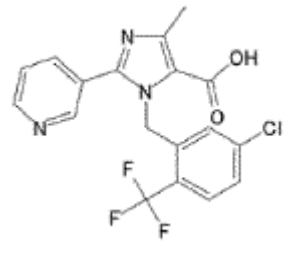
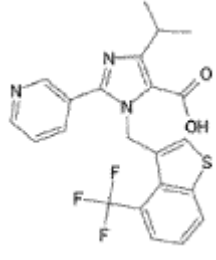
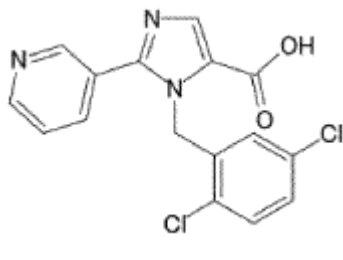
| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A18              |            | A24              |            |

[Fórmula Química 15]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A25              |            | A31              |            |
| A26              |            | A32              |            |
| A27              |            | A33              |            |
| A28              |            | A34              |            |

| Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                        | Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                          |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A29              |  | A35              |  |
| A30              |  | A36              |  |

[Fórmula Química 16]

| Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                          | Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                            |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| A37              |  | A43              |  |
| A38              |  | A44              |  |
| A39              |  | A45              |  |

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A40              |            | A46              |            |
| A41              |            | A47              |            |
| A42              |            | A48              |            |

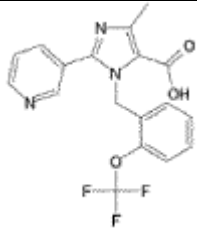
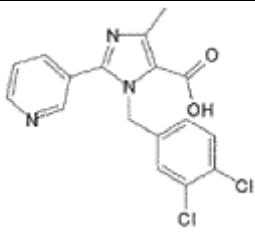
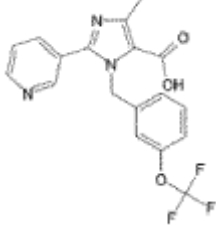
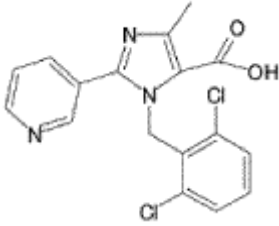
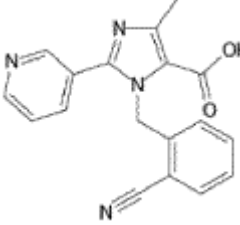
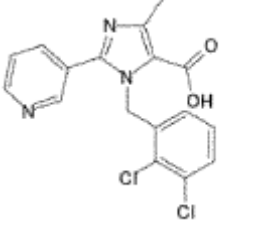
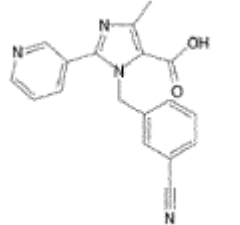
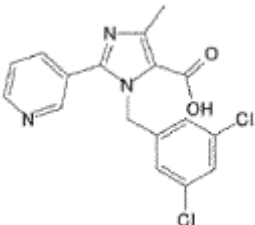
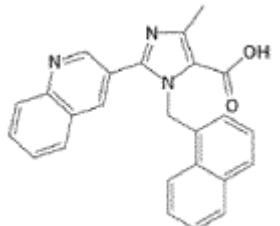
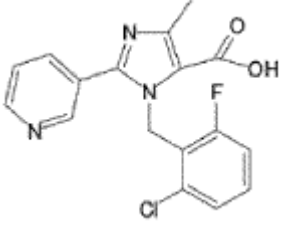
[Fórmula Química 17]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A49              |            | A55              |            |
| A50              |            | A56              |            |

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A51              |            | A57              |            |
| A52              |            | A58              |            |
| A53              |            | A59              |            |
| A54              |            | A60              |            |

[Fórmula Química 18]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A61              |            | A87              |            |

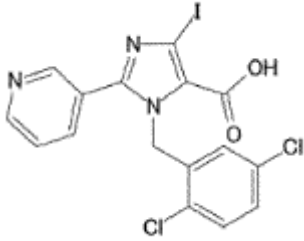
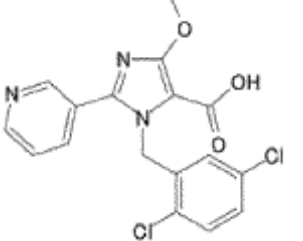
| Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                          | Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                            |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| A62              |    | A68              |    |
| A63              |    | A69              |    |
| A64              |   | A70              |   |
| A65              |  | A71              |  |
| A66              |  | A72              |  |

[Fórmula Química 19]

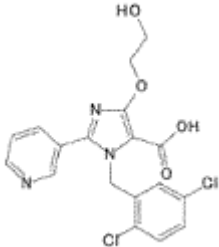
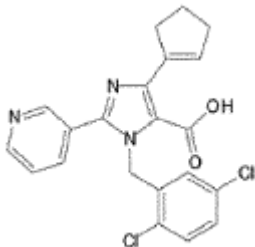
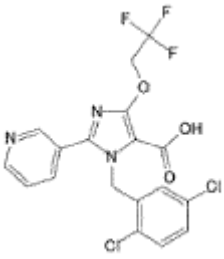
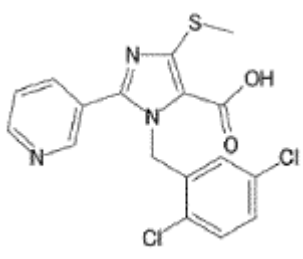
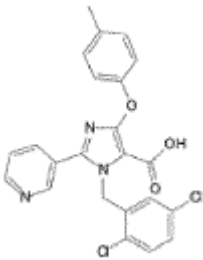
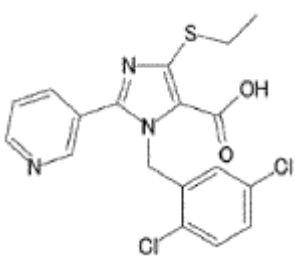
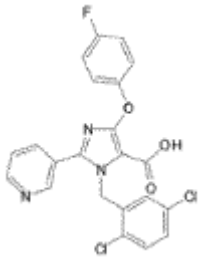
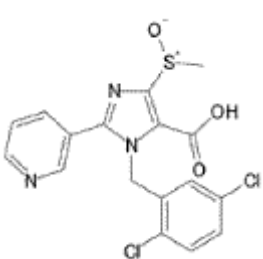
| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A73              |            | A79              |            |
| A74              |            | A80              |            |
| A75              |            | A81              |            |
| A76              |            | A82              |            |
| A77              |            | A83              |            |
| A78              |            | A84              |            |

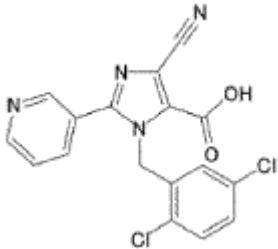
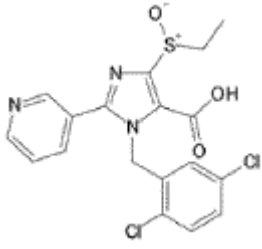
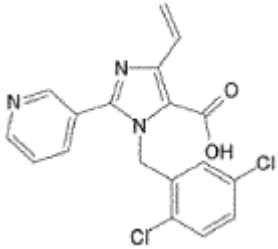
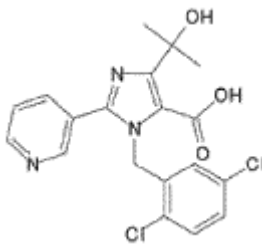
[Fórmula Química 20]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A85              |            | A91              |            |
| A86              |            | A92              |            |
| A87              |            | A93              |            |
| A88              |            | A94              |            |
| A89              |            | A95              |            |

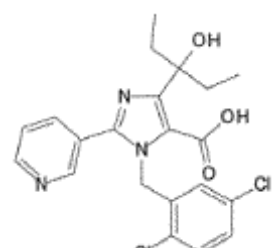
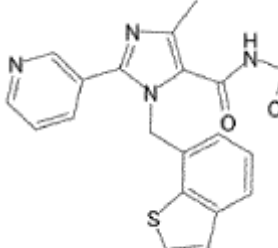
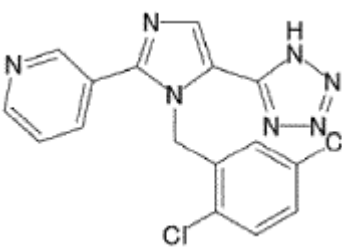
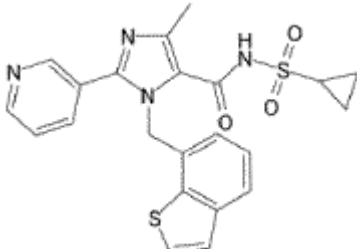
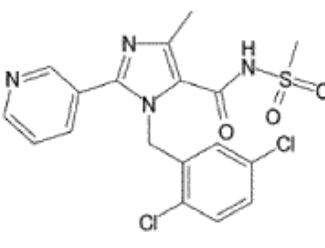
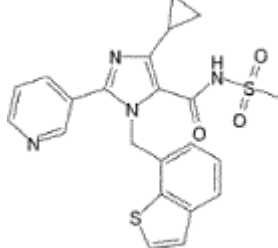
| Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                        | Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                          |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A90              |  | A96              |  |

[Fórmula Química 21]

| Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                          | Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                            |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| A97              |   | A103             |   |
| A98              |  | A104             |  |
| A99              |  | A105             |  |
| A100             |  | A106             |  |

| Compuesto n.º | Estructura                                                                        | Compuesto n.º | Estructura                                                                          |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A101          |  | A107          |  |
| A102          |  | A108          |  |

[Fórmula Química 22]

| Compuesto n.º | Estructura                                                                          | Compuesto n.º | Estructura                                                                            |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| A109          |  | A115          |  |
| A110          |  | A116          |  |
| A111          |  | A117          |  |

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A112             |            | A118             |            |
| A113             |            | A119             |            |
| A114             |            | A120             |            |

[Fórmula Química 23]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A121             |            | A127             |            |
| A122             |            | A128             |            |

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A123             |            | A129             |            |
| A124             |            | A130             |            |
| A125             |            | A131             |            |
| A126             |            | A132             |            |

[Fórmula Química 24]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A133             |            | A139             |            |

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A134             |            | A140             |            |
| A135             |            | A141             |            |
| A136             |            | A142             |            |
| A137             |            | A143             |            |
| A138             |            | A144             |            |

[Fórmula Química 25]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A145             |            | A151             |            |
| A146             |            | A152             |            |
| A147             |            | A153             |            |
| A148             |            | A154             |            |
| A149             |            | A155             |            |

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A150             |            | A156             |            |

[Fórmula Química 26]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A157             |            | A163             |            |
| A158             |            | A164             |            |
| A159             |            | A165             |            |
| A160             |            | A166             |            |

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A161             |            | A167             |            |
| A162             |            | A168             |            |

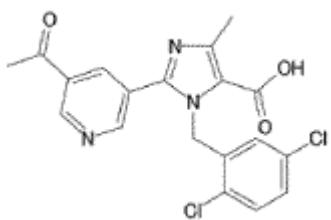
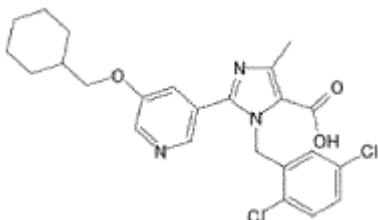
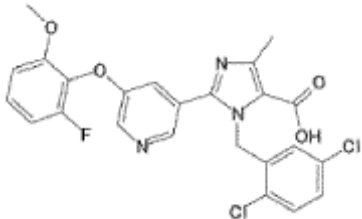
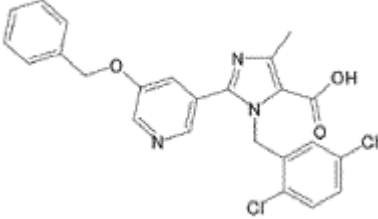
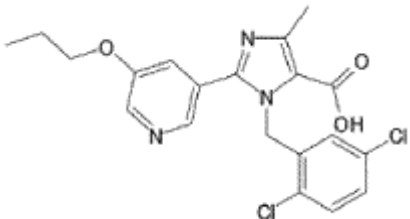
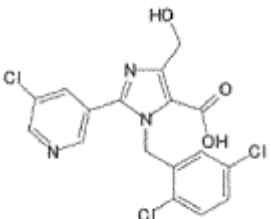
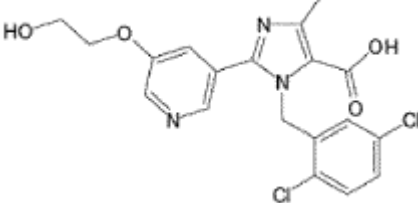
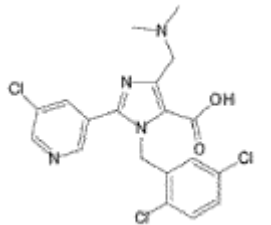
[Fórmula Química 27]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A169             |            | A175             |            |
| A170             |            | A176             |            |
| A171             |            | A177             |            |

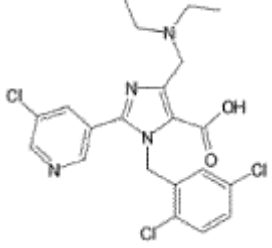
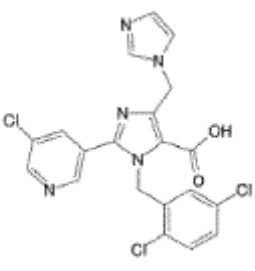
| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A172             |            | A178             |            |
| A173             |            | A179             |            |
| A174             |            | A180             |            |

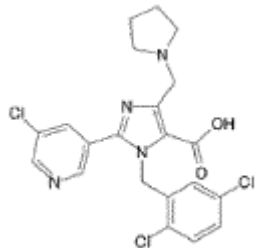
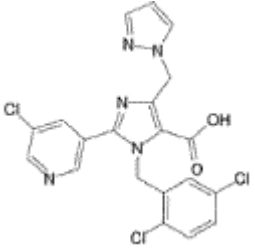
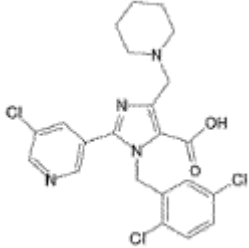
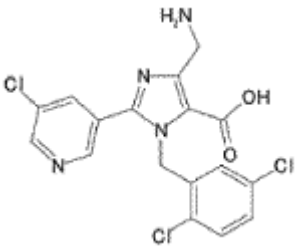
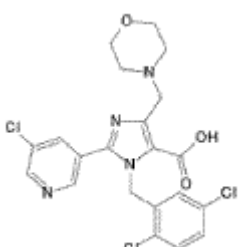
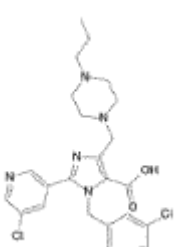
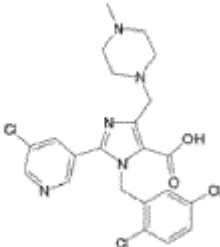
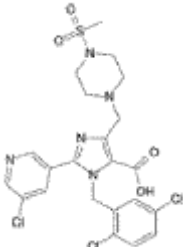
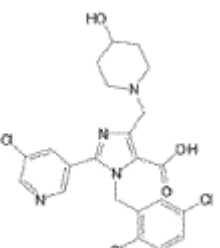
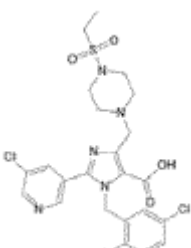
[Fórmula Química 28]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A181             |            | A187             |            |
| A182             |            | A188             |            |

| Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                          | Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                            |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| A183             |    | A189             |    |
| A184             |    | A190             |    |
| A185             |   | A191             |   |
| A186             |  | A192             |  |

[Fórmula Química 29]

| Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                          | Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                            |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| A193             |  | A199             |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| A194 |    | A200 |    |
| A195 |    | A201 |    |
| A196 |   | A202 |   |
| A197 |  | A203 |  |
| A198 |  | A204 |  |

[Fórmula Química 30]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A205             |            | A211             |            |
| A206             |            | A212             |            |
| A207             |            | A213             |            |
| A208             |            | A214             |            |
| A209             |            | A215             |            |

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A210             |            | A216             |            |

[Fórmula Química 31]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A217             |            | A223             |            |
| A218             |            | A224             |            |
| A219             |            | A225             |            |
| A220             |            | A226             |            |

| Compuesto n.º | Estructura | Compuesto n.º | Estructura |
|---------------|------------|---------------|------------|
| A221          |            | A227          |            |
| A222          |            | A228          |            |

[Fórmula Química 32]

| Compuesto n.º | Estructura | Compuesto n.º | Estructura |
|---------------|------------|---------------|------------|
| A229          |            | A235          |            |
| A230          |            | A236          |            |
| A231          |            | A237          |            |

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A232             |            | A238             |            |
| A233             |            | A239             |            |
| A234             |            | A240             |            |

[Fórmula Química 33]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A241             |            | A247             |            |
| A242             |            | A248             |            |

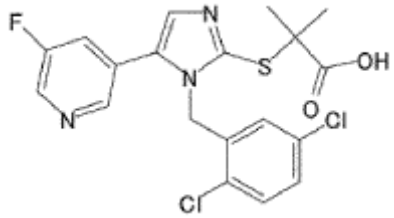
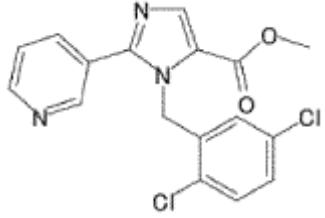
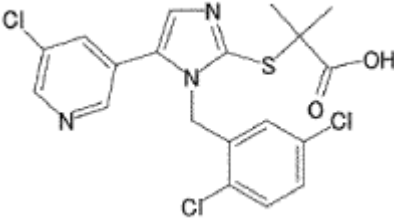
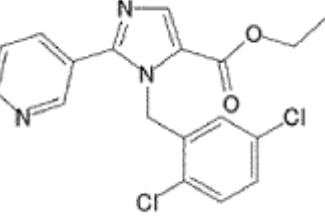
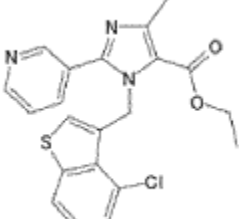
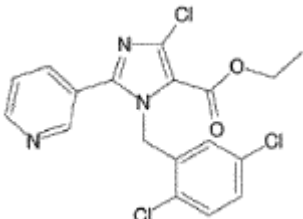
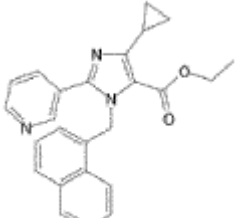
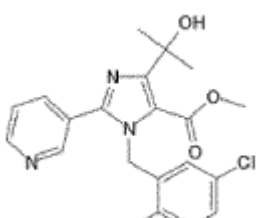
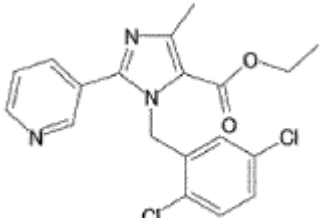
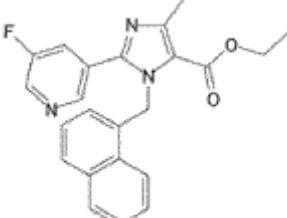
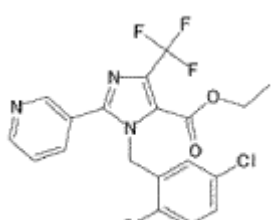
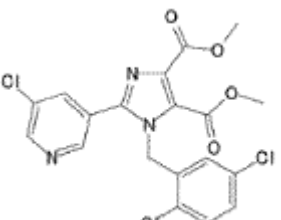
| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A243             |            | A249             |            |
| A244             |            | A250             |            |
| A245             |            | A251             |            |
| A246             |            | A252             |            |

[Fórmula Química 34]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A253             |            | A259             |            |

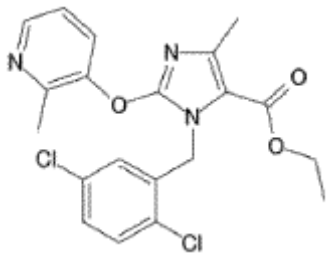
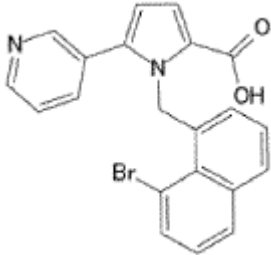
| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A254             |            | A260             |            |
| A255             |            | A261             |            |
| A256             |            | A262             |            |
| A257             |            | A263             |            |
| A258             |            | A264             |            |

[Fórmula Química 35]

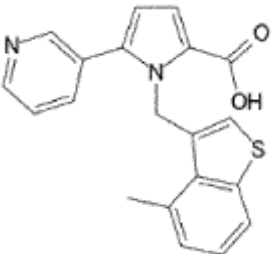
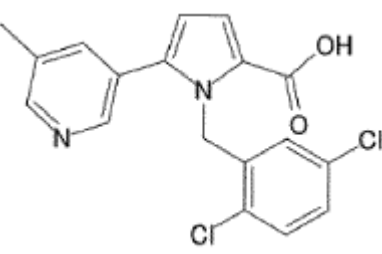
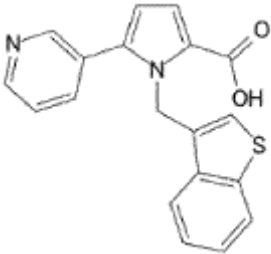
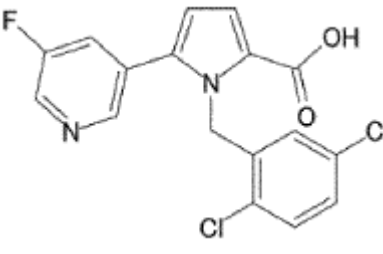
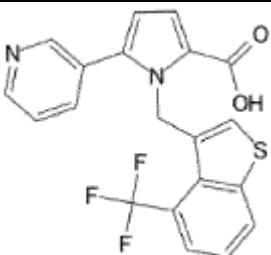
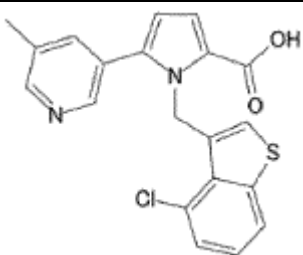
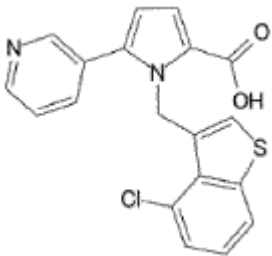
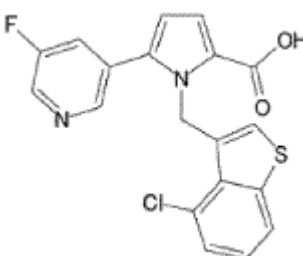
| Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                          | Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                            |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| A265             |    | A271             |    |
| A266             |    | A272             |    |
| A267             |   | A273             |   |
| A268             |  | A274             |  |
| A269             |  | A275             |  |
| A270             |  | A276             |  |

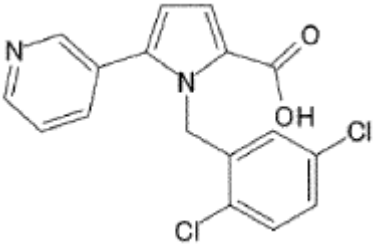
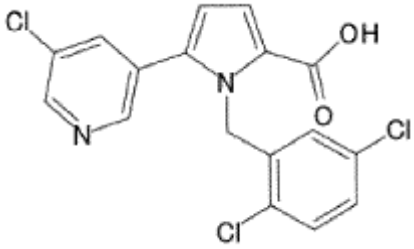
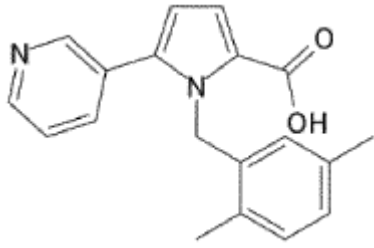
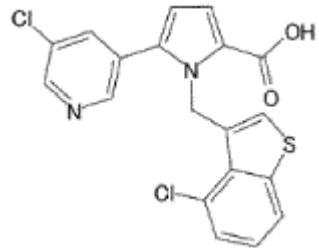
[Fórmula Química 36]

| Compuesto<br>n.º | Estructura | Compuesto<br>n.º | Estructura |
|------------------|------------|------------------|------------|
| A277             |            | B1               |            |
| A278             |            | B2               |            |
| A279             |            | B3               |            |
| A280             |            | B4               |            |
| A281             |            | B5               |            |

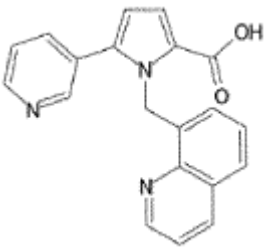
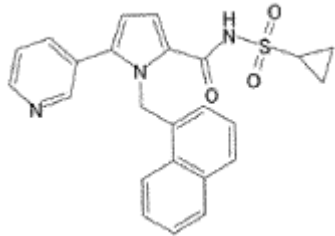
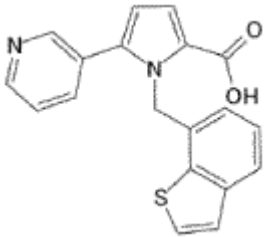
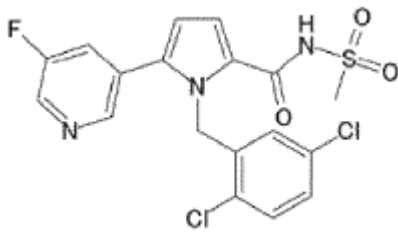
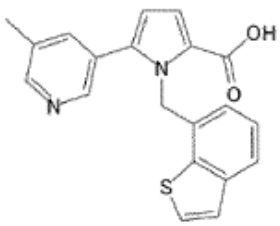
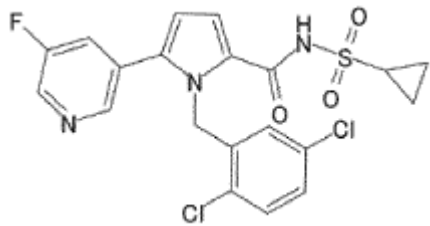
| Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                        | Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                          |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A282             |  | B6               |  |

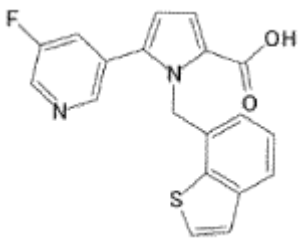
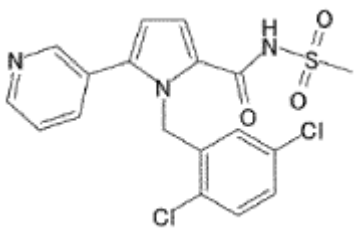
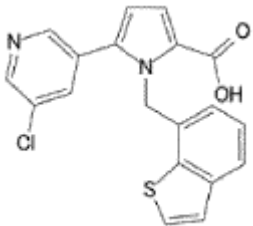
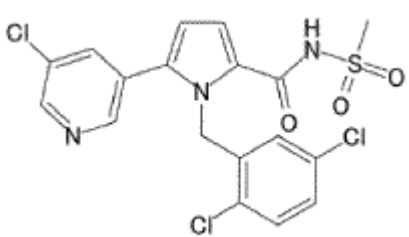
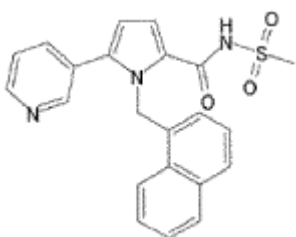
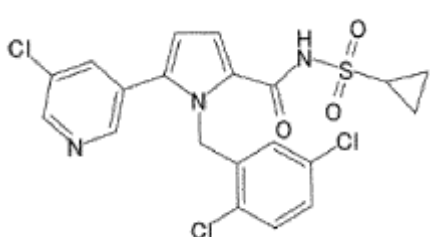
[Fórmula Química 37]

| Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                          | Compuesto<br>n.º | Estructura                                                                            |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| B7               |   | B13              |    |
| B8               |  | B14              |  |
| B9               |  | B15              |  |
| B10              |  | B16              |  |

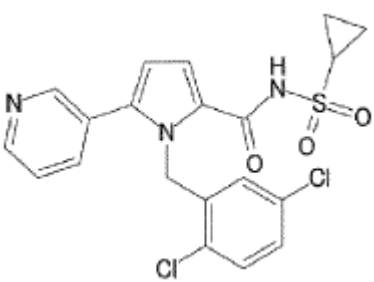
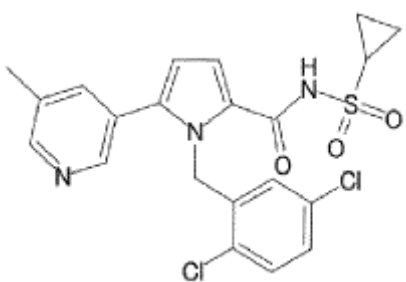
| Compuesto n.º | Estructura                                                                        | Compuesto n.º | Estructura                                                                          |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B11           |  | B17           |   |
| B12           |  | B18           |  |

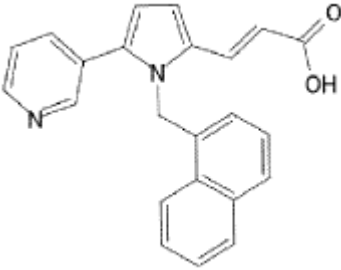
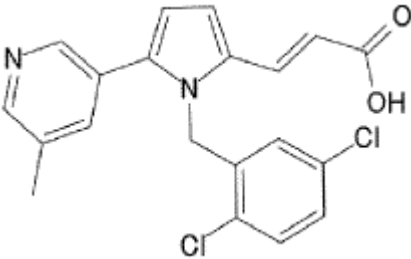
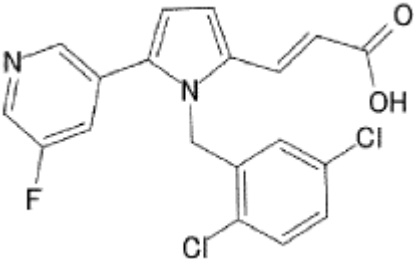
[Fórmula Química 38]

| Compuesto n.º | Estructura                                                                          | Compuesto n.º | Estructura                                                                            |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| B19           |  | B25           |  |
| B20           |  | B26           |   |
| B21           |  | B27           |   |

| Compuesto n.º | Estructura                                                                         | Compuesto n.º | Estructura                                                                          |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B22           |   | B28           |  |
| B23           |   | B29           |   |
| B24           |  | B30           |  |

[Fórmula Química 39]

| Compuesto n.º | Estructura                                                                           |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B31           |  |
| B32           |  |

| Compuesto n.º | Estructura                                                                           |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B33           |    |
| B34           |    |
| B35           |  |

De estos, son compuestos preferidos aquellos listados en las tablas posteriores.

[Tabla 1]

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                                       |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A1            | ácido 1-(2,5-dimetilbencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                             |
| A2            | ácido 4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                            |
| A3            | 4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo                         |
| A6            | ácido 4-metil-2-(piridin-3-il)-1-((4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)-metil)-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A7            | ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico             |

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                                      |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A8            | ácido 1-((4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A9            | ácido 4-cloro-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                           |
| A10           | ácido 4-etil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                            |
| A11           | ácido 4-ciclopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                     |
| A13           | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                            |
| A14           | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-etil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                             |
| A15           | ácido 4-ciclopropil-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                      |
| A17           | ácido 4-metil-1-((4-metilnaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                  |
| A18           | ácido 4-ciclopropil-1-((4-metilnaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A19           | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico                 |
| A22           | ácido 1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico          |
| A23           | ácido 4-cloro-1-((4-metilnaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                  |
| A24           | ácido 4-isopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                       |
| A25           | ácido 4-isopropil-1-((4-metilnaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico              |
| A26           | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-isopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                        |
| A27           | ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico |

[Tabla 2]

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                                      |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A31           | ácido 1-((4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico |

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                                            |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A33           | ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A34           | ácido 1-((4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A35           | ácido 4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)-1-((4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A36           | ácido 1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                     |
| A37           | ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-isopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico              |
| A38           | ácido 1-((4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-isopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico              |
| A39           | ácido 4-isopropil-2-(piridin-3-il)-1-((4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il) metil)-1H-imidazol-5-carboxílico  |
| A40           | ácido 1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-4-isopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                       |
| A41           | ácido 1-(2-cloro-5-fluorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                             |
| A42           | ácido 1-(5-cloro-2-fluorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                             |
| A43           | ácido 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                   |
| A44           | ácido 1-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                   |
| A45           | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                                          |
| A46           | ácido 1-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                      |
| A54           | ácido 1-(2-bromobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                                      |
| A55           | ácido 1-(3-bromobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                                      |
| A67           | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(quinolin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                                 |
| A68           | ácido 1-(3,4-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                                  |
| A70           | ácido 1-(2,3-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                                  |

[Tabla 3]

|     |                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A71 | ácido 1-(3,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                        |
| A76 | ácido 1-(3-cloro-5-fluorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                   |
| A77 | ácido 1-(2,4-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                        |
| A78 | ácido 1-(2-cloro-5-metilbencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                    |
| A79 | ácido 1-((2,5-diclorotiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A80 | ácido 1-((2,4-diclorotiofen-5-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A81 | ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                 |
| A82 | ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico           |
| A83 | ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-4-isopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico             |
| A84 | ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico      |
| A85 | ácido 1-((5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico       |
| A86 | ácido 4-ciclopropil-1-((5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A88 | ácido 4-cloro-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                        |
| A89 | ácido 4-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                        |
| A90 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-yodo-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                         |
| A91 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                        |
| A92 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(3-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico              |
| A93 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico              |
| A94 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2,4-di(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                            |
| A96 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metoxi-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                       |

|     |                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A98 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-imidazol-5-carboxílico |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|

[Tabla 4]

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                                          |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A99           | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-(p-toliloxi)-1H-imidazol-5-carboxílico                         |
| A100          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(4-fluorofenoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                     |
| A101          | ácido 4-ciano-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                                |
| A102          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-vinil-1H-imidazol-5-carboxílico                                |
| A103          | ácido 4-(1-ciclopenten-1-il)-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                 |
| A104          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(metiltio)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                           |
| A105          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(etiltio)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                            |
| A108          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico              |
| A109          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(3-hidroxipentan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico               |
| A110          | 3-(1-(2,5-diclorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)piridina                                       |
| A117          | 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-4-ciclopropil-N-(metilsulfonil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxamida       |
| A118          | 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-4-ciclopropil-N-(ciclopropilsulfonil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxamida |
| A119          | ácido 2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico                       |
| A121          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico                        |
| A130          | ácido 4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(5-fenoxipiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                       |
| A132          | ácido 1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico                  |
| A133          | ácido 1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico                 |

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                              |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A134          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A135          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico             |
| A136          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico |

[Tabla 5]

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                                             |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A137          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico                 |
| A138          | ácido 4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                |
| A139          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                 |
| A140          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(trifluorometil)-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico      |
| A141          | ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico           |
| A142          | ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A143          | ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A144          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-4-isopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico                       |
| A145          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-4-ciclopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico                     |
| A146          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-isopropil-1H-imidazol-5-carboxílico                        |
| A147          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-4-ciclopropil-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico                      |
| A148          | ácido 4-etil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico                           |
| A149          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-4-etil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico                            |
| A150          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-etil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                            |

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                          |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| A151          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-etil-1H-imidazol-5-carboxílico          |
| A152          | ácido 2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-isopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico   |
| A153          | ácido 4-ciclopropil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A154          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-isopropil-1H-imidazol-5-carboxílico    |
| A155          | ácido 4-ciclopropil-1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico  |
| A156          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico         |

[Tabla 6]

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                              |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A157          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A158          | ácido 2-(5-cianopiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico             |
| A159          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico             |
| A160          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(2-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A161          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A162          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A164          | ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico             |
| A166          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A167          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-nitropiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico             |
| A168          | ácido 2-(5-ciclopropilpiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico       |
| A169          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico                     |

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                               |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A170          | ácido 1-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A171          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                     |
| A172          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-hidroxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A173          | ácido 1-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico  |
| A174          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-etoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico              |
| A175          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-isopropoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico         |
| A176          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-fenilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico              |
| A177          | ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico              |
| A178          | ácido 1-(2,5-dimetilbencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico             |

[Tabla 7]

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                               |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A179          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-dimetilbencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico              |
| A180          | ácido 1-(2,5-dimetilbencil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico              |
| A181          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-etilpiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico               |
| A182          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-(metiltio)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico         |
| A183          | ácido 2-(5-acetilpiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico             |
| A185          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-propoxipiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A188          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-isobutoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico          |
| A189          | ácido 2-(5-(ciclohexilmetoxi)piridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico |

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                                            |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A190          | ácido 2-(5-(benciloxi)piridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico                     |
| A191          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-carboxílico                  |
| A192          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((dimetilamino) metil)-1H-imidazol-5-carboxílico          |
| A193          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((dietilamino)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A194          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico          |
| A195          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico           |
| A196          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(morfolinometil)-1H-imidazol-5-carboxílico                |
| A197          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((4-metilpiperazina-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A199          | ácido 4-((1H-imidazo 1-1-il)metil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico      |
| A200          | ácido 4-((1H-pirazol-1-il)metil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico        |
| A202          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((4-propilpiperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico |

[Tabla 8]

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                                                      |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A203          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((4-(metilsulfonil) piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A204          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((4-(etilsulfonil) piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico  |
| A205          | ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico                                             |
| A206          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                                             |
| A207          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(difluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico                           |
| A208          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-(difluorometil)piridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico                           |

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                                     |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A209          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-etinil-1H-imidazol-5-carboxílico                   |
| A210          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxílico                        |
| A211          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(1-hidroxietil)-1H-imidazol-5-carboxílico          |
| A212          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A213          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico  |
| A214          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico  |
| A215          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-(3-hidroxipentan-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico  |
| A216          | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(3-hidroxipentano-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico  |
| A217          | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(3-hidroxipentan-3-il)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico   |
| A218          | ácido 4-acetil-2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico                   |
| A219          | ácido 4-cloro-1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                    |

[Tabla 9]

|      |                                                                                                    |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A220 | ácido 4-cloro-2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico              |
| A221 | 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-furo[3,4-d]imidazol-6(4H)-ona                     |
| A223 | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(1-(2,5-diclorofenil)etil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico       |
| A225 | ácido 1-((2,5-diclorotiofen-3-il)metil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A226 | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-((2,5-diclorotiofen-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico        |
| A227 | ácido 1-((2,5-diclorotiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico  |
| A228 | ácido 1-((2,4-diclorotiofen-5-il)metil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico |

|      |                                                                                                    |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A229 | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-((2,4-diclorotiofen-5-il)metil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico  |
| A230 | ácido 1-((2,4-diclorotiofen-5-il)metil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico  |
| A231 | ácido 1-(2-cloro-5-metilbencil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico          |
| A232 | ácido 1-(2-cloro-5-metilbencil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico          |
| A233 | ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico       |
| A234 | ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico      |
| A235 | ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-isopropil-1H-imidazol-5-carboxílico   |
| A236 | ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-ciclopropil-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A237 | 3-cloro-5-(1-(2,5-diclorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)piridina                    |
| A238 | ácido 1-(2,5-dimetilbencil)-4-metil-2-(piridin-4-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                     |
| A240 | ácido 2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico            |
| A244 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-4-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                     |
| A245 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico                     |
| A246 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico             |
| A247 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-2-iloxi)-1H-imidazol-5-carboxílico                  |

[Tabla 10]

|      |                                                                                            |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| A248 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-iloxi)-1H-imidazol-5-carboxílico          |
| A250 | ácido 2-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A251 | ácido 2-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico |
| A252 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-imidazol-5-carboxílico |

|      |                                                                                                      |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A253 | ácido 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico           |
| A254 | ácido 2-((2-bromopiridin-3-il)oxi)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico           |
| A255 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-((5-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-imidazol-5-carboxílico           |
| A256 | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-((4-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-imidazol-5-carboxílico           |
| A257 | ácido 2-((4-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico           |
| A258 | ácido 2-((4-bromopiridin-3-il)oxi)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico           |
| A262 | ácido 2-((2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-il) tio)-2-metilpropanoico     |
| A263 | ácido 1-((2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-il) tio)ciclobutanocarboxílico |
| A266 | ácido 2-((5-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-2-il) tio)-2-metilpropanoico     |
| B1   | ácido 1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico                                |
| B2   | ácido 1-((4-metilnaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico                       |
| B3   | ácido 1-((4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico                 |
| B4   | ácido 1-((2-metilnaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico                       |
| B6   | ácido 1-((8-bromonaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico                       |
| B7   | ácido 1-((4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico                 |
| B8   | ácido 1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico                          |
| B9   | ácido 2-(piridin-3-il)-1-((4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metil)-1H-pirrol-5-carboxílico      |

[Tabla 11]

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                 |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B10           | ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico |
| B11           | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico                 |

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                           |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B12           | ácido 1-(2,5-dimetilbencil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico                           |
| B13           | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico                    |
| B14           | ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico                   |
| B15           | ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico    |
| B16           | ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico   |
| B17           | ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-pirrol-5-carboxílico                    |
| B18           | ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico    |
| B19           | ácido 2-(piridin-3-il)-1-(quinolin-8-ilmetil)-1H-pirrol-5-carboxílico                          |
| B20           | ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico                    |
| B21           | ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico             |
| B22           | ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico            |
| B23           | ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico             |
| B24           | N-(metilsulfonyl)-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxamida              |
| B25           | N-(ciclopropilsulfonyl)-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxamida        |
| B26           | 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)-1H-pirrol-5-carboxamida       |
| B27           | N-(ciclopropilsulfonyl)-1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxamida |
| B28           | 1-(2,5-diclorobencil)-N-(metilsulfonyl)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxamida               |
| B29           | 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-N-(metilsulfonyl)-1H-pirrol-5-carboxamida        |

[Tabla 12]

| Compuesto n.º | Nombre del compuesto                                                                          |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| B30           | 2-(5-cloropiridin-3-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-pirrol-5-carboxamida |
| B31           | N-(ciclopropilsulfonil)-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxamida        |
| B32           | N-(ciclopropilsulfonil)-1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxamida |
| B33           | ácido (E)-3-(1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-il)acrílico                  |
| B34           | ácido (E)-3-(1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol-5-il)acrílico            |
| B35           | ácido (E)-3-(1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-il)acrílico           |

Se prefieren más los compuestos de A1, A2, A7, A13, A14, A15, A18, A19, A25, A26, A37, A38, A39, A43, A45, A71, A78, A81, A85, A86, A88, A89, A90, A91, A92, A93, A96, A98, A99, A100, A101, A104, A105, A108, A119, A121, A134, A135, A136, A137, A139, A140, A142, A143, A144, A145, A146, A147, A149, A150, A151, A154, A155, A156, A157, A166, A167, A168, A169, A171, A173, A174, A176, A177, A179, A180, A181, A182, A183, A185, A188, A191, A193, A194, A195, A196, A197, A200, A202, A204, A205, A206, A207, A208, A209, A210, A211, A212, A213, A214, A215, A216, A217, A218, A219, A220, A221, A225, A226, A227, A231, A232, A233, A235, A236, A237, A245, A248, A250, A251, A252, A253, A254, A255, A256, A257, A258, B1, B2, B3, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, B27, B28, B29, B30, B31, B32, B33, B34 y B35. Incluso se prefieren más A1, A2, A7, A13, A14, A15, A19, A26, A81, A119, A121, A134, A135, A137, A139, A147, A156, A169, A233, B1 y B11.

El derivado de piridina representado por la fórmula anterior (I) puede convertirse en sus profármacos por medios convencionales. Un profármaco se refiere a un compuesto que se convierte en un derivado de piridina representado por la fórmula (I) en el organismo mediante enzimas, ácidos gástricos, etc. Los profármacos para el derivado de piridina representado por la fórmula (I) incluyen compuestos en los que el grupo carboxilo en el derivado de piridina se ha esterificado o amidado. Los profármacos usados en la invención son aquellos en los que el grupo carboxilo se ha esterificado con alquilo C<sub>1-6</sub>, esterificado con fenilo, esterificado con carboximetilo, esterificado con dimetilaminometilo, esterificado con pivaloiloximetilo, esterificado con etoxicarboniloxietilo, esterificado con ftalidilo, esterificado con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificado con ciclohexiloxycarboniletilo o metilamidado. También se desvelan en el presente documento compuestos en los que el grupo hidroxilo en el derivado de piridina se ha acilado, alquilado, fosforilado o borado (tal como aquellos en los que el grupo hidroxilo se ha acetilado, palmitoileado, propanoileado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, dimetilaminometilcarbonilado o tetrahidropiranilado), o compuestos en los que el grupo amino en el derivado de piridina se ha acilado, alquilado o fosforilado (tal como aquellos en los que el grupo amino se ha eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, tetrahidropiranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado o terc-butilado). Además, los profármacos para el derivado de piridina representado por la fórmula (I) pueden ser compuestos que se convierten en un derivado de piridina representado por la fórmula (I) en condiciones fisiológicas, tales como las descritas en las páginas 163 a 198 de "Iyakuhi no Kaihatsu [Desarrollo de productos farmacéuticos]," volumen 7, Bunshi Sekkei [Diseño molecular], publicado en 1990 por Hirokawa Shoten. Obsérvese que, entre los derivados de piridina representados por la fórmula (I), un compuesto en el que R<sub>3</sub> y/o R<sub>4</sub> es -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> o un compuesto en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> están condensados para formar un anillo de lactona también pueden ser un profármaco que produce, en el organismo, un compuesto en el que R<sub>3</sub> y/o R<sub>4</sub> es un ácido carboxílico o un compuesto en el que R<sub>3</sub> es un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo y R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo. Tales derivados de piridina representados por la fórmula (I), que también pueden ser un profármaco, incluyen A3, A221, A267, A268, A269, A270, A271, A272, A273, A274, A75, A276, A277, A278, A279, A280, A281 y A282.

Si fuera necesario, el derivado de piridina representado por la fórmula (I), o un profármaco del mismo, de la presente invención puede convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido carbónico; sales con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido

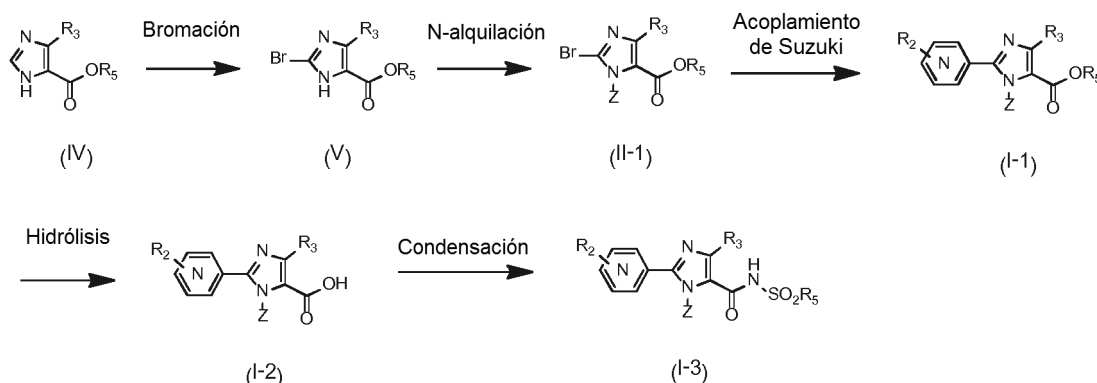
maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; sales con aminoácidos, tales como lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico y ácido aspártico; sales con metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; sales con metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio; sales con metales, tales como aluminio, cinc y hierro; sales con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, piperidina, piperazina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitohexilamina, N-metil glucamina y N,N'-dibenciletilendiamina; sales de amonio, y similares.

Si fuera necesario, el derivado de piridina representado por la fórmula anterior (I), o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede convertirse en sus solvatos. Tales disolventes pueden incluir agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanol, t-butanol, acetonitrilo, acetona, metiletilcetona, cloroformo, acetato de etilo, éter dietílico, t-butil metil éter, benceno, tolueno, DMF, DMSO, etc. En particular, agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetonitrilo, acetona, metil etil cetona y acetato de etilo pueden mencionarse como preferidos.

Aunque la síntesis de los derivados de piridina representados por la fórmula anterior (I) puede realizarse por cualquier método, los presentes derivados pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema A más adelante cuando A es un enlace sencillo; R<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; R<sub>3</sub> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo; y R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, o -CONHSO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>. Es decir, después de que el derivado de imidazol (IV) se brome para dar el compuesto (V), se realice N-alquilación mediante una reacción usando una base y un compuesto de haluro, o mediante una reacción de Mitsunobu usando un alcohol, para dar el compuesto (II-1). El compuesto (I-1) se obtiene mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto (II-1) y un derivado de boronato. El compuesto (I-2) puede obtenerse hidrolizando el grupo éster. Adicionalmente, si fuera necesario, la acilsulfonamida (I-3) también puede obtenerse realizando una reacción de condensación con una alquilsulfonamida.

[Fórmula Química 40]

Esquema A



Los reactivos adecuados para la bromación del compuesto (IV) a (V) en el Esquema A pueden incluir bromo, N-bromosuccinimida (NBS), etc. Los disolventes en esta reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o 1,2-dietoxietano, disolventes halogenados, tales como diclorometano o tetracloruro de carbono, acetonitrilo, disolventes mixtos de los mismos, o similares. Esta reacción tiene lugar a de 0 °C a 100 °C, pero se realiza preferiblemente de temperatura ambiente a 50 °C.

La N-alquilación del compuesto (V) para dar el compuesto (II-1) tiene lugar en una reacción usando una base y un compuesto de haluro, o mediante una reacción de Mitsunobu usando un alcohol. Cuando se usan una base y un compuesto de haluro, la base puede incluir carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropiletilamina, hidruro sódico, etc., entre las cuales, la base preferida es carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina o diisopropiletilamina. El compuesto de haluro incluye cloruro, bromuro o yoduro, entre los cuales, el compuesto preferido de haluro es un cloruro o bromuro. La temperatura para la reacción en presencia de una base y un compuesto de haluro es preferiblemente de temperatura ambiente a 150 °C, y más preferiblemente de 50 °C a 120 °C. Los disolventes en esta reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o 1,2-dietoxietano, amidas, tales como dimetilformamida o N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, xileno, disolventes mixtos de los mismos, o similares. La N-alquilación del compuesto (V) para dar el compuesto (II-1) también tiene lugar mediante una reacción de Mitsunobu con un alcohol. Como para las condiciones para la reacción de Mitsunobu, un compuesto de fosfina, un agente de condensación, un alcohol y el compuesto (V) reaccionan en un disolvente inerte para dar el compuesto (II-1). La fosfina incluye tributilfosfina, trietilfosfina, triciclohexilfosfina, etc., pero preferiblemente trietilfosfina. Un agente de condensación adecuado es azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD).

La temperatura de reacción para esta reacción de Mitsunobu puede ser cualquiera de 0 °C a 100 °C, pero la temperatura de la reacción preferida es de temperatura ambiente a 80 °C. El disolvente en la reacción de Mitsunobu incluye, pero no está limitado particularmente a, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o 1,2-dietoxietano, amidas, tales como dimetilformamida o N-metilpirrolidona, disolventes halogenados, tales como diclorometano, tolueno, xileno, disolventes mixtos de los mismos, o similares.

La reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto (II-1) para dar el compuesto (I-1) tiene lugar calentando el compuesto (II-1), un derivado de boronato, un catalizador de paladio y una base en un disolvente inerte para la reacción. Preferiblemente, esta reacción se realiza en una atmósfera de gas inerte. Los ejemplos preferidos del derivado de boronato pueden incluir ácido borónico y pinacol éster del ácido borónico. Como el catalizador de paladio, se usa preferiblemente [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) (PdCl<sub>2</sub>(dppf)), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), o similar. Como la base, pueden mencionarse como preferidas carbonato potásico, carbonato de cesio o fosfato potásico. Aunque el disolvente en esta reacción no está particularmente limitado, es preferible usar, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o 1,2-dietoxietano, amidas, tales como dimetilformamida o N-metilpirrolidona, alcoholes, tales como etanol, 2-propanol o butanol, tolueno, xileno, agua o disolventes mixtos de los mismos. Esta reacción tiene lugar de 50 °C a 150 °C, pero se realiza preferiblemente de 80 °C a 120 °C.

La reacción de hidrólisis del compuesto (I-1) para dar el compuesto (I-2) tiene lugar haciendo reaccionar el compuesto (I-1) con un equivalente o un ligero exceso de una base en un disolvente mixto de un disolvente inerte para la reacción y agua. Las bases preferidas pueden incluir hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Aunque el disolvente no está particularmente limitado, es preferible usar, por ejemplo, un disolvente mixto de un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano (THF) o alcohol (tal como metanol o etanol) y agua para la reacción. Esta reacción tiene lugar a de 0 °C a 100 °C, pero se realiza preferiblemente de temperatura ambiente a 60 °C.

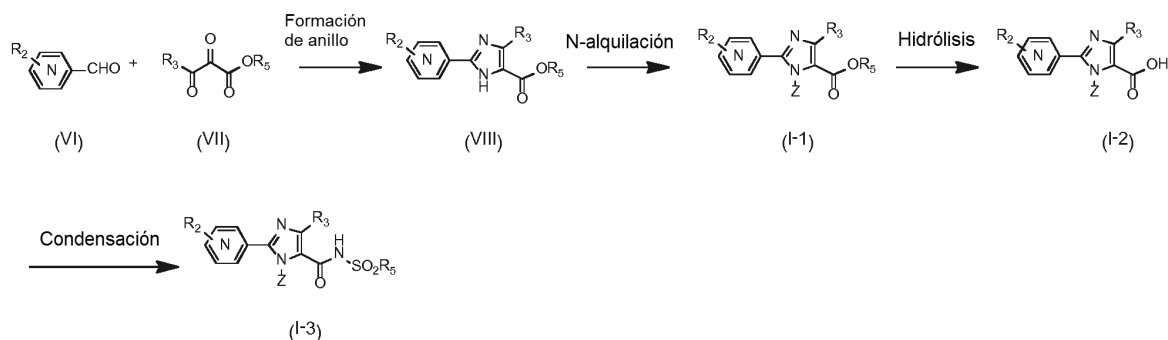
La reacción de condensación del compuesto (I-2) para dar el compuesto (I-3) tiene lugar haciendo reaccionar el compuesto (I-2) con una alquilsulfonamida en presencia de una base y un agente de condensación en un disolvente inerte. El disolvente incluye, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o 1,2-dietoxietano, disolventes halogenados, tales como diclorometano o tetracloruro de carbono, acetonitrilo, disolventes mixtos de los mismos, o similares. El disolvente preferido es tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida o diclorometano. La base puede incluir carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropiletilamina, hidruro sódico, etc., pero la base preferida es trietilamina o diisopropiletilamina. El agente de condensación incluye dicianohexilcarbodiimida (DCC), difenilfosforilazida (DPPA), hidroccloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI o WSC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU), etc., pero preferiblemente WSC. La temperatura de reacción puede ser cualquiera de 0 °C a 100 °C, pero la temperatura de la reacción preferida es de temperatura ambiente a 50 °C.

Nótese que el compuesto de la fórmula (II) descrito anteriormente puede usarse como el compuesto (II-1) en el Esquema A anterior.

Los presentes derivados también pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema B posterior, por ejemplo, cuando A es un enlace sencillo, R<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno, R<sub>3</sub> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, o -CONHSO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>. Es decir, después de obtenerse el compuesto (VIII) mediante una reacción de formación de anillo de imidazol usando el compuesto (VI) y el compuesto (VII), se realiza N-alquilación mediante una reacción usando una base y un compuesto de haluro, o mediante una reacción de Mitsunobu usando un alcohol, para dar el compuesto (I-1). Como en el Esquema A, el compuesto (I-2) puede obtenerse hidrolizando el grupo éster. Adicionalmente, si fuera necesario, el compuesto de acilsulfonamida (I-3) también puede obtenerse realizando una condensación con una alquilsulfonamida.

[Fórmula Química 41]

Esquema B



Aquí, la reacción de formación del anillo de imidazol usando el compuesto (VI) y el compuesto (VII) tiene lugar, por ejemplo, calentando el compuesto (VI) y el compuesto (VII) en un disolvente mixto de tolueno y agua en presencia de 2 o más equivalentes, preferiblemente 10 o más equivalentes, de acetato amónico. La temperatura de reacción para esta reacción es preferiblemente de temperatura ambiente a 150 °C, y más preferiblemente de 50 °C a 120 °C.

5 Preferiblemente, la reacción de N-alquilación del compuesto (VIII) para dar el compuesto (I-1), la reacción de hidrólisis del compuesto (I-1) para dar el compuesto (I-2) y la reacción de condensación del compuesto (I-2) para dar el compuesto (I-3) se realizan en las condiciones inertes descritas en el Esquema A.

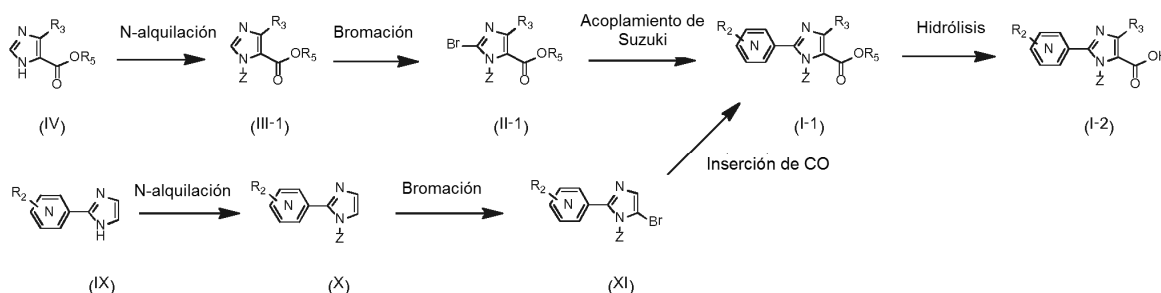
Los presentes derivados pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema C posterior cuando A es un enlace sencillo, R<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno, R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>. Es decir, después de obtenerse el compuesto (III-1) mediante una

10 reacción de N-alquilación del derivado de imidazol (IV), el compuesto (II-1) se obtiene mediante bromación. Como en el Esquema A, el acoplamiento de Suzuki del compuesto (II-1) y un derivado de boronato se realiza para dar el compuesto (I-1). Adicionalmente, el compuesto (I-2) puede obtenerse hidrolizando el grupo éster. Además, como una ruta alternativa cuando R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, el compuesto (I-1) también puede obtenerse mediante una

15 reacción de N-alquilación del compuesto (IX) fácilmente sintetizable para dar el compuesto (X), seguido de una reacción de bromación para dar el compuesto (XI), y adicionalmente seguido de una reacción de inserción de CO en un alcohol usando paladio.

[Fórmula Química 42]

Esquema C



Para la reacción de N-alquilación del compuesto (IV) para dar el compuesto (III-1) en el Esquema C, se prefieren las condiciones descritas en el Esquema A. Para la bromación del compuesto (III-1) para dar el compuesto (II-1), se prefieren las condiciones descritas en el Esquema A, y se prefieren más las condiciones de añadir adicionalmente una cantidad catalítica de 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN). Preferiblemente, la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto (II-1) para dar el compuesto (I-1) y la reacción de hidrólisis posterior se realizan en las condiciones

25 descritas en el Esquema A. La reacción de N-alquilación del compuesto (IX) para dar el compuesto (X) y la bromación del compuesto (X) para dar el compuesto (XI) se realizan preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A. La reacción de inserción de CO del compuesto (XI) para dar el compuesto (I-1) tiene lugar usando un catalizador de paladio, una base y el compuesto (XI) en un disolvente de alcohol en una atmósfera de CO. Como el disolvente de alcohol, se prefiere metanol o etanol. Como el catalizador de paladio, se prefiere [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (PdCl<sub>2</sub>(dppf)), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), etc. La base es preferiblemente trietilamina o diisopropiletilamina. La temperatura de reacción para esta reacción es preferiblemente de temperatura ambiente a 150 °C y más preferiblemente de 50 °C a 90 °C.

Nótese que el compuesto de la fórmula (II) descrito anteriormente puede usarse como el compuesto (II-1) en el Esquema C anterior y el compuesto de la fórmula (III) descrito anteriormente puede usarse como el compuesto (III-1) en el Esquema C anterior.

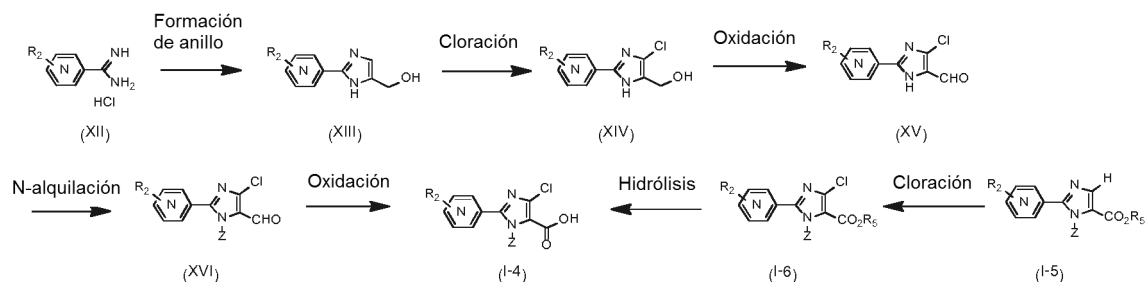
35

El presente derivado puede sintetizarse de acuerdo con el Esquema D posterior cuando A es un enlace sencillo, R<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno, R<sub>3</sub> es un átomo de cloro y R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo. Es decir, se usan el hidrocloreto de amidina (XII) y dímero de dihidroxiacetona para formar un anillo de imidazol para obtener el compuesto de alcohol (XIII). Después de obtenerse el compuesto (XIV) mediante cloración, se obtiene el compuesto de aldehído (XV) mediante oxidación. El compuesto (I-4) puede obtenerse mediante N-alquilación para dar el compuesto (XVI),

40 seguido de, oxidación adicional. Además, como una ruta alternativa, el compuesto (I-4) también puede obtenerse mediante cloración del compuesto (I-5) que corresponde al compuesto (I-1) en el Esquema C anterior, en donde R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, para dar el compuesto (I-6), seguido de hidrólisis.

## [Fórmula Química 43]

## Esquema D

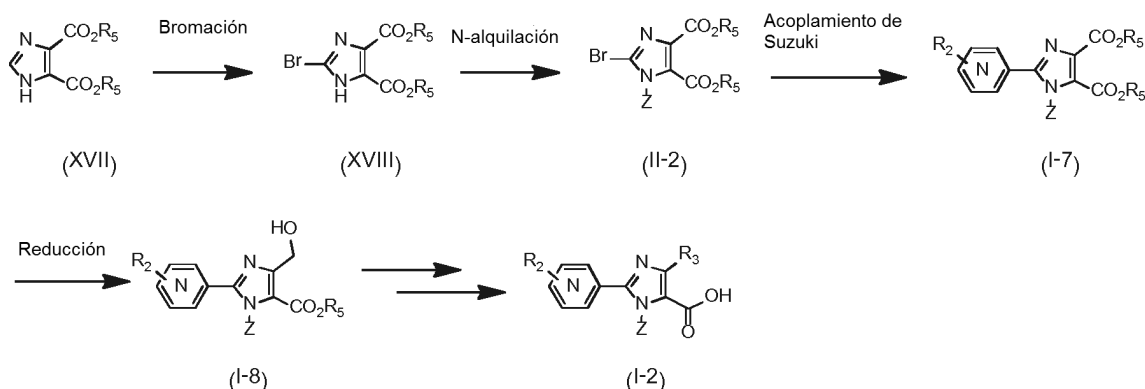


La reacción de formación de anillo de imidazol del compuesto (XII) para dar el compuesto (XIII), se realiza preferiblemente en condiciones donde se usan cloruro de amonio y dímero de dihidroxiacetona en amoniaco acuoso. Esta reacción tiene lugar de 50 °C a 100 °C, pero se realiza preferiblemente de 80 a 100 °C. Los agentes de cloración para el compuesto (XIII) pueden incluir N-clorosuccinimida (NCS), cloro, etc., pero preferiblemente N-clorosuccinimida (NCS). Esta reacción tiene lugar de temperatura ambiente a 50 °C, pero es más preferible realizar la reacción a temperatura ambiente en para reducir reacciones secundarias. La oxidación del compuesto (XIV) para dar el compuesto (XV) se realiza preferiblemente usando dióxido de manganeso, y el disolvente de reacción es preferiblemente un disolvente halogenado, tal como diclorometano. La N-alquilación del compuesto (XV) para dar el compuesto (XVI) se realiza preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A. Para la reacción de oxidación del compuesto (XVI) para dar el compuesto (I-4), la reacción de Pinnick es ampliamente conocida, y se prefieren las condiciones de uso de clorito sódico y dihidrogenofosfato sódico en presencia de 2-metil-2-butenol. Como el disolvente de reacción, es preferible usar un disolvente mixto de tetrahidrofurano (THF) o un alcohol, tal como t-butanol o propanol, y agua. La temperatura de reacción es preferiblemente de temperatura ambiente a 50 °C. Como para la cloración del compuesto (I-5) para dar el compuesto (I-6), es preferible realizar la reacción usando N-clorosuccinimida (NCS) en acetonitrilo. Esta reacción tiene lugar de temperatura ambiente a 100 °C, pero se realiza preferiblemente de 50 °C a 80 °C. La hidrólisis del compuesto (I-6) para dar el compuesto (I-4) se realiza preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A.

Los derivados presentes pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema E posterior cuando A es un enlace sencillo, R<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno, R<sub>3</sub> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo acetilo, un grupo difluorometilo o un grupo etinilo y R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo. Es decir, el compuesto de diéster (XVII) se convierte en el compuesto (XVIII) mediante una reacción de bromación y después en el compuesto (II-2) mediante una reacción de N-alquilación. Después de obtenerse el compuesto (I-7) posteriormente mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki, se obtiene el compuesto de hidroximetilo (I-8), reducido únicamente en la posición 4, mediante una reacción de reducción selectiva usando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). El compuesto (I-2) puede sintetizarse convirtiendo el resto de hidroximetilo en diversos restos R<sub>3</sub> a través de diversas reacciones de conversión comunes en síntesis orgánicas, seguido finalmente de una reacción de hidrólisis.

## [Fórmula Química 44]

## Esquema E



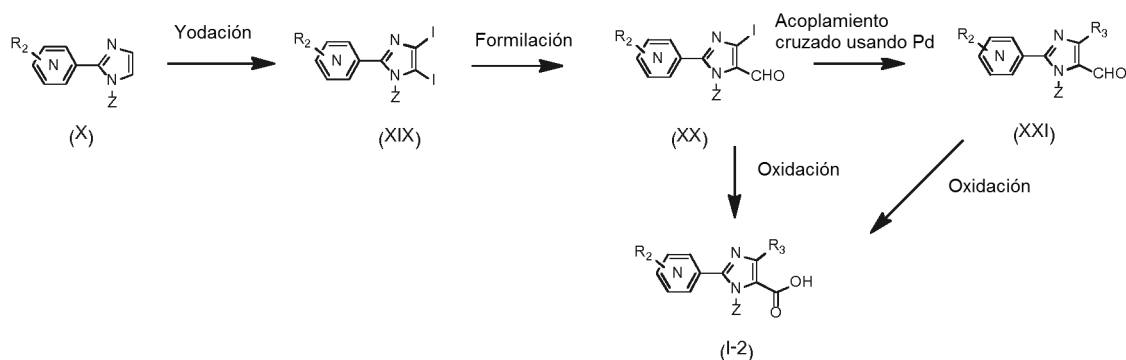
En el Esquema E, la bromación del compuesto (XVII) para dar el compuesto (XVIII), la reacción de N-alkilación del compuesto (XVIII) para dar el compuesto (II-2), y la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto (II-2) para dar el compuesto (I-7) se realizan preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A. Como para la reacción de reducción del compuesto (I-7) para dar el compuesto (I-8), es preferible realizar una reacción de reducción en un disolvente de tetrahidrofurano (THF) usando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). Esta reacción tiene lugar de -50 °C a 50 °C, pero se realiza preferiblemente de -40 °C a temperatura ambiente. Como para la conversión del resto de hidroximetilo del compuesto (I-8), se hace posible la conversión adicional en diversos restos de R<sub>3</sub> convirtiendo el resto de alcohol en un aldehído a través de oxidación con dióxido de manganeso, o convirtiendo el resto de alcohol en un grupo bromo usando tribromofosfina, seguido de transformaciones adicionales de estos grupos aldehído y bromo en restos R<sub>3</sub>. La hidrólisis se realiza preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A.

Nótese que el compuesto de la fórmula (II) descrito anteriormente puede usarse como el compuesto (II-2) en el Esquema E anterior.

Los presentes derivados pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema F posterior cuando A es un enlace sencillo, R<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno, R<sub>3</sub> es un átomo de yodo, un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo fenoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo. Es decir, el compuesto (X) obtenido en el Esquema (C) se yoda para dar el compuesto (XIX), seguido de formilación selectiva para dar el compuesto (XX). Después de obtenerse posteriormente el compuesto (XXI) mediante acoplamiento de Suzuki, cianación o eterificación a través de la introducción de alcohol, tiol, fenol o similares, etc. en las condiciones de uso de paladio, el compuesto (I-2) puede obtenerse realizando la oxidación de Pinnick. Cuando R<sub>3</sub> es un átomo de yodo, el compuesto (XX) se oxida directamente para dar el compuesto (I-2).

[Fórmula Química 45]

Esquema F



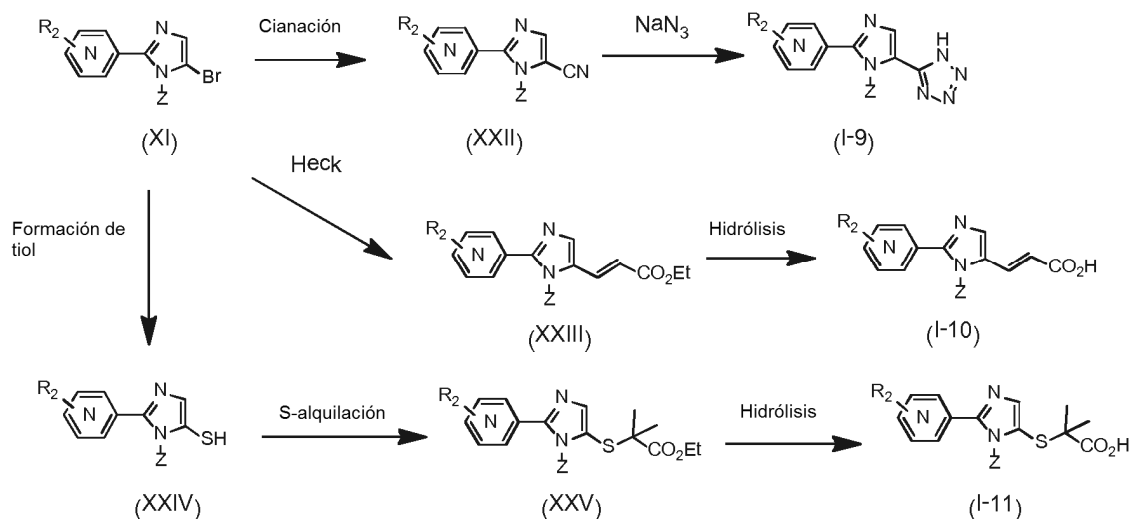
Preferiblemente, la reacción de yodación del compuesto (X) para dar el compuesto (XIX) en el Esquema F se realiza en metanol usando yodo y sulfato de plata. Esta reacción tiene lugar a de 0 °C a 100 °C, pero se realiza preferiblemente de temperatura ambiente a 50 °C. Como para la formilación selectiva del compuesto (XIX) para dar el compuesto (XX), es preferible realizar la reacción usando un reactivo de Grignard, tal como EtMgBr o un reactivo de litio, tal como nBuLi, en DMF o en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (THF) y DMF. Esta reacción tiene lugar de -50 °C a 50 °C, pero se realiza preferiblemente de 0 °C a temperatura ambiente. En la conversión del compuesto (XX) para dar el compuesto (XXI), la reacción de acoplamiento de Suzuki se realiza preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A. La cianación usando paladio, se realiza preferiblemente en las condiciones donde un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) (PdCl<sub>2</sub> (dppf)) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) y ZnCN<sub>2</sub> se calentaron en DMF. Esta reacción tiene lugar de 50 °C a 150 °C, pero se realiza preferiblemente de 80 °C a 100 °C. Para la eterificación a través de la introducción de alcohol, tiol, fenol o similares, se prefieren las condiciones de uso de CuI, 1,10-fenantrolinea y carbonato de cesio en presencia del compuesto (XX) y cualquiera de los disolventes alcohol, tiol, fenol, o similares. La temperatura de reacción es preferiblemente de 50 °C a 100 °C. La reacción de oxidación de Pinnick del compuesto (XX) o el compuesto (XXI) se realiza preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema D.

Los derivados presentes pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema G posterior cuando A es un enlace sencillo, R<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno, R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, R<sub>4</sub> es un grupo tetrazolilo, ácido acrílico o ácido tiometilpropanoico. Es decir, para un compuesto de tetrazol, el compuesto (I-9) puede obtenerse introduciendo un grupo ciano usando paladio en el compuesto (XI) obtenido en el Esquema C anterior para dar el compuesto (XXII) y después convirtiendo el grupo ciano en un grupo tetrazolilo usando azida sódica. Para ácido acrílico, el compuesto (I-10) puede obtenerse realizando una reacción de Heck en el compuesto (XI) para dar el compuesto (XXIII), seguido de una reacción de hidrólisis. Para ácido tiometilpropanoico, el compuesto (I-11) puede obtenerse mediante la introducción de un grupo SH usando paladio para dar el compuesto (XXIV), seguido de S-alkilación para dar el

compuesto (XXV) y finalmente seguido de hidrólisis.

[Fórmula Química 46]

Esquema G



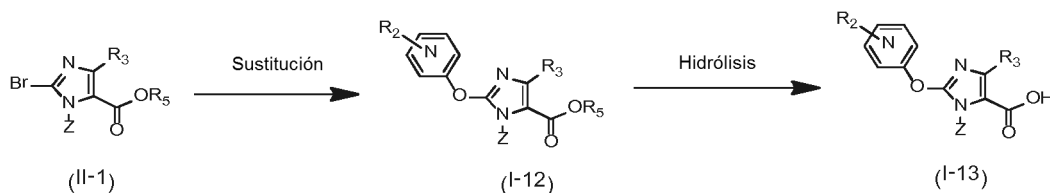
- 5 Para la reacción de cianación del compuesto (XI) para dar el compuesto (XXII), se prefieren las condiciones de calentamiento en DMF con un catalizador de paladio, tal como [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) ( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) y  $\text{ZnCN}_2$ . Esta reacción tiene lugar de 50 °C a 150 °C, pero se realiza preferiblemente de 80 °C a 100 °C. La conversión del compuesto (XXII) para dar el compuesto (I-9) se realiza preferiblemente usando hidrocloreuro de trietilamina y azida sódica en DMF. Esta reacción tiene lugar de 100 °C a 170 °C, pero se realiza preferiblemente de 120 °C a 150 °C. La reacción de Heck para convertir el
- 10 compuesto (XI) en el compuesto (XXIII) tiene lugar usando un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) ( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ), una base tal como carbonato potásico, acetato potásico, trietilamina o diisopropiletilamina, el compuesto (XI) y un éster de ácido acrílico en acetonitrilo, o en un disolvente de tipo amida, tal como DMF o DMA, en condiciones de calentamiento.
- 15 Esta reacción tiene lugar de temperatura ambiente a 150 °C, pero se realiza preferiblemente de 80 °C a 140 °C. La hidrólisis se realiza preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A. Como para la introducción de un grupo SH en el compuesto (XI) para dar el compuesto (XXIV), se introduce un resto de alquiltiol calentando el compuesto (XI), 3-mercaptopropionato de 2-etilhexilo,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , Xantphos y diisopropiletilamina en 1,4-dioxano en una atmósfera de nitrógeno, y después se realiza una reacción de  $\beta$ -eliminación en condiciones básicas para dar el
- 20 compuesto (XXIV), con referencia al documento: Org. Lett. 2004, 6, 4587-4590; u Org. Lett. 2007, 9, 3687-3689. Para la reacción de  $\beta$ -eliminación, se prefieren las condiciones de uso de un ligero exceso de  $\text{KOtBu}$  en DMF a temperatura ambiente. La S-alkilación del compuesto (XXIV) para dar el compuesto (XXV) se realiza preferiblemente en condiciones similares a aquellas para la N-alkilación en el Esquema A, y más preferiblemente en las condiciones de uso de una base y un compuesto de haluro. La hidrólisis se realiza preferiblemente en las
- 25 condiciones descritas en el Esquema A.

Los presentes derivados pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema H posterior cuando A es un átomo de oxígeno,  $\text{R}_1$  es un átomo de nitrógeno,  $\text{R}_3$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y  $\text{R}_4$  es un grupo carboxilo. Es decir, el compuesto (I-13) puede sintetizarse realizando una reacción de sustitución usando a fenol y una base en el compuesto (II-1) obtenido en el Esquema A anterior para dar el compuesto (I-12), y después realizando una reacción de hidrólisis.

[Fórmula Química 47]

Esquema H

La reacción de sustitución del compuesto (II-1) para dar el compuesto (I-12)



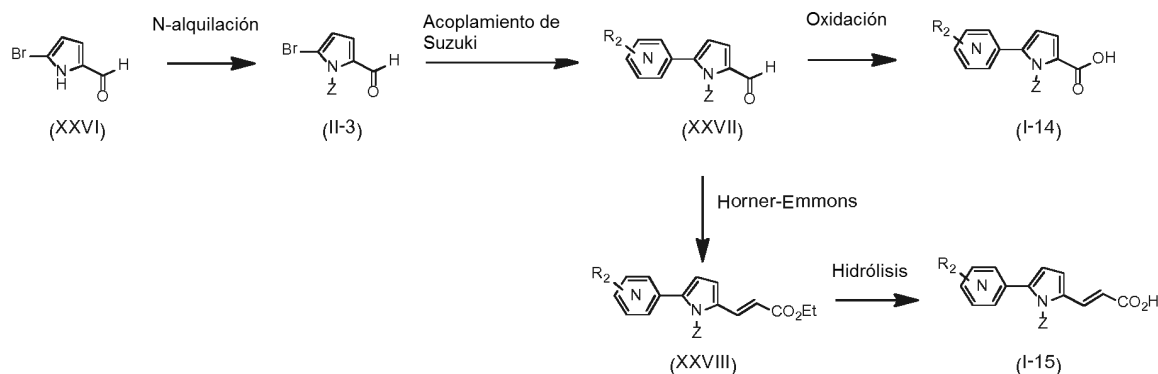
tiene lugar haciendo reaccionar el compuesto (II-1) con un fenol en DMF, en presencia de una base, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio. Esta reacción tiene lugar de 50 °C a 150 °C, pero se realiza preferiblemente de 90 °C a 130 °C. La hidrólisis del compuesto (I-12) para dar el compuesto (I-13) se realiza preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A.

- 5 Nótase que el compuesto de la fórmula (II) descrito anteriormente puede usarse como el compuesto (II-1) en el Esquema H anterior.

Adicionalmente, los presentes derivados pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema I posterior cuando A es un enlace sencillo, R<sub>1</sub> es CH, R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno y R<sub>4</sub> es un grupo carboxilo o ácido acrílico. Es decir, para un ácido carboxílico, después de N-alquilarse el derivado de pirrol conocido (XXVI) para dar el compuesto (II-3), el compuesto (XXVII) se obtiene mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki con un derivado de boronato. El compuesto diana (I-14) puede obtenerse mediante una reacción de oxidación posterior. Para un ácido acrílico, el compuesto (I-15) puede obtenerse realizando una reacción de Horner-Emmons en el compuesto (XXVII) para dar el compuesto (XXVIII), seguido de hidrólisis.

[Fórmula Química 48]

15 Esquema I



Preferiblemente, la reacción de N-alquilación del compuesto (XXVI) para dar el compuesto (II-3) en el Esquema I y la posterior reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto (II-3) se realizan en las condiciones descritas en el Esquema A. Preferiblemente, la reacción de oxidación del compuesto (XXVII) se realiza en las condiciones descritas en el Esquema D. La reacción de Horner-Emmons del compuesto (XXVII) para dar el compuesto (XXVIII) tiene lugar haciendo reaccionar el compuesto (XXVII) con dietilfosfonacetato de etilo en THF, en presencia de una base, tal como hidruro sódico o nBuLi. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0 °C a temperatura ambiente. La hidrólisis posterior se realiza preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A.

- 25 Nótase que el compuesto de la fórmula (II) descrito anteriormente puede usarse como el compuesto (II-3) en el Esquema I anterior.

Una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de gota, hiperuricemia y similares, que contiene un derivado de piridina o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, de la presente invención como ingrediente activo se preparó opcionalmente con vehículos, excipientes y otros aditivos habitualmente usados para formular preparaciones farmacéuticas. Los vehículos y excipientes para formular preparaciones farmacéuticas pueden ser sólidos o líquidos e incluyen, por ejemplo, lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, aceite de oliva, aceite de sésamo, manteca de cacao, etilenglicol, etc., y otros que se usan habitualmente. La administración puede ser en cualquier forma para administración oral tal como mediante comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos o preparaciones líquidas, o de administración parenteral tal como mediante inyecciones, tal como inyección intravenosa e inyección intramuscular, supositorios o administración transdérmica.

Para el propósito de la presente invención, "prevenir" se refiere a evitar que se contraiga o desarrolle una enfermedad en un individuo que aún no la ha contraído o desarrollado, y "tratar" se refiere a curar, suprimir o mejorar una enfermedad o síntoma en un individuo que ya la ha contraído o desarrollado.

La dosis eficaz del ingrediente activo en un inhibidor de URAT1 o un agente para el tratamiento o prevención de la presente invención puede variar dependiendo de la vía de administración, la edad y género del paciente, el grado de la enfermedad y similares, pero generalmente es de aproximadamente 0,1 a 100 mg/día. La frecuencia de dosis es generalmente de 1 a 3 veces/día o 1 a 7 veces/semana. Se prefiere que las preparaciones farmacéuticas se preparen para cumplir estas condiciones.

**[Ejemplos]**

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos funcionales, pero sin limitarse a los mismos. Las abreviaturas usadas en la presente invención son como se indican a continuación:

- 5        DMF = N,N-dimetilformamida  
          THF = tetrahidrofurano  
          NBS = N-bromosuccinimida  
          NCS = N-clorosuccinimida  
          DEAD = azodicarboxilato de dietilo
- 10       DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo  
          PdCl<sub>2</sub> (dppf) = [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)  
          PdCl<sub>2</sub> (dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano  
          BSA = N,O-bis(trimetilsilil)acetamida  
          AIBN = 2,2'-azobis(isobutironitrilo)
- 15       HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio  
          WSC = hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida  
          DMAP = N,N-dimetilamino-4-aminopiridina  
          DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio  
          DAST = trifluoruro de dietilaminoazufre
- 20       Las estructuras de los nuevos compuestos aislados se confirmaron por RMN <sup>1</sup>H y/o espectrometría de masas usando un instrumento de un solo cuadrupolo equipado con una fuente de electronebulización y otros métodos analíticos adecuados.
- 25       Para los compuestos cuyos espectros de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub> o CD<sub>3</sub>OD) se midieron, se muestran sus desplazamientos químicos (δ: ppm) y constantes de acoplamiento (J: Hz). Para los resultados de espectroscopía de masas, la medición observada se muestra como M<sup>+</sup>+H, es decir, el valor de la masa molecular del compuesto (M) más un protón (H<sup>+</sup>). Las abreviaturas posteriores se refieren respectivamente a las siguientes.
- s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, s a = singlete ancho, m = multiplete.
- 30       Los compuestos sintetizados de acuerdo con los métodos de los siguientes Ejemplos también se analizaron por análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y mediante espectroscopía de masas usando un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (TOF-EM: Tiempo de vuelo-Espectroscopía de masas) equipado con una fuente iónica de electronebulización.
- El tiempo de retención (en minutos) de un compuesto en el análisis de HPLC en las siguientes condiciones analíticas se muestra como tiempo de retención de HPLC.
- Condiciones de medición de HPLC
- 35       Instrumento: Hewlett-Packard 1100HPLC  
          Columna: Intakt Cadenza CD-C18 100 mm x 4,6 mm 3 μm  
          UV: detección de PDA (254 nm)  
          Temperatura de columna: 40 °C  
          Condiciones de gradiente:
- 40       Disolventes: A: H<sub>2</sub>O/acetonitrilo = 95/5  
                       TFA a 0,05 % (ácido trifluoroacético)

B: H<sub>2</sub>O/acetonitrilo = 5/95

TFA a 0,05 % (ácido trifluoroacético)

Caudal: 1,0 ml/min

Gradientes: de 0 a 1 minuto, Disolvente B: 2 %, Disolvente A: 98 %

5 de 1 a 14 minutos, Disolvente B: 2 %→100 %, Disolvente A: 98 %→0 %

de 14 a 17 minutos, Disolvente B: 100 %, Disolvente A: 0 %

de 17 a 19 minutos, Disolvente B: 100 %→2 %, Disolvente A: 0 %→98 %

10 Para los resultados de espectroscopía de masas, se muestran el valor de "M<sup>+</sup>+H" observado usando el aparato y las condiciones analíticas listadas más adelante (Masa obs.: es decir, el valor observado de la masa molecular del compuesto (M) más un protón (H<sup>+</sup>)) y el valor calculado de "M<sup>+</sup>+H" (Masa pred.), así como la fórmula de composición calculada a partir del valor observado de "M<sup>+</sup>+H".

Condiciones de medición de TOF-EM

Espectrómetro de masas: Shimadzu Corporation LCMS-IT-TOF

CL: Prominencia

15 Columna: Phenomenex Synergi Hydro-RP, 4,0 mm x 20 mm, 2,5 μm

UV: detección de PDA (254 nm)

Caudal: 0,6 ml/min

Temperatura de columna: 40 °C

Voltaje de detección: 1,63 kV

20 Condiciones de gradiente:

Disolventes: A: H<sub>2</sub>O/acetonitrilo = 95/5

HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %

B: H<sub>2</sub>O/acetonitrilo = 5/95

HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %

25 Caudal: 0,5 ml/min

Gradientes: de 0 a 0,2 minutos, Disolvente B: 2%, Disolvente A: 98%

de 0,2 a 2,5 minutos, Disolvente B: 2%→100%, Disolvente A: 98%→0%

de 2,5 a 3,8 minutos, Disolvente B: 100 %, Disolvente A: 0 %

de 3,8 a 4,0 minutos, Disolvente B: 100 %→2 %, Disolvente A: 0 %→98 %

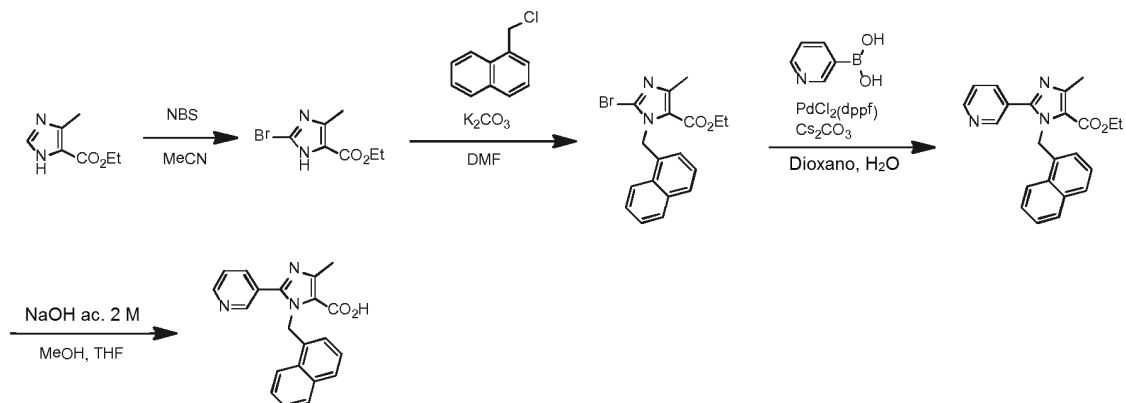
30 de 4,0 a 5,0 minutos, Disolvente B: 2%, Disolvente A: 98%

[Ejemplo 1]

Producción de ácido 4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico

(Compuesto A2) (Esquema A)

## [Fórmula Química 49]



(1) Se disolvió 4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (7,5 g, 48,7 mmol) en acetonitrilo (120 ml), se le añadió N-bromosuccinimida (10,4 g, 58,4 mmol) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la reacción, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de lavar con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (3,6 g):

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,35 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,51 (3H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz); m/z de IEN-EM = 233 ( $\text{M}^+$  +H).

(2) Se disolvió 2-bromo-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (5 g, 21,45 mmol) en DMF (40 ml), se le añadieron carbonato potásico (5,93 g, 42,9 mmol) y 1-(clorometil)naftaleno (4,56 g, 25,8 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (3,25 g):

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63-7,53 (2H, m), 7,33 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 7,3, 1,0 Hz), 6,07 (2H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,58 (3H, s), 1,11 (3H, t, J = 7,1 Hz);

m/z de IEN-EM = 373 ( $\text{M}^+$  +H).

(3) Se disolvieron 2-bromo-4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1,5 g, 4,0 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (0,74 g, 6,0 mmol), carbonato de cesio (2,62 g, 8,0 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,3 g, 0,4 mmol) en un disolvente mixto de dioxano (15 ml) y agua (3 ml) y la solución se calentó y se agitó a 100 °C durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo y la solución se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y posteriormente se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener 4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto A3, 1,46 g):

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,58 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,93-7,85 (2H, m), 7,82-7,77 (2H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,24-7,20 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,03 (2H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,67 (3H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz);

m/z de IEN-EM = 372 ( $\text{M}^+$  +H).

(4) Se disolvió 4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1,46 g, 3,93 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y metanol (10 ml), y se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (4 ml, 8,0 mmol) a la solución, y después la mezcla se calentó y se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 2 M (4 ml, 8,0 mmol) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó de acuerdo con el método convencional para obtener ácido 4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico

(Compuesto A2, 0,88 g):

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,60 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,05-8,01 (1H, m), 7,99-7,95 (1H, m), 7,93 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60-7,57 (2H, m), 7,46-7,40 (2H, m), 6,59 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,09 (2H, s), 2,56 (3H, s);

tiempo de retención de HPLC = 7,40 min;

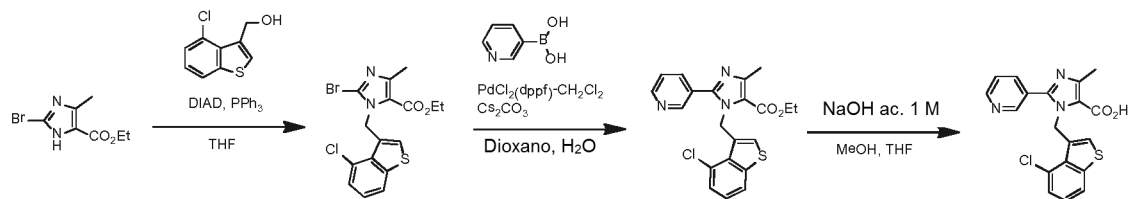
Masa Pred. = 344,1394 ( $M^+ + H$ ,  $C_{21}H_{17}N_3O_2$ );

Masa Obs. = 344,1391 ( $M^+ + H$ ).

[Ejemplo 2]

- 5 Producción de ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A7) (Esquema A)

[Fórmula Química 50]



- 10 (1) Se disolvieron 2-bromo-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1,52 g, 6,0 mmol), (4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metanol (1,79 g, 9,0 mmol) obtenido de acuerdo con un método descrito en una referencia bibliográfica (por ejemplo, documento WO 2002/066457) y trifenilfosfina (2,36 g, 9,0 mmol) en THF (15 ml), se le añadió gota a gota una solución 1,9 M de DIAD en tolueno (4,73 ml, 9,0 mmol) en refrigeración a 0 °C y la mezcla se agitó a 30 °C durante 10 horas. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1,73 g):

- 15 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,41-7,24 (3H, m), 6,15 (2H, s), 4,21 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,57 (3H, s), 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz);

m/z de IEN-EM = 413 ( $M^+ + H$ ).

- 20 (2) Se disolvieron 2-bromo-1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (800 mg, 1,93 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (366 mg, 3,0 mmol), carbonato de cesio (1,06 g, 3,0 mmol),  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (245 mg, 0,3 mmol) en un disolvente mixto de dioxano (19 ml) y agua (1 ml), y la solución se calentó y se agitó a 100 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadió acetato de etilo para extraer la mezcla de reacción, la capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto A267, 0,63 g):

m/z de IEN-EM = 412 ( $M^+ + H$ ).

- 30 (3) Se disolvió 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0,63 g, 1,53 mmol) en un disolvente mixto de THF (6 ml), metanol (6 ml) y agua (3 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (3 ml, 3,0 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (3 ml, 3,0 mmol) y el disolvente orgánico se retiró por destilación. El residuo se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secarse sobre sulfato de magnesio anhidro, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por un método convencional para obtener ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A7, 0,26 g):

- 35 RMN  $^1H$  ( $DMSO-D_6$ )  $\delta$ : 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,60 (1H, dd, J = 4,9, 2,0 Hz), 7,99-7,93 (2H, m), 7,47-7,44 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,87 (1H, s), 6,05 (2H, s), 2,60 (3H, s);

tiempo de retención de HPLC = 7,76 min:

Masa Pred. = 384,0568 ( $M^+ + H$ ,  $C_{19}H_{14}ClN_3O_2S$ );

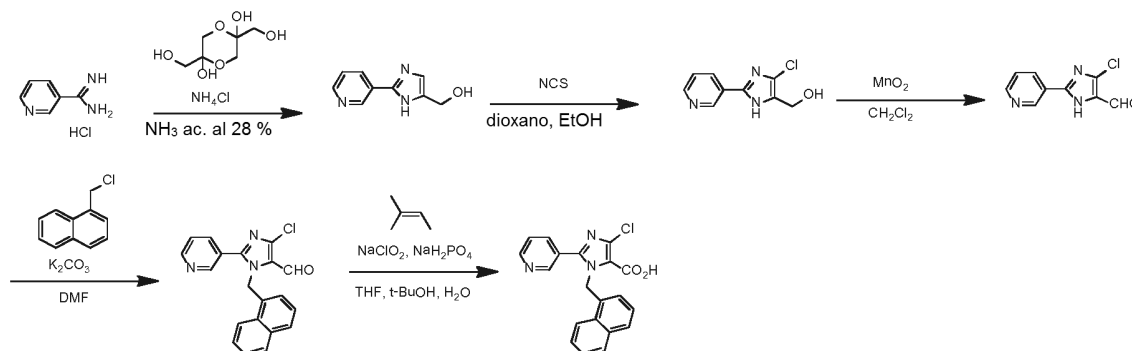
Masa Obs. = 384,0564 ( $M^+ + H$ ).

[Ejemplo 3]

Producción de ácido 4-cloro-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico

(Compuesto A9) (Esquema D)

[Fórmula Química 51]



5

(1) Se disolvieron hidrocloreto de 3-amidinopiridina (10 g, 63,5 mmol), dímero de dihidroxiacetona (11,43 g, 63,6 mmol) y cloruro de amonio (17 g, 317 mmol) en amoniaco acuoso al 28 % (100 ml) y la solución se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de la reacción, se añadió cloruro sódico acuoso saturado (50 ml) y la capa acuosa se extrajo tres veces con un disolvente mixto de acetato de etilo y THF. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un producto en bruto, que posteriormente se lavó con acetonitrilo y hexano para obtener (2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)metanol (3 g):

10

m/z de IEN-EM = 176 ( $M^+$  + H).

(2) En un disolvente mixto de etanol (30 ml) y 1,4-dioxano (30 ml) se disolvió (2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)metanol (2,1 g, 12 mmol), se le añadió N-clorosuccinimida (1,6 g, 12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de la reacción, se añadieron agua (50 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con un disolvente mixto de acetato de etilo y THF. Después de secarse sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener (4-cloro-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)metanol (600 mg):

15

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13,16 (1H, s), 9,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,24 (1H, dt, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 5,31 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,45 (2H, d, J = 4,9 Hz);

20

m/z de IEN-EM = 210 ( $M^+$  + H).

(3) En diclorometano (7 ml), se suspendió (4-cloro-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)metanol (600 mg, 2,86 mmol), se le añadió dióxido de manganeso (4 g, 46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se filtró usando celite y posteriormente el filtrado se concentró para obtener 4-cloro-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carbaldehído (460 mg). Este material se usó según estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional:

25

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 14,22 (1H, s), 9,72 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,42 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz);

m/z de IEN-EM = 208 ( $M^+$  + H).

(4) En DMF (1 ml), se disolvió 4-cloro-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carbaldehído (50 mg, 0,241 mmol), se añadieron carbonato potásico (66,6 mg, 0,482 mmol) y 1-(clorometil)naftaleno (51,0 mg, 0,289 mmol) a la solución y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de la reacción, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y posteriormente se concentró para obtener 4-cloro-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carbaldehído (100 mg). Este material se usó según estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional: m/z de IEN-EM = 348 ( $M^+$  + H).

30

35

(5) Se disolvieron 4-cloro-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carbaldehído (100 mg) y 2-metil-2-buteno (141 mg, 2 mmol) en un disolvente mixto de THF (1 ml) y t-butanol (1 ml), se le añadió gota a gota una solución acuosa (2 ml) de clorito sódico (221 mg, 2,44 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (292 mg, 1,87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la reacción, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por HPLC para obtener

40

ácido 4-cloro-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico

(Compuesto A9, 2,53 mg):

tiempo de retención de HPLC = 8,52 min;

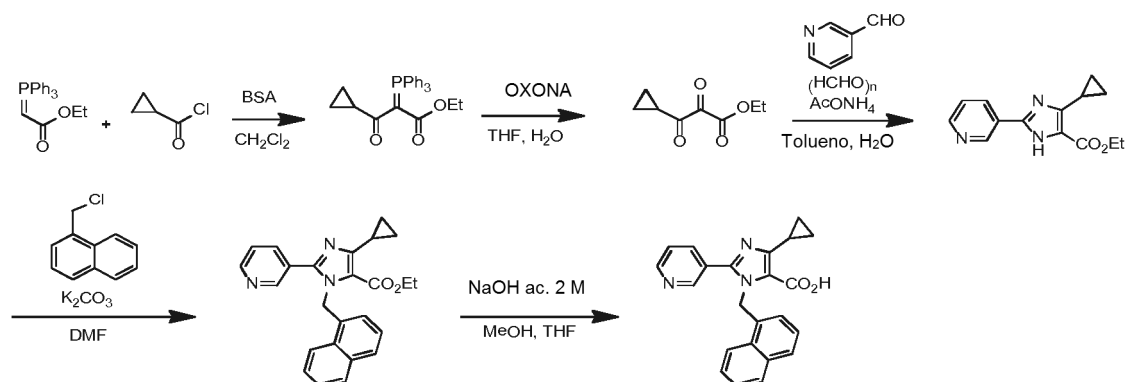
Masa Pred. = 364,0847 ( $M^+ + H$ ,  $C_{20}H_{14}ClN_3O_2$ );

5 Masa Obs. = 364,0847 ( $M^+ + H$ ).

[Ejemplo 4]

Producción de ácido 4-ciclopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A11) (Esquema B)

[Fórmula Química 52]



10

(1) Se disolvió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (16,3 g, 47 mmol) en diclorometano (160 ml), se le añadieron cloruro de ciclopropanocarbonilo (5,4 g, 51 mmol) y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) (11,9 g, 58 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la reacción, se añadió agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener 3-ciclopropil-3-oxo-2-(trifenilfosforanilideno)propanoato de etilo (19,0 g):

15

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,67-7,40 (15H, m), 3,74 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz), 3,35-3,33 (1H, m), 0,85-0,81 (2H, m), 0,71-0,67 (2H, m), 0,65 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz);

m/z de IEN-EM = 417 ( $M^+ + H$ ).

20

(2) Se disolvió 3-ciclopropil-3-oxo-2-(trifenilfosforanilideno)propanoato de etilo (19,0 g, 47 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (300 ml) y agua (200 ml), se le añadió oxona (34,7 g, 56 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la reacción, el material insoluble se retiró por filtración y el sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el disolvente se retiró por destilación. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo obtenido concentrando la capa orgánica se purificó por cromatografía en columna para obtener 3-ciclopropil-2,3-dioxopropanoato de etilo (7,47 g):

25

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4,34 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 2,16-2,11 (1H, m), 1,31 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,25-1,22 (2H, m), 1,15-1,10 (2H, m).

30

(3) Se disolvieron 3-ciclopropil-2,3-dioxopropanoato de etilo (500 mg, 2,9 mmol), nicotinaldehído (315 mg, 2,9 mmol) y acetato amónico (2,26 g, 29 mmol) en un disolvente mixto de tolueno (4 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se calentó y se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después de la reacción, el residuo obtenido retirando por destilación tolueno se purificó por un método convencional para obtener 4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (416 mg):

35

RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 13,07 (1H, s a), 9,16 (1H, s a), 8,56 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 8,33 (1H, s a), 7,46 (1H, dd,  $J = 7,8, 4,9$  Hz), 4,30 (2H, s a), 2,59 (1H, s a), 1,32 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 0,97 (4H, s a);

m/z de IEN-EM = 258 ( $M^+ + H$ ).

(4) Se disolvió 4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (50 mg, 0,194 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron carbonato potásico (53,7 mg, 0,389 mmol) y 1-(clorometil)naftaleno (41,2 mg, 0,233 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Después de la reacción, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo dos

veces con acetato de etilo (5 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 4-ciclopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto A268, 40 mg):

5 m/z de IEN-EM = 398 ( $M^+ + H$ ).

(5) Se disolvió 4-ciclopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (40 mg) en un disolvente mixto de THF (1 ml) y metanol (0,5 ml), y se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol), y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para obtener ácido 4-ciclopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A11, 30 mg):

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,56 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,05-7,95 (2H, m), 7,89-7,82 (2H, m), 7,60-7,56 (2H, m), 7,45-7,38 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,05 (2H, s), 2,78-2,71 (1H, m), 1,04-0,96 (4H, m);

tiempo de retención de HPLC = 8,28 min;

15 Masa Pred. = 370,1550 ( $M^+ + H$ ,  $C_{23}H_{19}N_3O_2$ );

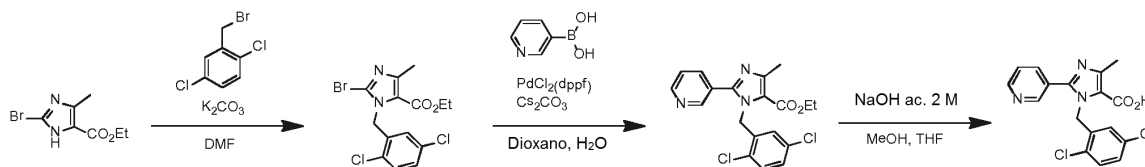
Masa Obs. = 370,1548 ( $M^+ + H$ ).

[Ejemplo 5]

Producción de ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

(Compuesto A13) (Esquema A)

20 [Fórmula Química 53]



(1) Se disolvió 2-bromo-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (2,75 g, 11,81 mmol) descrito en el Ejemplo 1 (1) en DMF (20 ml), se le añadieron carbonato potásico (3,26 g, 23,62 mmol) y bromuro de 2,5-diclorobencilo (3,4 g, 14,17 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Después de la reacción, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y posteriormente se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1,72 g):

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,60 (2H, s), 4,25 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,56 (3H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz); m/z de IEN-EM = 391 ( $M^+ + H$ ).

(2) Se disolvieron 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1 g, 2,55 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (627 mg, 5,1 mmol),  $PdCl_2(dppf)$  (467 mg, 0,64 mmol) y carbonato de cesio (1,66 g, 5,1 mmol) en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (7 ml) y agua (1,5 ml), y la solución se agitó a 100 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la reacción, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y posteriormente se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(2,5-diclorobenzil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto A269, 565 mg):

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,69-8,66 (2H, m), 7,82-7,78 (1H, m), 7,37-7,33 (2H, m), 7,26-7,22 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,53 (2H, s), 4,25 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,65 (3H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz);

m/z de IEN-EM = 391 ( $M^+ + H$ ).

(3) Se disolvió 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (859 mg, 2,2 mmol) en un disolvente mixto de THF (8 ml) y metanol (3 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (2,2 ml, 4,4 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (2,2 ml, 4,4 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por un método convencional para obtener ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto

A13, 393 mg):

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13,01 (1H, s), 8,64-8,61 (2H, m), 7,84 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz), 6,54 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 5,55 (2H, s), 2,49 (3H, s);

tiempo de retención de HPLC = 7,33 min;

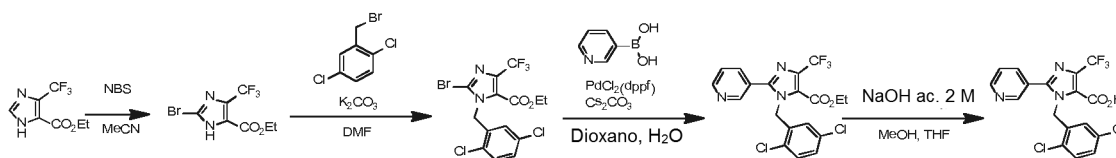
5 Masa Pred. = 362,0458 ( $M^+ + H$ ,  $C_{17}H_{13}Cl_2N_3O_2$ );

Masa Obs. = 362,0455 ( $M^+ + H$ ).

[Ejemplo 6]

Producción de ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A19) (Esquema A)

10 [Fórmula Química 54]



15 (1) Se disolvió 4-trifluorometil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (5,73 g, 27 mmol), que se conoce públicamente a través de una publicación (por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 7621-7638), en acetonitrilo (100 ml), se le añadió N-bromosuccinimida (5,88 g, 33 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de la reacción, se retiró acetonitrilo por destilación, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). Después de lavarse con cloruro de magnesio acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-4-trifluorometil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (5,71 g):

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,44 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz), 1,40 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz);

20 m/z de IEN-EM = 287 ( $M^+ + H$ ).

25 (2) Se disolvió 2-bromo-4-trifluorometil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1,57 g, 5,47 mmol) en DMF (11 ml), se le añadieron carbonato potásico (1,51 g, 10,9 mmol) y bromuro de 2,5-diclorobencilo (1,58 g, 6,56 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Después de la reacción, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (2,07 g):

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,38 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,26-7,23 (1H, m), 6,43 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,66 (2H, s), 4,32 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 1,32 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz);

m/z de IEN-EM = 445 ( $M^+ + H$ ).

30 (3) Se disolvieron 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (2,05 g, 4,6 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (847 mg, 6,89 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (673 mg, 0,92 mmol) y carbonato de cesio (2,99 g, 9,19 mmol) en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (13 ml) y agua (3 ml), y la solución se calentó y se agitó a 100 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la reacción, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). Después de lavarse con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico.

Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto A270, 1,42 g):

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,72 (1H, dd,  $J = 4,9, 1,5$  Hz), 8,68 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 7,85-7,81 (1H, m), 7,41-7,35 (2H, m), 7,28-7,25 (1H, m), 6,64 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 5,60 (2H, s), 4,33 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 1,32 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz);

40 m/z de IEN-EM = 444 ( $M^+ + H$ ).

45 (4) Se disolvió 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1,42 g, 3,2 mmol) en un disolvente mixto de THF (13 ml) y metanol (3 ml), y se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (3,2 ml, 6,4 mmol) a la solución, y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (3,2 ml, 6,4 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por un método convencional para obtener ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-5-

carboxílico (Compuesto A19, 683 mg):

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 14,13 (1H, s), 8,70-8,66 (2H, m), 7,92 (1H, dt,  $J = 7,8, 2,0$  Hz), 7,53-7,47 (2H, m), 7,39 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,60 (2H, s); tiempo de retención de HPLC = 9,32 min;

Masa Pred. = 416,0175 ( $M^+ + H$ ,  $C_{17}H_{10}Cl_2F_3N_3O_2$ );

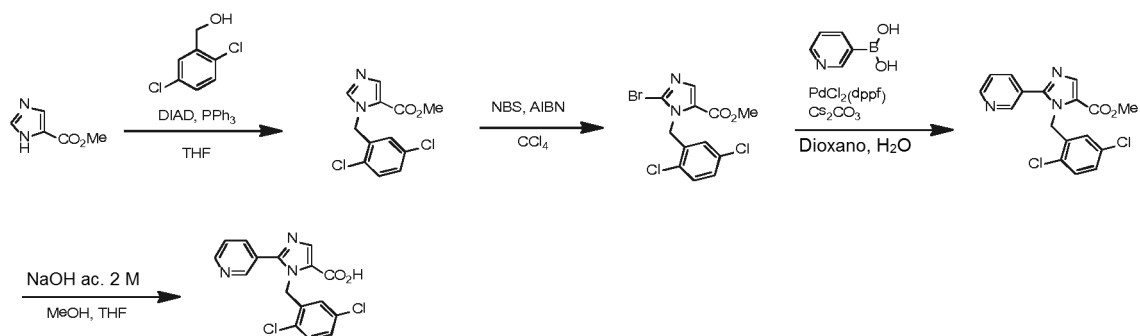
5 Masa Obs. = 416,0175 ( $M^+ + H$ ).

[Ejemplo 7]

Producción de ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico

(Compuesto A45) (Esquema C)

[Fórmula Química 55]



10

(1) Se disolvieron 1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1 g, 7,93 mmol), (2,5-diclorofenil)metanol (1,68 g, 9,52 mmol) y trifenilfosfina (3,12 g, 11,89 mmol) en THF (15 ml) y se le añadió gota a gota una solución en tolueno de DIAD (2,4 g, 11,89 mmol) y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de la reacción, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (4 g):

15

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,36 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,24 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,4$  Hz), 6,78 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,61 (2H, s), 3,83 (3H, s);

$m/z$  de IEN-EM = 285 ( $M^+ + H$ ).

20

(2) Se disolvió 1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (2,4 g), 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN) (69 mg, 0,421 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) y se le añadió N-bromosuccinimida (3 g, 16,83 mmol), y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 20 horas. Después de la reacción, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano (50 ml). Después de lavarse con tiosulfato sódico acuoso y cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (890 mg):

25

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (1H, s), 7,36 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,21 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 6,34 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,66 (2H, s), 3,82 (3H, s);

$m/z$  de IEN-EM = 363 ( $M^+ + H$ ).

30

(3) En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,275 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (67,5 mg, 0,55 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (40,2 mg, 0,055 mmol) y carbonato de cesio (179 mg, 0,55 mmol) en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml), y la solución se agitó a 100 °C durante 20 horas. Después de la reacción, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (Compuesto A271, 15 mg):

35

$m/z$  de IEN-EM = 362 ( $M^+ + H$ ).

(4) Se disolvió 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (15 mg) en un disolvente mixto de THE (1 ml) y metanol (0,5 ml), y se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol), y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la

40

adición de ácido clorhídrico 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para obtener ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A45, 9,43 mg):

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,71 (2H, s), 7,98 (1H, s), 7,94 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,57-7,49 (2H, m), 7,39 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 6,54 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,65 (2H, s);

5 tiempo de retención de HPLC = 7,25 min;

Masa Pred. = 348,0301 ( $M^+ + H$ ,  $C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_2$ );

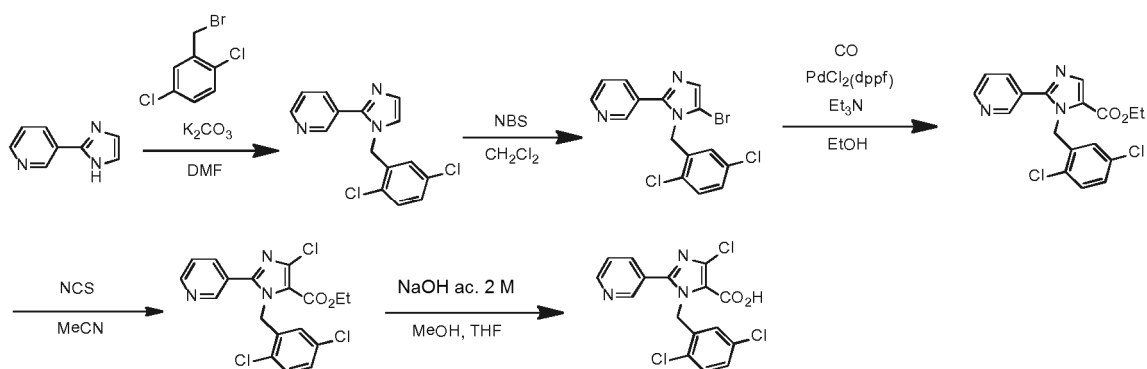
Masa Obs. = 348,0296 ( $M^+ + H$ ).

[Ejemplo 8]

Producción de ácido 4-cloro-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico

10 (Compuesto A88) (Esquema D)

[Fórmula Química 56]



15 (1) En DMF (70 ml), se disolvió 3-(1H-imidazol-2-il)piridina (10 g, 68,9 mmol) que es públicamente conocido a través de la publicación, se le añadieron carbonato potásico (19 g, 138 mmol) y bromuro de 2,5-diclorobencilo (19,83 g, 83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 3-(1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-2-il)piridina (12,49 g):

20 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,71 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 8,58 (1H, dd,  $J = 4,9, 1,5$  Hz), 7,92 (1H, dt,  $J = 8,1, 2,0$  Hz), 7,52-7,36 (4H, m), 7,15 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 6,81 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,41 (2H, s);

m/z de IEN-EM = 304 ( $M^+ + H$ ).

25 (2) En diclorometano (65 ml), se disolvió 3-(1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-2-il)piridina (6,4 g, 21,1 mmol), se le añadió N-bromosuccinimida (3,76 g, 21,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano (100 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 3-(5-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-2-il)piridina (3,5 g):

RMN  $^1\text{H}$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,67-8,63 (2H, m), 7,80 (1H, dt,  $J = 7,8, 2,0$  Hz), 7,40-7,33 (3H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 6,64 (1H, s), 5,28 (2H, s);

30 m/z de IEN-EM = 382 ( $M^+ + H$ ).

35 (3) En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 3-(5-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-2-il)piridina (1,74 g, 4,54 mmol),  $PdCl_2(dppf)$  (500 mg, 0,68 mmol) y trietilamina (5,4 ml, 39,1 mmol) en etanol (10 ml) y, después de reemplazar la atmósfera por gas de CO, la solución se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de la reacción, el disolvente se retiró por destilación, se añadió agua (20 ml) al residuo y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto A272, 1,2 g):

RMN  $^1\text{H}$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,72-8,67 (2H, m), 8,03 (1H, s), 7,82 (1H, td,  $J = 5,0, 2,8$  Hz), 7,39-7,34 (2H, m), 7,24 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 6,59 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,61 (2H, s), 4,28 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz), 1,31 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz);

m/z de IEN-EM = 376 ( $M^+ + H$ ).

(4) Se disolvió 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (100 mg, 0,266 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y se le añadió N-clorosuccinimida (71 mg, 0,532 mmol) y después la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de la reacción, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 4-cloro-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto A273, 100 mg):

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,72-8,67 (2H, m), 7,83 (1H, dt, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,40-7,35 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,58 (2H, s), 4,30 (2H, c, J = 7,2 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz);

m/z de IEN-EM = 410 ( $M^+ + H$ ).

(5) Se disolvió 4-cloro-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (100 mg) en un disolvente mixto de THF (1 ml) y metanol (0,5 ml), y se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol), y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para obtener ácido 4-cloro-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico

(Compuesto A88, 71 mg):

RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 13,57 (1H, s), 8,69-8,64 (2H, m), 7,88 (1H, dt, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,53-7,48 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,79 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,57 (2H, s); tiempo de retención de HPLC = 8,74 min;

Masa Pred. = 381,9911 ( $M^+ + H$ ,  $C_{16}H_{10}Cl_3N_3O_2$ );

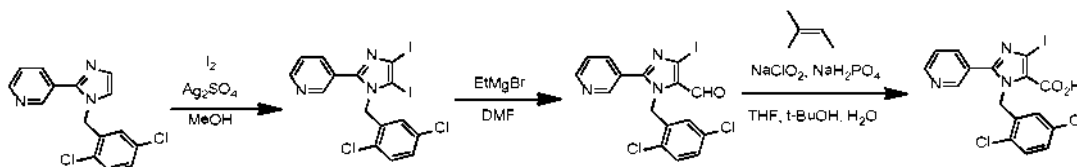
Masa Obs. = 381,9908 ( $M^+ + H$ ).

[Ejemplo 9]

Producción de ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-yodo-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico

(Compuesto A90) (Esquema F)

[Fórmula Química 57]



(1) En metanol (250 ml), se disolvió 3-(1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-2-il)piridina (16,1 g, 52,9 mmol) obtenida en el Ejemplo 8, se le añadieron yodo (26,9 g, 106 mmol) y nitrato de plata (16,5 g, 52,9 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de permitir que la mezcla de reacción se enfriara, se añadieron yodo (13,4 g, 52,9 mmol) y nitrato de plata (8,2 g, 26,4 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a 50 °C durante 1 hora. Después de la reacción, la mezcla de reacción se filtró usando metanol y el filtrado se concentró. Al residuo se añadieron tiosulfato sódico acuoso e hidrogenocarbonato sódico acuoso, y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano (100 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 3-(1-(2,5-diclorobencil)-4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)piridina (5,1 g):

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,67-8,62 (2H, m), 7,81 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,40-7,27 (3H, m), 6,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,32 (2H, s);

m/z de IEN-EM = 556 ( $M^+ + H$ ).

(2) En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 3-(1-(2,5-diclorobencil)-4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)piridina (3,87 g, 6,96 mmol) en DMF (130 ml) y, a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución 1 M (13,9 ml, 13,9 mmol) de EtMgBr en THF durante un periodo de 10 minutos. Después de agitarse según estaba durante 10 minutos más, la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(2,5-diclorobencil)-4-yodo-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carbaldehído (2,5 g):

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9,69 (1H, s), 8,74-8,68 (2H, m), 7,84 (1H, dt, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,42-7,36 (2H, m), 7,27-7,25 (1H,

m), 6,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,61 (2H, s);

m/z de IEN-EM = 458 ( $M^+ + H$ ).

(3) Se disolvieron 1-(2,5-diclorobencil)-4-yodo-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carbaldehído (50 mg, 0,109 mmol) y 2-metil-2-butenol (23 mg, 0,33 mmol) en un disolvente mixto de THF (0,5 ml) y t-butanol (0,5 ml), y se le añadió gota a gota una solución acuosa (0,25 ml) de clorito sódico (30 mg, 0,332 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (51 mg, 0,327 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la reacción, se añadió cloruro sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (1 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por HPLC para obtener ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-yodo-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico

(Compuesto A90, 14,2 mg):

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,69-8,64 (2H, m), 7,90 (1H, dt, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,54-7,48 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,57 (2H, s);

tiempo de retención de HPLC = 8,71 min;

Masa Pred. = 473,9268 ( $M^+ + H$ ,  $C_{16}H_{10}Cl_2IN_3O_2$ );

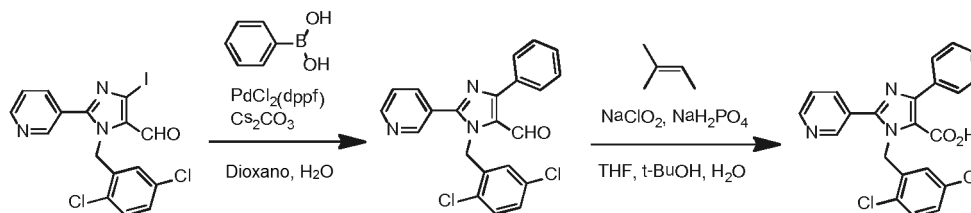
Masa Obs. = 473,9277 ( $M^+ + H$ ).

[Ejemplo 10]

Producción de ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico

(Compuesto A91) (Esquema F)

[Fórmula Química 58]



(1) En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 1-(2,5-diclorobencil)-4-yodo-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carbaldehído (69 mg, 0,151 mmol), ácido fenilborónico (22 mg, 0,180 mmol),  $PdCl_2(dppf)$  (11 mg, 0,015 mmol) y carbonato de cesio (100 mg, 0,31 mmol) en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml), y la solución se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de la reacción, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(2,5-diclorobencil)-4-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carbaldehído (48,3 mg):

m/z de IEN-EM = 408 ( $M^+ + H$ ).

(2) Se disolvieron 1-(2,5-diclorobencil)-4-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carbaldehído (48,3 mg, 0,118 mmol) y 2-metil-2-butenol (25 mg, 0,36 mmol) en un disolvente mixto de THF (0,5 ml) y t-butanol (0,5 ml), y se le añadió gota a gota una solución acuosa (0,25 ml) de clorito sódico (32 mg, 0,354 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (55 mg, 0,352 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la reacción, se añadió cloruro sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (1 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por HPLC para obtener ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A91, 20 mg):

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,73 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,78-7,74 (2H, m), 7,54-7,50 (2H, m), 7,45-7,35 (4H, m), 6,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,61 (2H, s);

tiempo de retención de HPLC = 9,08 min;

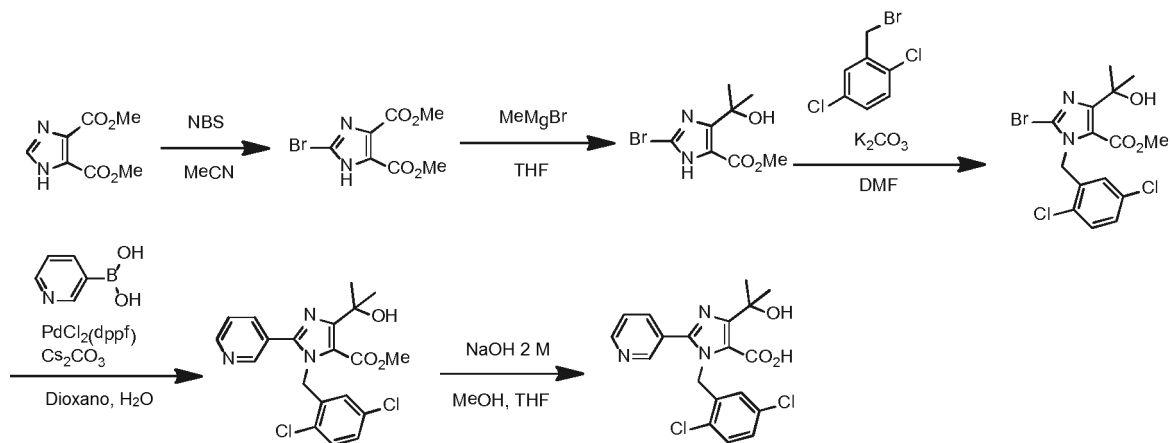
Masa Pred. = 424,0614 ( $M^+ + H$ ,  $C_{22}H_{15}Cl_2N_3O_2$ );

Masa Obs. = 424,0602 ( $M^+ + H$ ).

## [Ejemplo 11]

Producción de ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A108) (Esquema A)

## [Fórmula Química 59]



5

(1) Se disolvió 1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo (9,6 g, 52 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y se le añadió N-bromosuccinimida (13,92 g, 78 mmol), y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. Después de la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de lavarse con tiosulfato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se concentró para obtener 2-bromo-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo (8,3 g). Este material se usó según estaba en la siguiente reacción sin purificación adicional:

10

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,56 (1H, s), 3,96 (6H, s);

m/z de IEN-EM = 263 (M<sup>+</sup> +H).

(2) En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 2-bromo-1H-imidazol-4,5-carboxilato de dimetilo (2 g, 7,6 mmol) en THF (38 ml) y, a -10 °C, se le añadió gota a gota una solución 1 M (30 ml) de EtMgBr en THF durante un periodo de 10 minutos. Después de permitir que la mezcla reaccionara durante 30 minutos más, la reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-5-dicarboxilato de metilo (830 mg):

15

20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,78 (1H, s), 3,93 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,61 (3H, s);

m/z de IEN-EM = 263 (M<sup>+</sup> +H).

(3) Se disolvió 2-bromo-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de metilo (830 mg, 3,15 mmol) en DMF (3 ml), y se le añadieron carbonato potásico (872 mg, 6,31 mmol) y bromuro de 2,5-diclorobencilo (908 mg, 3,79 mmol), y después la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. Después de la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (673 mg):

25

30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,46 (1H, s), 5,55 (2H, s), 3,77 (3H, s), 1,65 (6H, s);

m/z de IEN-EM = 421 (M<sup>+</sup> +H).

(4) Se disolvieron 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,237 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (58,2 mg, 0,474 mmol), carbonato de cesio (154 mg, 0,474 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (34,7 mg, 0,047 mmol) en un disolvente mixto de dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml). En una atmósfera de nitrógeno, la solución se calentó y se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se

35

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(2,5-diclorobencil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (Compuesto A274, 71 mg):

$m/z$  de IEN-EM = 420 ( $M^+ + H$ ).

5 (5) Se disolvió 1-(2,5-diclorobencil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (71 mg, 0,169 mmol) en un disolvente mixto de THF (1 ml) y metanol (0,5 ml), y se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol), y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para obtener ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A108, 61 mg):

10 RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,71-8,65 (2H, m), 7,91 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,56-7,48 (2H, m), 7,39 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz), 6,56 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 5,59 (2H, s), 1,62 (6H, s);

tiempo de retención de HPLC = 8,16 min;

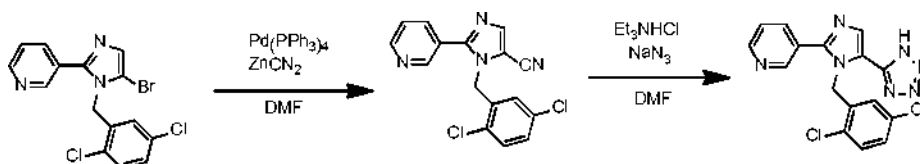
Masa Pred. = 406,0720 ( $M^+ + H$ ,  $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$ );

Masa Obs. = 406,0725 ( $M^+ + H$ ).

15 [Ejemplo 12]

Producción de 3-(1-(2,5-diclorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)piridina (Compuesto A110) (Esquema G)

[Fórmula Química 60]



20 (1) En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 3-(5-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-2-il)piridina (300 mg, 0,784 mmol) obtenida en el Ejemplo 8,  $ZnCN_2$  (138 mg, 1,174 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (272 mg, 0,117 mmol) en DMF (3 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (10 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carbonitrilo (83 mg):

25 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,74-8,71 (2H, m), 7,92 (1H, s), 7,86 (1H, dt,  $J = 8,3, 2,0$  Hz), 7,43-7,38 (2H, m), 7,31 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,4$  Hz), 6,67 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,41 (2H, s);  $m/z$  de IEN-EM = 329 ( $M^+ + H$ ).

30 (2) En DMF (1 ml), se disolvió 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carbonitrilo (83 mg, 0,252 mmol) y se le añadieron hidrocloreto de trietilamina (34,7 mg, 0,252 mmol) y azida sódica (82 mg, 1,26 mmol), y después la mezcla se agitó a 140 °C durante 3 horas. Después de filtrar la solución de reacción, el filtrado se purificó por HPLC para obtener 3-(1-(2,5-diclorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)piridina (Compuesto A110, 80 mg):

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,75 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 8,69-8,65 (1H, m), 8,00-7,96 (2H, m), 7,56-7,48 (2H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,4$  Hz), 6,51 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,83 (2H, s);

tiempo de retención de HPLC = 7,97 min;

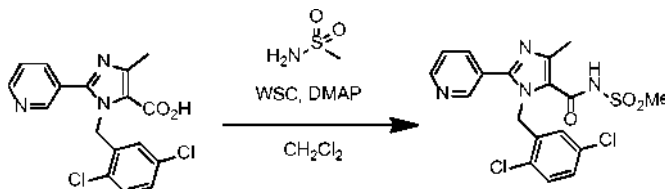
Masa Pred. = 372,0526 ( $M^+ + H$ ,  $C_{16}H_{11}Cl_2N_7$ );

35 Masa Obs. = 372,0527 ( $M^+ + H$ ).

## [Ejemplo 13]

Producción de 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-N-(metilsulfonyl)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxamida (Compuesto A111) (Esquema A)

## [Fórmula Química 61]



5

(1) En diclorometano (1 ml), se disolvieron ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (30 mg, 0,083 mmol), metanosulfonamida (15,76 mg, 0,166 mmol) y DMAP (20,24 mg, 0,166 mmol), se le añadió hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) (31,8 mg, 0,166 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación por HPLC se realizó para obtener 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-N-(metilsulfonyl)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxamida (Compuesto A111, 18 mg):

10

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,74 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 8,69 (1H, dd,  $J = 4,9, 2,0$  Hz), 7,99 (1H, dt,  $J = 8,0, 1,8$  Hz), 7,58-7,53 (1H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,38 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,7$  Hz), 6,78 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,50 (2H, s), 3,13 (3H, s), 2,45 (3H, s);

tiempo de retención de HPLC = 7,76 min;

15

Masa Pred. = 439,0393 ( $M^+ + H$ ,  $C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_3S$ );

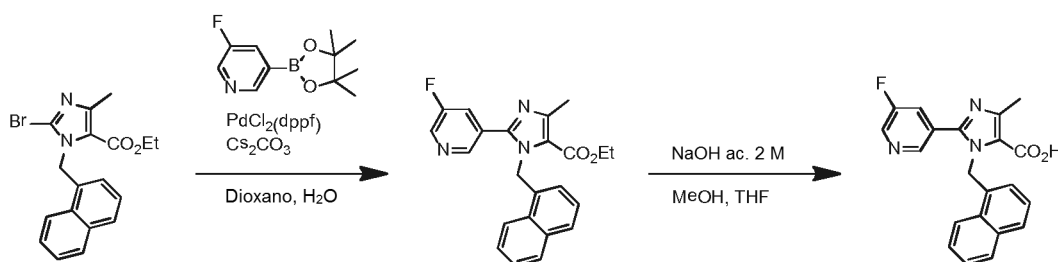
Masa Obs. = 439,0397 ( $M^+ + H$ ).

## [Ejemplo 14]

Producción de ácido 2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1-naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A119) (Esquema A)

20

## [Fórmula Química 62]



(1) Se disolvieron 2-bromo-4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1,26 g, 3,39 mmol) descrito en el Ejemplo 1 (2), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (800 mg, 3,59 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (496 mg, 0,678 mmol) y carbonato de cesio (2,2 g, 6,78 mmol) en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (9 ml) y agua (2 ml), y la solución se agitó a 100 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la reacción, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto A275, 1,2 g):

25

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,53 (1H, s), 8,44 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,94-7,85 (2H, m), 7,80 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,63-7,53 (3H, m), 7,38 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 6,70 (1H, d,  $J = 6,8$  Hz), 6,06 (2H, s), 4,14 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz), 2,67 (3H, s), 1,09 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz);

30

$m/z$  de IEN-EM = 390 ( $M^+ + H$ ).

(2) Se disolvió 2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1,2 g, 3,08 mmol) en un disolvente mixto de THF (12 ml) y metanol (3 ml), se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (3 ml, 6 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (3 ml, 6 mmol) y posteriormente se concentró. El residuo se purificó por

35

un método convencional para obtener ácido 2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A119, 648 mg):

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,95 (1H, s), 8,58 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,48 (1H, s), 8,06-7,95 (2H, m), 7,85-7,80 (2H, m), 7,61-7,57 (2H, m), 7,40 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 6,52 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 6,12 (2H, s), 2,53 (3H, s);

5 tiempo de retención de HPLC = 8,53 min;

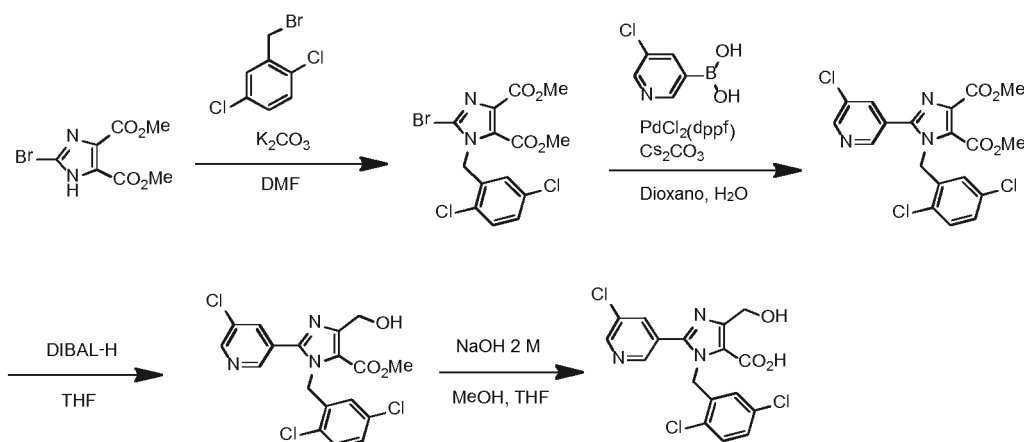
Masa Pred. = 362,1299 ( $M^+ + H$ ,  $C_{21}H_{16}FN_3O_2$ );

Masa Obs. = 362,1300 ( $M^+ + H$ ).

[Ejemplo 15]

10 Producción de ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A191) (Esquema E)

[Fórmula Química 63]



15 (1) Se disolvió 2-bromo-1H-imidazol-4,5-carboxilato de dimetilo (1,1 g, 4,18 mmol) obtenido en el Ejemplo 11 en DMF (4 ml), y se le añadieron carbonato potásico (1,15 g, 8,36 mmol) y bromuro de 2,5-diclorobencilo (1,3 g, 5,44 mmol), y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato (1,54 g):

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,36 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,24 (1H, dd,  $J = 8,8, 3,0$  Hz), 6,52 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,54 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,85 (3H, s);

$m/z$  de IEN-EM = 421 ( $M^+ + H$ ).

25 (2) Se disolvieron 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo (300 mg, 0,711 mmol), ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico (244 mg, 1,422 mmol), carbonato de cesio (463 mg, 1,422 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (104 mg, 0,142 mmol) en un disolvente mixto de dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml). La solución se calentó y se agitó a 100 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado. Después de secarse sobre sulfato de magnesio anhidro, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo (Compuesto A276, 168 mg):

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,66 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 8,50 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,91 (1H, t,  $J = 2,0$  Hz), 7,36 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,29-7,26 (1H, m), 6,72 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,51 (2H, s), 3,99 (3H, s), 3,86 (3H, s);

$m/z$  de IEN-EM = 454 ( $M^+ + H$ ).

35 (3) Se disolvió 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo (168 mg, 0,369 mmol) en THF (3 ml), se le añadió gota a gota una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (0,739 ml, 0,739 mmol) durante un periodo de 5 minutos a -40 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó según estaba durante 5 horas. Después de permitirse que se calentara a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso, seguido de la adición de agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro.

Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (Compuestos A277, 57 mg):

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,91 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,59 (2H, s), 4,99-4,96 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,21 (1H, t, J = 5,6 Hz);

m/z de IEN-EM = 426 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

(4) Se disolvió 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (57 mg, 0,134 mmol) en un disolvente mixto de THF (1 ml) y metanol (0,5 ml), y se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol), y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para obtener ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A191, 35 mg):

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,04 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,64 (2H, s), 4,71 (2H, s);

tiempo de retención de HPLC = 8,81 min;

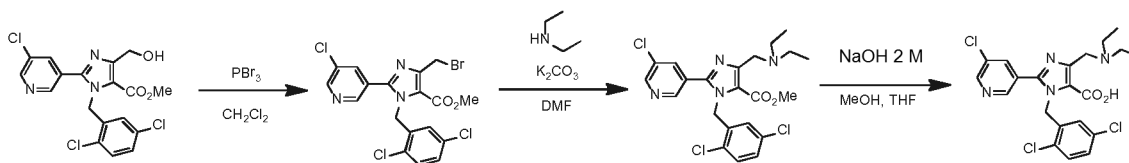
Masa Pred. = 412,0017 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$ );

Masa Obs. = 412,0018 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[Ejemplo 16]

Producción de ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((dietilamino)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A193) (Esquema E)

[Fórmula Química 64]



(1) Se disolvió 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (500 mg, 1,17 mmol) en diclorometano (5 ml) y se le añadió tribromofosfina (317 mg, 1,17 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se concentró para obtener 4-(bromometil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (500 mg). Este material se usó según estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional.

(2) Se disolvió 4-(bromometil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (90 mg, 0,184 mmol) en DMF (1 ml) y se le añadieron carbonato potásico (50 mg, 0,368 mmol) y dietilamina (26,9 mg, 0,368 mmol), y después la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. Después de la reacción, se añadió agua, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se concentró para obtener 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((dietilamino)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (Compuesto A278, 100 mg). Este material se usó según estaba para la siguiente reacción sin purificación adicional:

m/z de IEN-EM = 481 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[214]

(3) Se disolvió 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((dietilamino)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (100 mg) en un disolvente mixto de THF (1 ml) y metanol (0,5 ml), y se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol), y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para obtener ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((dietilamino)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A193, 55 mg):

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9,58 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,10 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,70 (2H, s), 4,60 (2H, d, J = 4,4 Hz),

3,35-3,19 (4H, m), 1,27 (6H, t, J = 7,3 Hz);

tiempo de retención de HPLC = 8,55 min;

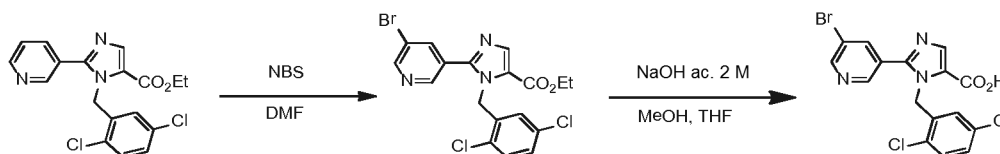
Masa Pred. = 467,0803 ( $M^+ + H$ ,  $C_{21}H_{21}Cl_3N_4O_2$ );

Masa Obs. = 467,0806 ( $M^+ + H$ ).

## 5 [Ejemplo 17]

Producción de ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A205) (Esquema C)

[Fórmula Química 65]



- (1) Se disolvió 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (50 mg, 0,133 mmol) en DMF (1 ml) y se le añadió N-bromosuccinimida (48 mg, 0,266 mmol), y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la reacción, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-(5-bromopiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto A279, 39 mg):

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,05-8,01 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 6,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,63 (2H, s), 4,29 (2H, c, J = 7,2 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,3 Hz);

m/z de IEN-EM = 454 ( $M^+ + H$ ).

- (2) Se disolvió 2-(5-bromopiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (39 mg) en un disolvente mixto de THF (1 ml) y metanol (0,5 ml), y se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para obtener ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A205, 23 mg):

- RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 13,23 (1H, s), 8,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,15 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,93 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,70 (2H, s);

tiempo de retención de HPLC = 9,99 min;

Masa Pred. = 425,9406 ( $M^+ + H$ ,  $C_{16}H_{10}BrCl_2N_3O_2$ );

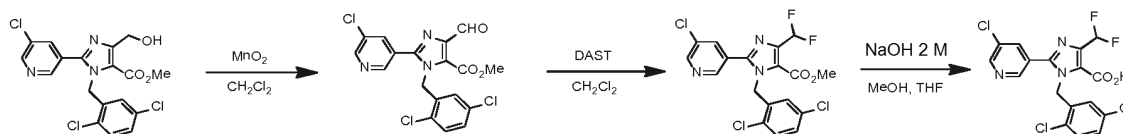
Masa Obs. = 425,9404 ( $M^+ + H$ ).

[219]

## 30 [Ejemplo 18]

Producción de ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(difluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A207) (Esquema E)

[Fórmula Química 66]



- (1) Se disolvió 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (620 mg, 1,45 mmol) en diclorometano (10 ml) y se le añadió dióxido de manganeso (1,426 g, 16,41 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el residuo se lavó con diclorometano. Después de concentrar la solución, el residuo se purificó por

cromatografía en columna para obtener 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-formil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (413 mg):

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,51 (1H, s), 8,68 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 8,50 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,98 (1H, t,  $J = 2,2$  Hz), 7,40 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,29 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 6,59 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,66 (2H, s), 3,97 (3H, s);

5  $m/z$  de IEN-EM = 424 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[222]

10 (2) En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-formil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,235 mmol) en diclorometano (1 ml) y se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (49,3 mg, 0,306 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la reacción, se añadió agua, seguido de la adición de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(difluorometil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (Compuesto A280, 86 mg):

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,67 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 8,49 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,95 (1H, t,  $J = 2,2$  Hz), 7,39 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,28 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz), 7,21 (1H, t,  $J = 54,1$  Hz), 6,60 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,63 (2H, s), 3,91 (3H, s);

$m/z$  de IEN-EM = 446 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

20 (3) Se disolvió 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(difluorometil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (86 mg) en un disolvente mixto de THF (1 ml) y metanol (0,5 ml), y se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 7 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para obtener ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(difluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A207, 42 mg):

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 14,16 (1H, s), 8,75 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 8,58 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 8,07 (1H, t,  $J = 2,2$  Hz), 7,53-7,20 (3H, m), 6,75 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 5,66 (2H, s);

25 tiempo de retención de HPLC = 11,04 min;

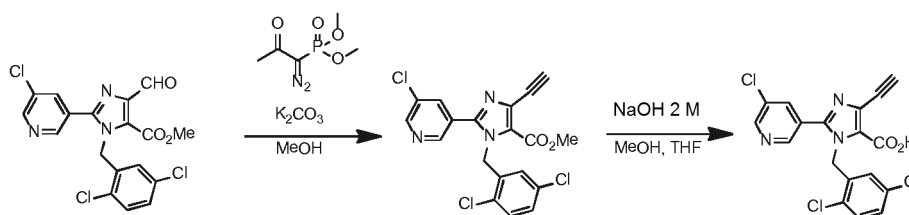
Masa Pred. = 431,9879 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ );

Masa Obs. = 431,9878 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[Ejemplo 19]

30 Producción de ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-etinil-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A209) (Esquema E)

[Fórmula Química 67]



35 (1) Se disolvió 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-formil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (70 mg, 0,165 mmol) en metanol (2 ml) y se le añadieron carbonato potásico (45,6 mg, 0,33 mmol) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (44,3 mg, 0,231 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-etinil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (Compuesto A281, 51 mg):

40  $m/z$  de IEN-EM = 420 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

(2) Se disolvió 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-etinil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (51 mg) en un disolvente mixto de THF (1 ml) y metanol (0,5 ml), y se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol), y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para

obtener ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-etinil-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A209, 35 mg):

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13,59 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,06 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,73 (1H, s), 5,62 (2H, s), 4,44 (1H, s);

tiempo de retención de HPLC = 10,67 min;

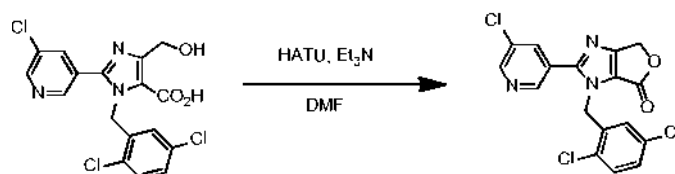
5 Masa Pred. = 405,9911 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$ );

Masa Obs. = 405,9922 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[Ejemplo 20]

Producción de 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-furo[3,4-d]imidazol-6(4H)-ona (Compuesto A221) (Esquema E)

10 [Fórmula Química 68]



(1) Se disolvió ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-carboxílico (100 mg, 0,242 mmol) en DMF (1 ml) y se le añadieron HATU (138 mg, 0,364 mmol) y trietilamina (49 mg, 0,485 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por HPLC para obtener 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-furo[3,4-d]imidazol-6(4H)-ona (Compuesto A221, 38 mg):

15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,79 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,23 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,47-7,37 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,51 (2H, s), 5,34 (2H, s);

tiempo de retención de HPLC = 11,16 min;

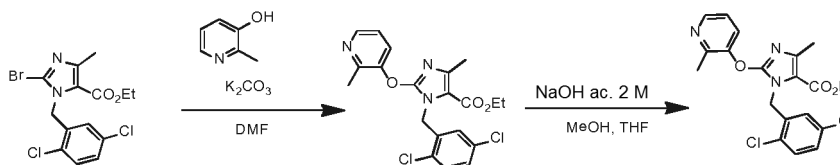
Masa Pred. = 393,9911 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$ );

20 Masa Obs. = 393,9911 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[Ejemplo 21]

Producción de ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A252) (Esquema H)

[Fórmula Química 69]



25 (1) Se disolvió 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (60 mg, 0,153 mmol) en DMF (1 ml), y se le añadieron carbonato potásico (43 mg, 0,306 mmol) y 2-metilpiridin-3-ol (25 mg, 0,23 mmol), y después la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas. Después de la reacción, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 ml). Después de lavarse con cloruro sódico acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto A282, 44 mg):

30 m/z de IEN-EM = 420 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

35 (2) Se disolvió 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (44 mg, 0,105 mmol) en un disolvente mixto de THF (1 ml) y metanol (0,5 ml), y se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol), y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 7 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se

neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para obtener ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A252, 30 mg):

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,43 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,58-7,40 (3H, m), 6,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,55 (2H, s), 2,33 (3H, s), 2,28 (3H, s); tiempo de retención de HPLC = 8,20 min;

Masa Pred. = 392,0563 (M<sup>+</sup> +H, C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>);

Masa Obs. = 392,0570 (M<sup>+</sup> +H).

Los compuestos que tienen los números de compuesto A1 a A266 se sintetizaron de una manera similar a cualquiera del Ejemplo 1 al Ejemplo 21.

10 [Tabla 13]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22      | A1            | A       | 7,18                        | 322,1552                      | 322,1550                       | C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,83 (1H, s), 8,63 (1H, dd, J = 2,2, 0,7 Hz), 8,60 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,85 (1H, dt, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 7,3, 4,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,16 (1H, s), 5,50 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,12 (3H, s). |
| 23      | A3            | A       | 9,55                        | 372,1704                      | 372,1707                       | C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                  | (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,58 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,93-7,85 (2H, m), 7,82-7,77 (2H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,24-7,20 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,03 (2H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,67 (3H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz).  |
| 24      | A4            | A       | 7,02                        | 358,1548                      | 358,1550                       | C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 25      | A5            | A       | 7,78                        | 364,1119                      | 364,1114                       | C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,77 (1H, dd, J = 2,0, 1,5 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,01 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,3, 4,0 Hz), 7,20 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,70 (1H, s), 6,00 (2H, s), 2,64 (3H, s), 2,49 (3H, s).    |
| 26      | A6            | A       | 8,23                        | 418,0828                      | 418,0832                       | C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,98 (1H, dt, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,0, 4,9 Hz), 7,17 (1H, s), 5,75 (2H, s), 2,56 (3H, s).                        |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                       | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27      | A8               | B       | 7,88                                 | 428,0062                            | 428,0063                             | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,75 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,65 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,99 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,98 (1H, s), 6,11 (2H, s), 2,54 (3H, s). |

[Tabla 14]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 28      | A10              | B       | 7,76                                 | 358,1541                            | 358,1550                             | C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                 | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,04-7,91 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60-7,56 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,08 (2H, s), 2,98 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,6 Hz).                          |
| 29      | A12              | C       | 7,28                                 | 330,1234                            | 330,1237                             | C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 30      | A14              | B       | 7,79                                 | 376,0618                            | 376,0614                             | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,99 (1H, s a), 8,63 (2H, d, J = 3,4 Hz), 7,85 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,51-7,45 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,49 (1H, s), 5,57 (2H, s), 2,92 (2H, dd, J = 14,9, 7,4 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz)                                               |
| 31      | A15              | B       | 8,50                                 | 388,0607                            | 388,0614                             | C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,63 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,80 (1H, dt, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,53 (2H, s), 2,74-2,68 (1H, m), 0,99-0,93 (4H, m). |
| 32      | A16              | A       | 7,26                                 | 350,0952                            | 350,0958                             | C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S               | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,66 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,01 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,99-7,96 (1H, m), 7,72-7,69 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,42-7,38 (2H, m), 7,04 (1H, s), 5,82 (2H, s), 2,53 (3H, s).                                      |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33      | A17              | A       | 7,93                                 | 358,1539                            | 358,1550                             | C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 7,3, 2,0 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,95 (1H, dt, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,64-7,58 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,06 (2H, s), 2,61 (3H, s), 2,57 (3H, s). |

[Tabla 15]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 34      | A18              | B       | 8,79                                 | 384,1700                            | 384,1707                             | C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,64 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,64-7,57 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,27 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,02 (2H, s), 2,78-2,71 (1H, m), 2,60 (3H, s), 1,03-0,96 (4H, m). |
| 35      | A20              | A       | 9,24                                 | 398,1104                            | 398,1111                             | C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 36      | A21              | A       | 8,91                                 | 412,1274                            | 412,1267                             | C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 37      | A22              | A       | 9,06                                 | 404,0679                            | 404,0675                             | C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 38      | A23              | D       | 9,11                                 | 378,1018                            | 378,1004                             | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,67 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,12-7,97 (2H, m), 7,91 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,65-7,58 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,52 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,06 (2H, s), 2,61(3H, s).                                                                   |
| 39      | A24              | B       | 8,19                                 | 372,1704                            | 372,1707                             | C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,59 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,05-7,92 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60-7,40 (4H, m), 6,56 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,07 (2H, s), 3,78-3,71 (1H, m), 1,31 (6H, d, J = 6,8 Hz).                                                                                       |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40      | A25              | B       | 8,64                                 | 386,1860                            | 386,1863                             | C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,68 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,60 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,08-8,00 (2H, m), 7,94 (1H, dt, J = 7,5, 2,0 Hz), 7,65-7,56 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,0, 5,1 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,44 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,04 (2H, s), 3,78-3,71 (1H, m), 2,61 (3H, s), 1,31 (6H, d, J = 7 Hz). |

[Tabla 16]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                      | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                 |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11      | A26              | B       | 8,34                                 | 390,0770                            | 390,0771                             | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>    | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,66-8,61 (2H, m), 7,85 (1H, dt, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,52-7,46 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,56 (2H, s), 3,72-3,65 (1H, m), 1,26 (6H, d, J = 7 Hz). |
| 42      | A27              | A       | 9,64                                 | 438,0288                            | 438,0285                             | C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,66 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,01-7,98 (2H, m), 7,51-7,46 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, s), 6,08 (2H, s).                                    |
| 43      | A28              | B       | 8,85                                 | 476,0213                            | 476,0216                             | C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   |                                                                                                                                                                                                                    |
| 44      | A29              | A       | 8,77                                 | 412,1273                            | 412,1267                             | C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>     |                                                                                                                                                                                                                    |
| 45      | A30              | A       | 9,76                                 | 412,1265                            | 412,1267                             | C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>     |                                                                                                                                                                                                                    |
| 46      | A31              | B       | 9,78                                 | 481,9778                            | 481,9780                             | C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S |                                                                                                                                                                                                                    |
| 47      | A32              | B       | 10,17                                | 472,0548                            | 472,0549                             | C <sub>20</sub> H <sub>11</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S   |                                                                                                                                                                                                                    |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                       | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48      | A33              | B       | 8,72                                 | 410,0728                            | 410,0725                             | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,00-7,98 (2H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,90 (1H, s), 6,04 (2H, s), 2,77-2,70 (1H, m), 1,04-0,95 (4H, m). |

[Tabla 17]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49      | A34              | B       | 8,87                                 | 454,0212                            | 454,0219                             | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S              | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,71 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,11 (1H, dt, J = 8,1, 1,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,66-7,60 (2H, m), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,00 (1H, s), 6,10 (2H, s), 2,78-2,71 (1H, m), 1,08-0,98 (4H, m).        |
| 50      | A35              | B       | 9,25                                 | 444,0978                            | 444,0988                             | C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,56 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,88-7,84 (2H, m), 7,57 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,02 (1H, s), 5,74 (2H, s a), 2,80-2,73 (1H, m), 0,99-0,96 (4H, m).      |
| 51      | A36              | B       | 8,14                                 | 376,1101                            | 376,1114                             | C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S                |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 52      | A37              | B       | 8,53                                 | 412,0878                            | 412,0881                             | C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S              | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,77 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,67 (1H, dd, J = 5,1, 1,7 Hz), 8,04-7,98 (2H, m), 7,54 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,90 (1H, s), 6,06 (2H, s), 3,78-3,71 (1H, m), 1,30 (6H, d, J = 7,3 Hz). |
| 53      | A38              | B       | 8,66                                 | 456,0360                            | 456,0376                             | C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S              | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,76 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,67 (1H, dd, J = 2,4, 1,2 Hz), 8,06-8,01 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,0, 5,1 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,94 (1H, s), 6,11 (2H, s), 3,79-3,72 (1H, m), 1,31 (6H, d, J = 6,8 Hz). |

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54      | A39           | B       | 9,01                        | 446,1155                      | 446,1145                       | C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,96 (1H, dt, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,05 (1H, s), 5,74 (2H, s a), 3,80-3,69 (1H, m), 1,31 (6H, d, J = 6,8 Hz). |

[Tabla 18]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55      | A40           | B       | 8,02                        | 378,1273                      | 378,1271                       | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,76 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,66 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,04-7,96 (2H, m), 7,68 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 13,4, 1,5 Hz), 7,41-7,37 (2H, m), 6,98 (1H, s), 5,80 (2H, s), 3,75-3,68 (1H, m), 1,28 (6H, d, J = 6,8 Hz). |
| 56      | A41           | A       | 6,85                        | 346,0748                      | 346,0753                       | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>               | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,72-8,69 (2H, m), 7,95 (1H, dt, J = 7,5, 2,0 Hz), 7,58-7,50 (2H, m), 7,19 (1H, td, J = 8,5, 2,9 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 9,3, 2,4 Hz), 5,56 (2H, s), 2,51 (3H, t, J = 6,3 Hz).                                                       |
| 57      | A42           | A       | 6,90                        | 346,0750                      | 346,0753                       | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>               | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,77 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,03 (1H, dt, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,40-7,33 (1H, m), 7,21 (1H, t, J = 9,5 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 7,0, 1,8 Hz), 5,61 (2H, s), 2,49 (3H, s).                    |
| 58      | A43           | A       | 7,85                        | 396,0718                      | 396,0721                       | C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,69 (2H, d, J = 2,4 Hz), 7,94 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,70 (2H, c, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,0, 5,1 Hz), 6,93 (1H, s), 5,68 (2H, s), 2,52 (3H, d, J = 4,9 Hz).                                                           |
| 59      | A44           | A       | 7,90                        | 396,0726                      | 396,0721                       | C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,68-8,65 (2H, m), 7,88 (1H, dt, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 6,67 (1H, s), 5,70 (2H, s), 2,54 (3H, s).                                                    |

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                  | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60      | A46           | A       | 8,42                        | 430,0991                      | 430,0985                       | C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,63 (1H, dd, J = 4,9, 1,7 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,85 (1H, dt, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 6,84 (1H, s), 5,78 (2H, s), 2,53 (3H, s). |

[Tabla 19]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                  |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 61      | A47           | A       | 9,12                        | 404,1599                      | 404,1605                       | C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>   |                                                                                                                                                                                                     |
| 62      | A48           | B       | 6,09                        | 312,1136                      | 312,1143                       | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,71-8,68 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,58-7,54 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,12-7,01 (2H, m), 6,83 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,72 (2H, s), 2,60 (3H, s). |
| 63      | A49           | B       | 6,23                        | 312,1143                      | 312,1143                       | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,73-8,69 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,61-7,56 (1H, m), 7,34-7,28 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,75-6,71 (2H, m), 5,71 (2H, s), 2,62 (3H, s). |
| 64      | A50           | B       | 6,26                        | 312,1142                      | 312,1143                       | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,73-8,69 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,56-7,52 (1H, m), 7,14-7,09 (2H, m), 6,95-6,90 (2H, m), 5,61 (2H, s), 2,50 (3H, s).                                         |
| 65      | A51           | B       | 6,65                        | 328,0853                      | 328,0847                       | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,71-8,63 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,58-7,53 (1H, m), 7,43-7,39 (1H, m), 7,30-7,25 (2H, m), 6,75-6,71 (1H, m), 5,71 (2H, s), 2,64 (3H, s).        |
| 66      | A52           | B       | 6,83                        | 328,0844                      | 328,0847                       | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,71-8,68 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56-7,52 (1H, m), 7,34-7,30 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 6,4 Hz), 5,62 (2H, s), 2,50 (3H, s).                    |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred. (M <sup>+</sup><br>+H) | Fórmula (M)                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 67      | A53              | B       | 6,95                                 | 328,0832                            | 328,0847                             | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,85-8,78 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,76 (2H, s), 2,70 (3H, s).                           |
| 68      | A54              | B       | 6,82                                 | 372,0339                            | 372,0342                             | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,72-8,65 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62-7,56 (2H, m), 7,32 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,68 (2H, s), 2,66 (3H, s). |

[Tabla 20]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred. (M <sup>+</sup><br>+H) | Fórmula (M)                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 69      | A55              | B       | 7,00                                 | 372,0339                            | 372,0342                             | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,61-8,57 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,47 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,14 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,06 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,73 (2H, s), 2,53 (3H, s).               |
| 70      | A56              | B       | 7,14                                 | 372,0330                            | 372,0342                             | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,71-8,68 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,56-7,47 (3H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,2 Hz), 5,58 (2H, s), 2,50 (3H, s).                                                                                               |
| 21      | A57              | B       | 6,50                                 | 308,1386                            | 308,1394                             | C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,72-8,67 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,58-7,54 (1H, m), 7,19-7,12 (3H, m), 6,55 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,65 (2H, s), 2,66 (3H, s), 2,22 (3H, s).                                                |
| 72      | A58              | B       | 6,65                                 | 308,1383                            | 308,1394                             | C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,71-8,65 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,58-7,54 (1H, m), 7,16 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,75 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,67 (2H, s), 2,61 (3H, s), 2,25 (3H, s). |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred. (M <sup>+</sup><br>+H) | Fórmula (M)                                                                  | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 73      | A59              | B       | 7,13                                 | 322,1552                            | 322,1550                             | C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,72-8,65 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57-7,54 (1H, m), 7,23-7,12 (3H, m), 6,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,72 (2H, s), 2,66 (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,5 Hz). |
| 74      | A60              | B       | 7,31                                 | 362,1114                            | 362,1111                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,57-8,49 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,53 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,46-7,38 (2H, m), 6,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,92 (2H, s), 2,59 (3H, s).                    |
| 75      | A61              | B       | 7,42                                 | 362,1106                            | 362,1111                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,72-8,68 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,63-7,50 (3H, m), 7,32 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,71 (2H, s), 2,50 (3H, s).                                                                        |

[Tabla 21]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred. (M <sup>+</sup><br>+H) | Fórmula (M)                                                                  | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                            |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 76      | A62              | B       | 7,47                                 | 378,1070                            | 378,1060                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,72-8,64 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,60-7,54 (1H, m), 7,41-7,36 (1H, m), 7,33-7,27 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,76 (2H, s), 2,64 (3H, s).                           |
| 77      | A63              | B       | 7,71                                 | 378,1061                            | 378,1060                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,72-8,68 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,56-7,50 (1H, m), 7,43 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,93-6,87 (2H, m), 5,67 (2H, s), 2,50 (3H, s).                                  |
| 78      | A64              | B       | 5,73                                 | 319,1198                            | 319,1190                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,76-8,67 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,56-7,52 (1H, m), 7,44 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,75 (2H, s), 2,50 (3H, s). |
| 79      | A65              | B       | 5,71                                 | 319,1191                            | 319,1190                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,61-8,56 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,49-7,40 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,84 (2H, s), 2,44 (3H, s).                                       |
| 80      | A66              | A       | 8,78                                 | 394,1543                            | 394,1550                             | C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                |                                                                                                                                                                                                                               |

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 81      | A67           | A       | 8,96                        | 412,0598                      | 412,0614                       | C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> |                                                                                                                                                                                                                   |
| 82      | A68           | B       | 7,64                        | 362,0456                      | 362,0458                       | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,73-8,69 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62-7,58 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,16 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,66 (2H, s), 2,61 (3H, s).             |
| 83      | A69           | B       | 6,88                        | 362,0468                      | 362,0458                       | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,68 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46-7,26 (4H, m), 5,57 (2H, s), 2,38 (3H, s).                                                                                    |
| 84      | A70           | B       | 7,52                        | 362,0452                      | 362,0458                       | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,76-8,70 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,64-7,60 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,74 (2H, s), 2,66 (3H, s). |

[Tabla 22]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                           |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 85      | A71           | B       | 7,72                        | 362,0459                      | 362,0458                       | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,70-8,69 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,56-7,50 (2H, m), 6,94 (2H, s), 5,59 (2H, s), 2,50 (3H, s).                                                                                          |
| 86      | A71           | B       | 6,16                        | 346,0756                      | 346,0753                       | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>              | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,71-8,69 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,58-7,54 (1H, m), 7,27-7,20 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 5,98 (2H, s), 2,59 (3H, s).                   |
| 87      | A73           | B       | 6,93                        | 346,0753                      | 346,0753                       | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>              | (CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ: 8,85-8,66 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,68-7,63 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,06 (1H, td, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,90-6,85 (1H, m), 5,72 (2H, s), 2,67 (3H, s). |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                  |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 88      | A74              | B       | 7,00                                 | 346,0754                            | 346,0753                             | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>              | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,77-8,69 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,58-7,54 (1H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,13 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,67 (1H, t, J = 7,1 Hz), 5,65 (2H, s), 2,50 (3H, s). |
| 89      | A75              | B       | 7,11                                 | 346,0749                            | 346,0753                             | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>              | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,74-8,69 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,59-7,54 (1H, m), 7,34 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,20-7,17 (1H, m), 6,88-6,84 (1H, m), 5,59 (2H, s), 2,50 (3H, s).               |
| 90      | A76              | B       | 7,15                                 | 346,0751                            | 346,0753                             | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>              | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,74-8,70 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,60-7,55 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,87 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 9,3 Hz), 5,61 (2H, s), 2,50 (3H, s).             |
| 91      | A77              | B       | 7,63                                 | 362,0452                            | 362,0458                             | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,67-8,63 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,65 (1H, s), 7,53-7,48 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,55 (2H, s), 2,54 (3H, s).             |

[Tabla 23]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                        |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 92      | A78              | A       | 7,53                                 | 342,1006                            | 342,1004                             | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                 | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,67 (2H, s), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,54-7,51 (1H, m), 7,35-7,31 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,42 (1H, s), 5,58 (2H, s), 2,51 (3H, s), 2,17 (3H, s). |
| 93      | A79              | A       | 7,42                                 | 368,0017                            | 368,0022                             | C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S |                                                                                                                                                                                           |
| 94      | A80              | A       | 7,40                                 | 368,0006                            | 368,0022                             | C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,80 (1H, s), 8,74 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,08-8,04 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,11 (1H, s), 5,67 (2H, s), 2,45 (3H, s).                            |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 95      | A81              | A       | 7,50                                 | 350,0952                            | 350,0958                             | C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,95 (1H, dt, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,81-7,75 (2H, m), 7,51-7,43 (2H, m), 7,31 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,82 (2H, s), 2,52 (3H, s).                                      |
| 96      | A82              | B       | 8,51                                 | 376,1116                            | 376,1114                             | C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,64-8,62 (1H, m), 8,57 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,80-7,75 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,44-7,38 (1H, m), 7,32 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,77 (2H, s), 2,74-2,67 (1H, m), 1,01-0,93 (4H, m). |
| 97      | A83              | B       | 8,24                                 | 378,1271                            | 378,1271                             | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S                |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 98      | A84              | A       | 9,31                                 | 404,0664                            | 404,0675                             | C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 99      | A85              | A       | 7,73                                 | 368,0886                            | 368,0864                             | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S               | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,98 (1H, dt, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,3, 2,4 Hz), 7,52-7,45 (2H, m), 6,61 (1H, dd, J = 9,8, 2,0 Hz), 5,81 (2H, s), 2,52 (3H, s).                   |

[Tabla 24]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                      | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100     | A86              | B       | 8,81                                 | 394,1018                            | 394,1020                             | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,96 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,58 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,88-7,84 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,3, 2,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,43-7,38 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,3, 2,4 Hz), 5,77 (2H, s), 2,73-2,67 (1H, m), 1,01-0,92 (4H, m). |

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 101     | A87           | A       | 6,90                        | 376,0613                      | 376,0614                       | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,61 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,35 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40-7,32 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,01 (1H, s), 6,34 (1H, c, J = 6,8 Hz), 2,43 (3H, s), 1,95 (3H, d, J = 6,8 Hz).                       |
| 102     | A89           | D       | 8,75                        | 425,9395                      | 425,9406                       | C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,58 (1H, s), 8,70-8,64 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,53-7,48 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,57 (2H, s).                                                               |
| 103     | A92           | F       | 9,66                        | 442,0528                      | 442,0520                       | C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,69 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,66-7,38 (6H, m), 7,22 (1H, td, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,61 (2H, s).                                             |
| 104     | A93           | F       | 9,51                        | 442,0517                      | 442,0520                       | C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,68 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,85-7,79 (2H, m), 7,56-7,50 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,25 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,61 (2H, s) |
| 105     | A94           | F       | 6,72                        | 425,0559                      | 425,0567                       | C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,24 (1H, s), 8,83-8,68 (4H, m), 8,00-7,88 (2H, m), 7,59-7,51 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,66 (2H, s).                                                                       |

[Tabla 25]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 106     | A95           | F       | 6,50                        | 425,0553                      | 425,0567                       | C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,87 (2H, d, J = 6,3 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,71 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,33 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,99-7,95 (1H, m), 7,58-7,50 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,64 (2H, s). |

|     |      |   |       |          |          |                                                                                              |                                                                                                                                                                               |
|-----|------|---|-------|----------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 107 | A96  | F | 8,07  | 378,0410 | 378,0407 | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,66 (2H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,53-7,48 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,55 (2H, s), 3,99 (3H, s).    |
| 108 | A97  | F | 7,25  | 408,0500 | 408,0512 | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                |                                                                                                                                                                               |
| 109 | A98  | F | 10,06 | 446,0271 | 446,0281 | C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> |                                                                                                                                                                               |
| 110 | A99  | F | 10,48 | 454,0722 | 454,0720 | C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>                |                                                                                                                                                                               |
| 111 | A100 | F | 10,12 | 458,0473 | 458,0469 | C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>               |                                                                                                                                                                               |
| 112 | A101 | F | 8,65  | 373,0243 | 373,0254 | C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,71 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,67 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,56-7,47 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (1H, s), 5,62 (2H, s).    |
| 113 | A102 | F | 8,46  | 374,0443 | 374,0458 | C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                |                                                                                                                                                                               |
| 114 | A103 | F | 8,85  | 414,0765 | 414,0771 | C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                |                                                                                                                                                                               |
| 115 | A104 | F | 8,97  | 394,0164 | 394,0178 | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S              | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,16 (1H, s), 8,67 (2H, s), 7,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,54-7,48 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,64 (1H, s), 5,55 (2H, s), 2,54 (3H, s). |

[Tabla 26]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                  |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 116     | A105          | F       | 9,68                        | 408,0340                      | 408,0335                       | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,15 (1H, s), 8,67 (2H, s), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,53-7,48 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,62 (1H, s), 5,55 (2H, s), 3,15 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,3 Hz). |

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 117     | A106          | F       | 6,84                        | 410,0131                      | 410,0127                       | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 118     | A107          | F       | 7,29                        | 424,0292                      | 424,0284                       | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 119     | A109          | A       | 9,54                        | 434,1025                      | 434,1033                       | C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,68 (2H, s), 7,94 (1H, dt, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,57-7,47 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,63 (2H, s), 2,13-2,02 (2H, m), 1,87-1,75 (2H, m), 0,82 (6H, t, J = 7,3 Hz).                                             |
| 120     | A112          | A       | 8,62                        | 465,0559                      | 465,0549                       | C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> C <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,71-8,66 (2H, m), 7,94 (1H, dt, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,54-7,45 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,49 (2H, s), 2,90-2,83 (1H, m), 2,44 (3H, s), 1,06-0,89 (4H, m).                                                    |
| 121     | A113          | A       | 7,62                        | 399,1484                      | 399,1485                       | C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S                 | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,70 (1H, dd, J = 4,9, 2,0 Hz), 8,02 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,58-7,54 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,37 (1H, s), 5,41 (2H, s), 2,97 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,04 (3H, s). |
| 122     | A114          | A       | 8,44                        | 425,1634                      | 425,1642                       | C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                |

[Tabla 27]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                  | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 123     | A115          | A       | 7,42                        | 427,0881                      | 427,0893                       | C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,67 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,09 (1H, dt, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,56-7,51 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,71 (2H, s), 2,95 (3H, s), 2,42 (3H, s). |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred. (M <sup>+</sup><br>+H) | Fórmula (M)                                                                  | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 124     | A116             | A       | 8,21                                 | 453,1048                            | 453,1050                             | C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,80 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,65 (1H, dd, J = 4,9, 2,0 Hz), 8,05 (1H, dt, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,54-7,45 (2H, m), 7,31 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,71 (2H, s), 2,78-2,70 (1H, m), 2,42 (3H, s), 0,97-0,77 (4H, m). |
| 125     | A117             | B       | 8,38                                 | 453,1050                            | 453,1050                             | C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,74 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,98 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,81-7,70 (2H, m), 7,49-7,43 (2H, m), 7,31 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,65 (2H, s), 2,96 (3H, s), 2,25-2,15 (1H, m), 0,99-0,90 (4H, m).                                  |
| 126     | A118             | B       | 9,15                                 | 479,1203                            | 479,1206                             | C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 127     | A120             | A       | 8,01                                 | 374,1497                            | 374,1499                             | C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 128     | A121             | A       | 9,09                                 | 378,1002                            | 378,1004                             | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>              | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,94 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05-7,95 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62-7,56 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,54 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,12 (2H, s), 2,53 (3H, s).                                                                     |
| 129     | A122             | A       | 7,48                                 | 358,1550                            | 358,1550                             | C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

[Tabla 28]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                    | RMN <sup>1</sup> H |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------|
| 130     | A123             | A       | 8,34                                 | 362,1308                            | 362,1299                             | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> |                    |
| 131     | A124             | A       | 7,69                                 | 358,1552                            | 358,1550                             | C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  |                    |
| 132     | A125             | A       | 8,30                                 | 374,1501                            | 374,1499                             | C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  |                    |
| 133     | A126             | A       | 9,81                                 | 360,1343                            | 360,1343                             | C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>  |                    |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                       | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 134     | A127             | A       | 6,36                                 | 359,1497                            | 359,1503                             | C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 135     | A128             | A       | 7,78                                 | 372,1342                            | 372,1343                             | C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 136     | A129             | A       | 7,58                                 | 387,1813                            | 387,1816                             | C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 137     | A130             | A       | 9,81                                 | 436,1667                            | 436,1656                             | C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>     | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,45-8,41 (2H, m), 8,01-7,97 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62-7,58 (2H, m), 7,35-7,30 (2H, m), 7,13 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 7,1 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,54 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,06 (2H, s), 2,53 (3H, s).                                                                         |
| 138     | A131             | A       | 9,59                                 | 466,1769                            | 466,1761                             | C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>     | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,02-7,95 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63-7,58 (2H, m), 7,30 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,07-6,97 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,71-6,65 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,99 (2H, s), 3,49 (3H, s), 2,52 (3H, s). |
| 139     | A132             | A       | 8,93                                 | 384,0581                            | 384,0568                             | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,65 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,06 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,99-7,95 (1H, m), 7,73-7,68 (1H, m), 7,42-7,37 (2H, m), 7,02 (1H, s), 5,85 (2H, s), 2,51 (3H, s).                                                                                                                                  |

[Tabla 29]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                    |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 140     | A133             | A       | 8,37                                 | 368,0856                            | 368,0864                             | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S               | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,63 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,57 (1H, t, J = 1,5 Hz), 7,99-7,95 (1H, m), 7,92-7,86 (1H, m), 7,72-7,67 (1H, m), 7,42-7,37 (2H, m), 6,98 (1H, s), 5,85 (2H, s), 2,50 (3.0H, s). |
| 141     | A134             | A       | 8,75                                 | 380,0369                            | 380,0363                             | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,11 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,48 (1H, s), 7,89-7,84 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,39-7,35 (1H, m), 6,57 (1H, s), 5,61 (2H, s), 2,49 (3H, s).            |

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                                  | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                      |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 142     | A135          | A       | 9,44                        | 396,0076                      | 396,0068                       | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,02 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,61 (2H, s), 2,50 (3H, s). |
| 143     | A136          | A       | 11,07                       | 434,0085                      | 434,0081                       | C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 14,22 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,54 (1H, t, J = 1,5 Hz), 7,98-7,93 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,65 (2H, s).       |
| 144     | A137          | A       | 11,75                       | 449,9786                      | 449,9785                       | C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,10 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,65 (2H, s).               |
| 145     | A138          | A       | 9,85                        | 412,1271                      | 412,1267                       | C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                 | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,94 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,03-7,95 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61-7,56 (2H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,14 (2H, s), 2,56 (3H, s).            |
| 146     | A139          | A       | 10,23                       | 430,0328                      | 430,0331                       | C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 13,18 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,91 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,18 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,63 (2H, s), 2,51 (3H, s).          |

[Tabla 30]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                                 | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 147     | A140          | A       | 12,09                       | 484,0049                      | 484,0049                       | C <sub>18</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,11 (1H, s), 8,97 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,66 (2H, s). |

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                      | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 148     | A141          | A       | 9,01                        | 402,0460                      | 402,0474                       | C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S               | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,59 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,95-7,91 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,91 (1H, s), 6,10 (2H, s), 2,52 (3H, s).                                 |
| 149     | A142          | A       | 9,60                        | 418,0180                      | 418,0178                       | C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S  | (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,67 (2H, dd, J = 12,9, 2,2 Hz), 8,10 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, s), 6,10 (2H, s), 2,52 (3H, s).                                                         |
| 150     | A143          | A       | 10,31                       | 452,0446                      | 452,0442                       | C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 13,05 (1H, s), 9,00 (2H, s), 8,27 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,96 (1H, s), 6,11 (2H, s), 2,53 (3H, s).                                                                         |
| 151     | A144          | B       | 10,20                       | 406,1318                      | 406,1317                       | C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                  | (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,04-7,96 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62-7,56 (2H, m), 7,42 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,53 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,10 (2H, s), 3,76-3,67 (1H, m), 1,30 (6H, d, J = 7 Hz).           |
| 152     | A145          | B       | 10,97                       | 404,1157                      | 404,1160                       | C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                  | (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12,96 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,04-7,95 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61-7,56 (2H, m), 7,42 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,09 (2H, s), 2,77-2,71 (1H, m), 1,04-0,96 (4H, m). |

[Tabla 31]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 153     | A146          | B       | 10,76                       | 424,1367                      | 424,0381                       | C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,72 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,56 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,04-8,01 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,38 (1H, dt, J = 8,3, 1,7 Hz), 6,55 (1H, s), 5,61 (2H, s), 3,71-3,64 (1H, m), 1,26 (6H, d, J = 6,8 Hz). |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 154     | A147             | B       | 11,47                                | 422,0221                            | 422,0224                             | C <sub>19</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,14 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,97 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,57 (2H, s), 2,73-2,66 (1H, m), 0,99-0,93 (4H, m).      |
| 155     | A148             | B       | 9,01                                 | 376,1453                            | 376,1456                             | C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                 | (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,60 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,50 (1H, s), 8,05-7,82 (4H, m), 7,62-7,55 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,12 (2H, s), 2,97 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,6 Hz).                                       |
| 156     | A149             | B       | 9,61                                 | 392,1156                            | 392,1160                             | C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                | (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,62 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,56 (1H, s), 8,05-7,95 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62-7,56 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,12 (2H, s), 2,97 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz).             |
| 157     | A150             | B       | 9,34                                 | 394,0528                            | 394,0520                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,50 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,89 (1H, dt, J = 9,4, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 6,56 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,62 (2H, s), 2,92 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz). |
| 158     | A151             | B       | 10,04                                | 410,0229                            | 410,0224                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> C <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,62 (2H, s), 2,93 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,3 Hz).       |

[Tabla 32]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 159     | A152             | B       | 9,57                                 | 390,1601                            | 390,1612                             | C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                 | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,49 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,05-7,95 (2H, m), 7,86-7,80 (2H, m), 7,63-7,56 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,11 (2H, s), 3,76-3,69 (1H, m), 1,30 (6H, d, J = 6,8 Hz).           |
| 160     | A153             | B       | 10,23                                | 388,1446                            | 388,1456                             | C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                 | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,97 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,44 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,06-7,94 (2H, m), 7,85-7,76 (2H, m), 7,62-7,56 (2H, m), 7,42 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,09 (2H, s), 2,77-2,71 (1H, m), 1,05-0,95 (4H, m).   |
| 161     | A154             | B       | 10,01                                | 408,0675                            | 408,0676                             | C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,18 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,48 (1H, s), 7,86 (1H, dt, J = 9,6, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,60 (2H, s), 3,72-3,63 (1H, m), 1,26 (6H, d, J = 6,8 Hz). |
| 162     | A155             | B       | 10,65                                | 406,0509                            | 406,0520                             | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,67 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,44 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,82 (1H, dt, J = 9,4, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,58 (2H, s), 2,73-2,66 (1H, m), 0,99-0,94 (4H, m).           |
| 163     | A156             | A       | 7,67                                 | 376,0598                            | 376,0614                             | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,70 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,57 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,28 (3H, s).                           |
| 164     | A157             | A       | 8,03                                 | 392,0556                            | 392,0563                             | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,35 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,17 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39-7,37 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,57 (2H, s), 3,75 (3H, s), 2,49 (3H, s).                                                                  |

[Tabla 33]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 165     | A158             | A       | 8,95                                 | 387,0414                            | 387,0410                             | C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,37 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,08 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,48 (2H, s), 2,49 (3H, s).                                 |
| 166     | A159             | A       | 7,40                                 | 376,0605                            | 376,0614                             | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,0, 2,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,74 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,45 (3H, s).             |
| 167     | A160             | A       | 10,21                                | 380,0368                            | 380,0363                             | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,62 (2H, s), 2,49 (3H, s).                                 |
| 168     | A161             | A       | 8,60                                 | 392,0558                            | 392,0563                             | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,62 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,47 (3H, s).             |
| 169     | A162             | A       | 8,32                                 | 392,0558                            | 392,0563                             | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,27 (1H, dd, J = 4,9, 2,0 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 7,3, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,3, 4,9 Hz), 6,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,35 (2H, s), 3,63 (3H, s), 2,46 (3H, s). |
| 170     | A163             | A       | 7,50                                 | 405,0881                            | 405,0880                             | C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> C <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>  |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 171     | A164             | A       | 9,34                                 | 396,0061                            | 396,0068                             | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  |                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 172     | A165          | A       | 8,19                        | 440,0247                      | 440,0233                       | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S |                    |

[Tabla 34]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 173     | A166          | A       | 8,04                        | 431,1020                      | 431,1036                       | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 7,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,74 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,57 (2H, s), 3,16-3,09 (4H, m), 2,49 (3H, s), 1,91-1,89 (4H, m). |
| 174     | A167          | A       | 9,62                        | 407,0306                      | 407,0308                       | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,17 (1H, s), 9,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,63 (2H, s), 2,52 (3H, s).                        |
| 175     | A168          | A       | 8,44                        | 402,0777                      | 402,0771                       | C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,05 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,30 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,51 (2H, s), 2,49 (3H, s), 1,98-1,91 (1H, m), 0,99-0,93 (2H, m), 0,57-0,52 (2H, m).   |
| 176     | A169          | C       | 9,75                        | 381,9908                      | 381,9911                       | C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,20 (1H, s a), 8,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,04 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,92 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,70 (2H, s).                      |
| 177     | A170          | A       | 9,92                        | 448,0892                      | 448,0891                       | C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> F <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,42 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,91-7,84 (2H, m), 6,83 (1H, s), 5,83 (2H, s), 2,52 (3H, s).                                                                                                      |
| 178     | A171          | C       | 9,03                        | 366,0205                      | 366,0207                       | C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,68 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,92-7,88 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,52 (1H, s), 5,71 (2H, s).                                                                        |

[Tabla 35]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 179     | A172             | A       | 6,93                                 | 378,0404                            | 378,0407                             | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,51 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,12 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,27 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,54 (2H, s), 2,51 (3H, s). |
| 180     | A173             | A       | 10,55                                | 464,0596                            | 464,0595                             | C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> ClF <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,03-7,99 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,84 (1H, s), 5,83 (2H, s), 2,52 (3H, s).                                                                   |
| 181     | A174             | A       | 8,63                                 | 406,0728                            | 406,0720                             | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,20 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,37 (2H, m), 6,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,58 (2H, s), 4,02 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,51 (3H, s), 1,28 (3H, t, J = 6,8 Hz).               |
| 182     | A175             | A       | 9,09                                 | 420,0891                            | 420,0876                             | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41-7,38 (2H, m), 6,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,58 (2H, s), 4,55-4,49 (1H, m), 2,52 (3H, s), 1,20 (6H, d, J = 6,3 Hz).          |
| 183     | A176             | A       | 9,67                                 | 438,0773                            | 438,0771                             | C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,65 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,07 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,62 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,53-7,38 (5H, m), 6,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,64 (2H, s), 2,54 (3H, s).                             |
| 184     | A177             | A       | 9,61                                 | 439,9573                            | 439,9563                             | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,13-8,10 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,60 (2H, s), 2,49 (3H, s).                       |
| 185     | A178             | A       | 8,26                                 | 340,1457                            | 340,1456                             | C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,52 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,18 (1H, s), 5,55 (2H, s), 2,50 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,12 (3H, s).                  |

[Tabla 36]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 186     | A179             | A       | 8,86                                 | 356,1165                            | 356,1160                             | C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                 | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,97 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,19 (1H, s), 5,55 (2H, s), 2,50 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,12 (3H, s).                                           |
| 187     | A180             | A       | 7,48                                 | 336,1699                            | 336,1707                             | C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,54 (1H, s), 8,48 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,23 (1H, s), 5,53 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,13 (6H, s).                                                                               |
| 188     | A181             | A       | 8,22                                 | 390,0770                            | 390,0771                             | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,58 (2H, s), 2,63 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,52 (3H, s), 1,10 (3H, t, J = 7,6 Hz). |
| 189     | A182             | A       | 8,75                                 | 408,0345                            | 408,0335                             | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,56 (2H, s), 2,51 (3H, s), 2,39 (3H, s).                                       |
| 190     | A183             | A       | 8,16                                 | 404,0567                            | 404,0563                             | C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,11 (1H, s), 9,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,22 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,59 (2H, s), 2,56 (3H, s), 2,51 (3H, s).                        |
| 191     | A184             | A       | 9,92                                 | 502,0747                            | 502,0731                             | C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,08 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,26-7,19 (1H, m), 6,92-6,83 (3H, m), 6,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,40 (2H, s), 3,69 (3H, s), 2,47 (3H, s).            |

[Tabla 37]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 192     | A185             | A       | 9,33                                 | 420,0890                            | 420,0876                             | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,20 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,21 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,42-7,37 (2H, m), 6,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,58 (2H, s), 3,89 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,51 (3H, s), 1,72-1,62 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz).             |
| 193     | A186             | A       | 6,77                                 | 422,0655                            | 422,0669                             | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,22 (1H, s), 7,54-7,48 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 6,66 (1H, s), 5,59 (2H, s), 4,00 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,68 (2H, t, J = 4,6 Hz), 2,52 (3H, s).                                                     |
| 194     | A187             | A       | 7,15                                 | 436,0820                            | 436,0825                             | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,40 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,53-7,47 (2H, m), 7,42-7,36 (1H, m), 6,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,59 (2H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,51 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,52 (3H, s), 1,86-1,78 (2H, m).                                   |
| 195     | A188             | A       | 9,97                                 | 434,1023                            | 434,1033                             | C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,06 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (1H, s), 6,59 (1H, s), 5,56 (2H, s), 3,66 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,49 (3H, s), 1,99-1,90 (1H, m), 0,91 (6H, d, J = 6,3 Hz).                |
| 196     | A189             | A       | 11,35                                | 474,1351                            | 474,1346                             | C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,35 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,33 (1H, s), 6,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,56 (2H, s), 3,69 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,51 (3H, s), 1,75-1,60 (6H, m), 1,26-1,11 (3H, m), 1,02-0,90 (2H, m). |
| 197     | A190             | A       | 9,98                                 | 468,0860                            | 468,0876                             | C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,12 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,50 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40-7,31 (6H, m), 6,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,55 (2H, s), 5,11 (2H, s), 2,49 (3H, s).                                                                                  |

[Tabla 38]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 198     | A192             | E       | 8,01                                 | 439,0492                            | 439,0490                             | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 199     | A194             | E       | 8,38                                 | 465,0640                            | 465,0646                             | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,13 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,62 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,10 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,70 (2H, s), 4,69 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,62 (2H, s), 3,23 (2H, s), 2,10-1,85 (4H,m).                                      |
| 200     | A195             | E       | 8,60                                 | 479,0782                            | 479,0803                             | C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,81 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,62 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,10 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,69 (2H, s), 4,58 (2H, d, J = 3,9 Hz), 3,52 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,12-3,00 (2H, m), 1,89-1,64 (5H, m), 1,47-1,35 (1H, m). |
| 201     | A196             | E       | 8,16                                 | 481,0583                            | 481,0596                             | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,08 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,70 (2H, s), 4,62 (2H, s), 3,85 (4H, s), 3,35 (4H, s).                                                                                   |
| 202     | A197             | E       | 7,52                                 | 494,0897                            | 494,0912                             | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,05 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,67 (2H, s), 4,20 (2H, s), 3,60-2,85 (8H, m), 2,79 (3H, s).                                                                                          |
| 203     | A198             | E       | 7,90                                 | 495,0749                            | 495,0752                             | C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,61 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,08 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,70 (2H, s), 4,60-4,52 (2H, m), 3,96-3,91 (1H, m), 3,70-3,62 (1H, m), 3,55-3,25 (3H, m), 3,16-3,05 (1H, m), 2,00-1,50 (3H, m).                       |

[Tabla 39]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 204     | A199             | E       | 8,14                                 | 462,0289                            | 462,0286                             | C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,20 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,99 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,78 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,68 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,73 (2H, s), 5,67 (2H, s). |
| 205     | A200             | E       | 10,37                                | 462,0289                            | 462,0286                             | C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,67 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,01 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42-7,36 (2H, m), 6,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,23 (1H, t, J = 2,0 Hz), 5,65 (2H, s), 5,61 (2H, s).             |
| 206     | A201             | E       | 7,75                                 | 411,0171                            | 411,0177                             | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,32 (3H, s), 8,03 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,73 (2H, s), 4,33 (2H, s).                                                     |
| 207     | A202             | E       | 7,83                                 | 522,1228                            | 522,1225                             | C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,05 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,67 (2H, s), 4,19 (2H, s), 3,56-2,75 (10H, m), 1,67-1,56 (2H, m), 0,92-0,86 (3H, m).                     |
| 208     | A203             | E       | 8,48                                 | 558,0535                            | 558,0531                             | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,06 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,71 (2H, s), 4,54 (2H, s), 3,45-3,30 (8H, m), 3,00 (3H, s).                                  |

[Tabla 40]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 209     | A204             | E       | 8,72                                 | 572,0678                            | 572,0687                             | C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,71 (2H, s), 4,59 (2H, s), 3,55-3,30 (8H, m), 3,18 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz). |

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                                  | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 210     | A206          | C       | 7,49                        | 362,0458                      | 362,0458                       | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,56 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,55 (1H, s), 5,66 (2H, s), 2,32 (3H, s).                                                                                                   |
| 211     | A208          | A       | 8,96                        | 412,0430                      | 412,0426                       | C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,13 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,04 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,15 (1H, t, J = 55,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,60 (2H, s), 2,50 (3H, s).                             |
| 212     | A210          | A       | 8,43                        | 425,9818                      | 425,9810                       | C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,58 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,09 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,74 (2H, s).                                                                         |
| 213     | A211          | E       | 9,37                        | 426,0167                      | 426,0174                       | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,03 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,62 (2H, dd, J = 25,9, 17,6 Hz), 5,33 (1H, c, J = 6,5 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz). |
| 214     | A212          | A       | 10,27                       | 424,0621                      | 424,0626                       | C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>               | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,49 (1H, s), 7,91-7,86 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,63 (2H, s), 1,62 (6H, s).                                                                              |

[Tabla 41]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 215     | A213          | A       | 11,11                       | 440,0325                      | 440,0330                       | C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,74 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,60 (1H, s), 5,63 (2H, s), 1,62 (6H, s).                           |
| 216     | A214          | A       | 8,32                        | 420,0872                      | 420,0876                       | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,56 (1H, s), 8,45 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,60 (2H, s), 2,32 (3H, s), 1,62 (6H, s). |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 217     | A215             | A       | 11,73                                | 452,0927                            | 452,0939                             | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 218     | A216             | A       | 12,59                                | 468,0641                            | 468,0643                             | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,67 (2H, s), 2,11-2,01 (2H, m), 1,86-1,76 (2H, m), 0,81 (6H, t, J = 7,3 Hz). |
| 219     | A217             | A       | 9,60                                 | 448,1202                            | 448,1189                             | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,57 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,64 (2H, s), 2,33 (3H, s), 2,12-2,01 (2H, m), 1,86-1,75 (2H, m), 0,81 (6H, t, J = 7,1 Hz).                       |
| 220     | A218             | E       | 14,74                                | 424,0015                            | 424,0017                             | C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 14,34 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,60 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,60 (2H, s), 2,64 (3H, s).                                                            |
| 221     | A219             | D       | 8,82                                 | 396,0059                            | 396,0068                             | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,61 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,58 (2H, s), 2,30 (3H, s).                                                |

[Tabla 42]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                  | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                       |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 222     | A220             | D       | 11,28                                | 415,9532                            | 415,9522                             | C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,67 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,07 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,62 (2H, s). |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                      | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 223     | A222             | A       | 8,02                                 | 394,0528                            | 394,0520                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,61 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,21 (1H, s), 7,47 (1H, dt, J = 8,9, 2,2 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,36 (1H, c, J = 6,8 Hz), 2,40 (3H, s), 1,93 (3H, d, J = 6,8 Hz). |
| 224     | A223             | A       | 8,60                                 | 410,0216                            | 410,0224                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> C <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>    | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,32 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,39 (1H, c, J = 6,8 Hz), 2,40 (3H, s), 1,90 (3H, d, J = 6,8 Hz).                   |
| 225     | A224             | A       | 7,25                                 | 390,0774                            | 390,0771                             | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>    | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,44 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,29-7,22 (2H, m), 6,94 (1H, s), 6,39 (1H, c, J = 6,8 Hz), 2,41 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,92 (3H, d, J = 6,8 Hz).                                                        |
| 226     | A225             | A       | 8,91                                 | 385,9922                            | 385,9928                             | C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 227     | A226             | A       | 9,66                                 | 401,9637                            | 401,9632                             | C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> C <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S  |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 228     | A227             | A       | 7,75                                 | 382,0170                            | 382,0178                             | C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S  |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 229     | A228             | A       | 8,99                                 | 385,9929                            | 385,9928                             | C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,63 (1H, s), 8,05-8,00 (1H, m), 7,10 (1H, s), 5,69 (2H, s), 2,43 (3H, s).                                                                                                                          |
| 230     | A229             | A       | 9,74                                 | 401,9641                            | 401,9632                             | C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,18 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,11 (1H, s), 5,68 (2H, s), 2,43 (3H, s).                                                                                                       |
| 231     | A230             | A       | 7,69                                 | 382,0169                            | 382,0178                             | C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,62 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,12 (1H, s), 5,67 (2H, s), 2,44 (3H, s), 2,37 (3H, s).                                                                                                                             |

[Tabla 43]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 232     | A231             | A       | 7,84                                 | 356,1152                            | 356,1160                             | C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>               | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,54 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,82 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,44 (1H, s), 5,58 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,18 (3H, s).                                           |
| 233     | A232             | A       | 9,50                                 | 376,0619                            | 376,0614                             | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,99 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,39 (1H, s), 5,60 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,16 (3H, s).                                 |
| 234     | A233             | A       | 9,34                                 | 384,0579                            | 384,0568                             | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S             | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,02 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,00 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,80-7,74 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,85 (2H, s), 2,50 (3H, s). |
| 235     | A234             | A       | 8,73                                 | 368,0855                            | 368,0864                             | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S              | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,52 (1H, s), 7,87 (1H, dt, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,80-7,74 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,86 (2H, s), 2,51 (3H, s).                      |
| 236     | A235             | B       | 10,50                                | 412,0871                            | 412,0881                             | C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S             |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 237     | A236             | B       | 11,18                                | 410,0717                            | 410,0725                             | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S             |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 238     | A237             | G       | 10,16                                | 406,0147                            | 406,0136                             | C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> C <sub>13</sub> N <sub>7</sub>                | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,11 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,97 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,88 (2H, s).                             |
| 239     | A238             | A       | 6,96                                 | 322,1555                            | 322,1550                             | C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                 |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 240     | A239             | A       | 7,18                                 | 344,1396                            | 344,1394                             | C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                 |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 241     | A240             | A       | 9,39                                 | 374,1500                            | 374,1499                             | C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>                 |                                                                                                                                                                                                                                                     |

[Tabla 44]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 242     | A241             | A       | 8,03                                 | 358,1556                            | 358,1550                             | C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 243     | A242             | A       | 9,59                                 | 378,1014                            | 378,1004                             | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 244     | A243             | A       | 8,71                                 | 344,1384                            | 344,1394                             | C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 245     | A244             | A       | 7,14                                 | 362,0457                            | 362,0458                             | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,68 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,55-7,49 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,61 (2H, s), 2,50 (3H, s).                                                                                                    |
| 246     | A245             | A       | 9,11                                 | 362,0454                            | 362,0458                             | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,03 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,91 (1H, td, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,40-7,36 (1H, m), 7,31 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,24 (2H, s), 2,50 (3H, s). |
| 247     | A246             | A       | 9,77                                 | 392,0563                            | 392,0563                             | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 248     | A247             | H       | 10,27                                | 378,0407                            | 378,0407                             | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 249     | A248             | H       | 9,01                                 | 378,0401                            | 378,0407                             | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 250     | A249             | H       | 7,27                                 | 378,0403                            | 378,04,7                             | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 251     | A250             | H       | 11,96                                | 412,0024                            | 412,0017                             | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 252     | A251             | H       | 12,17                                | 455,9492                            | 455,9512                             | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> |                                                                                                                                                                                                                                                                 |

[Tabla 45]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                         |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 253     | A253             | H       | 11,33                                | 412,0021                            | 412,0017                             | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,93 (1H, s), 8,34 (1H, dd, J = 4,6, 1,7 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,57-7,53 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,54 (2H, s), 2,32 (3H, s).          |
| 254     | A254             | H       | 11,49                                | 455,9496                            | 455,9512                             | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,93 (1H, s), 8,32 (1H, dd, J = 4,6, 1,7 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,58-7,53 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,55 (2H, s), 2,32 (3H, s).          |
| 255     | A255             | H       | 8,98                                 | 392,0564                            | 392,0563                             | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,86 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,29 (1H, s), 7,58-7,52 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,50 (2H, s), 2,34 (3H, s), 2,30 (3H, s).                    |
| 256     | A256             | H       | 8,35                                 | 392,0560                            | 392,0563                             | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,53 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,46-7,40 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,56 (2H, s), 2,31 (3H, s), 2,09 (3H, s).                                         |
| 257     | A257             | H       | 10,95                                | 412,0022                            | 412,0017                             | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,88 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,72 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,55 (2H, s), 2,31 (3H, s). |
| 258     | A258             | H       | 11,10                                | 455,9502                            | 455,9512                             | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,90 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,55 (2H, s), 2,31 (3H, s). |

[Tabla 46]

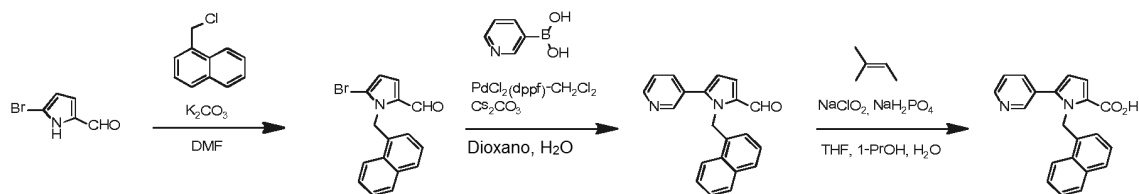
| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                   | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 259     | A259             | G       | 7,28                                 | 356,1388                            | 356,1394                             | C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,19 (1H, s), 8,12-8,08 (1H, m), 8,04-8,00 (1H, m), 7,94-7,89 (2H, m), 7,66-7,62 (2H, m), 7,50-7,42 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,47 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,00 (2H, s). |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                      | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 260     | A260             | G       | 7,15                                 | 374,0454                            | 374,0458                             | C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>    | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,72-8,67 (2H, m), 8,08 (1H, s), 7,94 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,58-7,54 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,46 (1H, d, J = 16,1Hz), 5,53 (2H, s). |
| 261     | A261             | G       | 8,90                                 | 422,0491                            | 422,0491                             | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S  |                                                                                                                                                                                                                                            |
| 262     | A262             | G       | 10,90                                | 456,0097                            | 456,0102                             | C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> C <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S  |                                                                                                                                                                                                                                            |
| 263     | A263             | G       | 11,08                                | 468,0098                            | 468,0102                             | C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> C <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S  |                                                                                                                                                                                                                                            |
| 264     | A264             | A       | 8,34                                 | 422,0484                            | 422,0491                             | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,61-8,56 (2H, m), 7,84 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,59 (1H, s), 7,54-7,49 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,47 (2H, s), 1,52 (6H, s).              |
| 265     | A265             | A       | 9,87                                 | 440,0397                            | 440,0397                             | C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,54 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,36-8,34 (1H, m), 7,79-7,75 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,41 (1H, d, J = 2,9 Hz), 5,50 (2H, s), 1,51 (6H, s).                    |
| 266     | A266             | A       | 10,41                                | 456,0103                            | 456,0102                             | C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> C <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S  |                                                                                                                                                                                                                                            |

[Ejemplo 267]

Producción de ácido 1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico (Compuesto B1) (Esquema I)

[Fórmula Química 70]



- 5 (1) Se disolvieron 2-bromo-1H-pirrol-5-carbaldehído (0,53 g, 3,05 mmol) descrito en la bibliografía (por ejemplo, Canadian Journal of Chemistry, 1995, 73, 675-684) y 1-clorometil-naftaleno (0,6 ml, 4,0 mmol) en DMF (5 ml), y se le  
añadió carbonato potásico (0,69 g, 5 mmol) y después la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo  
10 obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-pirrol-5-carbaldehído (0,90 g):

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,41 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,29 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,20 (2H, s); m/z de IEN-EM = 314 (M<sup>+</sup> +H).

- 15 (2) A 2-bromo-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-pirrol-5-carbaldehído (0,98 g, 3,12 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (0,77 g, 6,24 mmol), carbonato de cesio (3,05 g, 9,36 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (346 mg, 0,47 mmol) se añadieron dioxano (24 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se calentó y se agitó a 95 °C durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió  
20 acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secarse sobre sulfato de magnesio anhidro, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carbaldehído (0,89 g):

m/z de IEN-EM = 313 (M<sup>+</sup> +H).

- (3) Se disolvieron 1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carbaldehído (0,6 g, 1,92 mmol) y 2-metil-2-butenol (2 ml, 6 mmol) en un disolvente mixto de THF (12 ml) y 1-propanol (24 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. Se le  
25 añadió gota a gota una solución acuosa (12 ml) de una mezcla de clorito sódico (0,9 g, 10 mmol) y dihidrato de dihidrogenofosfato sódico (1,56 g, 10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Además, se añadieron clorito sódico (0,18 g, 2 mmol), dihidrato de dihidrogenofosfato sódico (0,36 g, 2,3 mmol), 2-metil-2-butenol (5 ml, 15 mmol) y 1-propanol (12 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 40 °C durante 29 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con cloruro sódico  
30 acuoso saturado. Después de secarse sobre sulfato de magnesio anhidro, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó de una manera convencional para obtener ácido 1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico (0,27 g):

- RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,30 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,05-7,92 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, dt, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,58-7,53 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,31 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,10 (2H, s);

tiempo de retención de HPLC = 8,04 min;

Masa Pred. = 329,1285 (M<sup>+</sup> +H, C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>);

Masa Obs. = 329,1288 (M<sup>+</sup> +H).

Los compuestos del Compuesto B2 al Compuesto B35 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 267.

40

[Tabla 47]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                       | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 268     | B2            | I       | 8,58                        | 343,1446                      | 343,1441                       | C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 269     | B3            | I       | 8,61                        | 412,9968                      | 412,9954                       | C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,60 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,53 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,02-7,99 (1H, m), 7,83 (1H, dt, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,53 (2H, d, J = 4,4 Hz), 6,14 (2H, s). |
| 270     | B4            | I       | 7,62                        | 343,1434                      | 343,1441                       | C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>     | (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,24 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,70-7,65 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, dt, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,36-7,32 (2H, m), 7,07-7,01 (3H, m), 6,30 (2H, s), 6,19 (1H, d, J = 4,4 Hz), 2,02 (3H, s).                                       |
| 271     | B5            | I       | 8,21                        | 343,1428                      | 343,1441                       | C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 272     | B6            | I       | 8,67                        | 407,0378                      | 407,0390                       | C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 273     | B7            | I       | 8,41                        | 349,1001                      | 349,1005                       | C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 274     | B8            | I       | 7,90                        | 335,0848                      | 335,0849                       | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,96-7,92 (2H, m), 7,67-7,62 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,0, 5,1 Hz), 7,39-7,33 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,68 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 3,9 Hz), 5,86 (2H, s).                                       |

[Tabla 48]

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 275     | B9            | I       | 8,90                        | 403,0725                      | 403,0723                       | C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,33 (1H, s), 8,58-8,55 (1H, m), 8,50 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,86-7,78 (2H, m), 7,54 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 7,8, 4,9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,67 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 3,9 Hz), 5,81 (2H, s). |
| 276     | B10           | I       | 8,47                        | 369,0451                      | 369,0459                       | C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S              | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,53 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,84 (1H, dt, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 7,34 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,54-6,49 (2H, m), 6,09 (2H, s).                        |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 277     | B11              | I       | 8,25                                 | 347,0346                            | 347,0349                             | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> C <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,61-8,56 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,53-7,44 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,14 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,18 (1H, d, J = 1,5 Hz), 5,63 (2H, s).                                           |
| 278     | B12              | I       | 7,85                                 | 307,1437                            | 307,1441                             | C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>                  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,58-8,54 (2H, m), 7,82-7,77 (1H, m), 7,49-7,45 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 3,9, 1,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,49 (1H, d, J = 3,9 Hz), 5,96 (1H, s), 5,54 (2H, s), 2,09 (6H, s).                      |
| 279     | B13              | I       | 8,33                                 | 361,0520                            | 361,0505                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,47 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,73 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,64 (2H, s), 2,30 (3H, s). |
| 280     | B14              | I       | 11,45                                | 365,0254                            | 365,0254                             | C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,36 (1H, s), 7,78 (1H, dt, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,58 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,68 (2H, s).         |

[Tabla 49]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                       | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 281     | B15              | I       | 8,53                                 | 383,0614                            | 383,0616                             | C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,43 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,80 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,52-6,51 (2H, m), 6,11 (2H, s), 2,24 (3H, s). |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 282     | B16              | I       | 11,79                                | 387,0364                            | 387,0365                             | C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S              | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,45 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,47 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (1H, dt, J = 9,1, 2,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,51 (1H, s), 6,14 (2H, s). |
| 283     | B17              | I       | 12,28                                | 380,9955                            | 380,9959                             | C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> C <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,91 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,58 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,67 (2H, s).                  |
| 284     | B18              | I       | 12,61                                | 403,0069                            | 403,0069                             | C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> C <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,44 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,98-7,95 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 4,0, 2,2 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,53 (1H, s), 6,13 (2H, s).                      |
| 285     | B19              | I       | 6,84                                 | 330,1236                            | 330,1237                             | C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>                   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,88 (1H, dd, J = 4,1, 1,7 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,50 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,39-8,35 (1H, m), 7,92-7,82 (2H, m), 7,60-7,55 (1H, m), 7,51-7,41 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,62-6,54 (2H, m), 6,24 (2H, s).                     |

[Tabla 50]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 286     | B20              | I       | 8,25                                 | 335,0839                            | 335,0849                             | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 5,1, 1,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,76-7,72 (2H, m), 7,48-7,41 (2H, m), 7,26 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,52 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,40 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,85 (2H, s). |
| 287     | B21              | I       | 8,29                                 | 349,0990                            | 349,1005                             | C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,39 (2H, s), 7,75 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,70 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,51 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,42 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,86 (2H, s), 2,18 (3H, s).                             |

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                       | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 288     | B22              | I       | 11,21                                | 353,0761                            | 353,0755                             | C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,47 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,35 (1H, s), 7,76-7,68 (3H, m), 7,47 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,12 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,55 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,41 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,90 (2H, s).            |
| 289     | B23              | I       | 11,96                                | 369,0464                            | 369,0459                             | C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,42 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,76-7,72 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,55 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,89 (2H, s). |
| 290     | B24              | I       | 8,99                                 | 406,1228                            | 406,1220                             | C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S   |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 291     | B25              | I       | 9,39                                 | 432,1387                            | 432,1376                             | C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S   |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 292     | B26              | I       | 11,42                                | 442,0193                            | 442,0190                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 293     | B27              | I       | 12,02                                | 468,0346                            | 468,0346                             | C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O |                                                                                                                                                                                                                                                                |

[Tabla 51]

| Ejemplo | Compuesto<br>n.º | Esquema | Tiempo<br>de<br>retención<br>de HPLC | Masa<br>Obs.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Masa<br>Pred.<br>(M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H |
|---------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 294     | B28              | I       | 8,88                                 | 424,0303                            | 424,0284                             | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S |                    |
| 295     | B29              | I       | 12,10                                | 457,9887                            | 457,9894                             | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S |                    |
| 296     | B30              | I       | 12,68                                | 484,0060                            | 484,0051                             | C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S |                    |

| Ejemplo | Compuesto n.º | Esquema | Tiempo de retención de HPLC | Masa Obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa Pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|---------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 297     | B31           | I       | 9,52                        | 450,0450                      | 450,0440                       | C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 298     | B32           | I       | 9,50                        | 464,0601                      | 464,0597                       | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 299     | B33           | I       | 8,14                        | 355,1439                      | 355,1441                       | C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>                   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,14-8,09 (1H, m), 8,02-7,98 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,64-7,59 (2H, m), 7,45-7,41 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,68 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,51 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,27 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,84 (2H, s). |
| 300     | B34           | I       | 8,32                        | 387,0658                      | 387,0662                       | C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> C <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,36 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,54-7,50 (2H, m), 7,40-7,34 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,55 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,31-6,26 (2H, m), 5,38 (2H, s), 2,26 (3H, s).                                                                                                                                                                        |
| 301     | B35           | I       | 11,39                       | 391,0407                      | 391,0411                       | C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,53 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,35 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,71 (1H, dt, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39-7,35 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,65 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,34-6,27 (2H, m), 5,44 (2H, s).                                                                                                                       |

[Ejemplo 302]

Ensayo para la inhibición del transporte de ácido úrico usando células que expresan URAT1 humano

(1) Preparación del compuesto de ensayo

- 5 El compuesto de ensayo se disolvió en DMSO (producido por Sigma) hasta una concentración de 20 mM y posteriormente se usó diluyendo hasta las concentraciones deseadas.

(2) Ensayo para la inhibición del transporte de ácido úrico usando células que expresan URAT1 humano

- 10 El ADNc de longitud completa de URAT1 humano (hURAT1) (producido por OriGene Technologies, Inc., secuencia de referencia del NCBI: NM 144585) se subclonó en un vector de expresión, pCMV6-Kan/Neo (producido por OriGene Technologies, Inc.), y el gen hURAT1 se transfectó en células derivadas de riñón embrionario humano (células HEK 293 ) por el método de liposomas usando Lipofectamine 2000 (producido por Invitrogen Corporation), después de lo cual las células HEK 293 que expresan el gen URAT1 humano se cribaron por su resistencia a geneticina. por un método similar al siguiente método, se confirmó la expresión funcional del gen URAT1 humano

usando el transporte de ácido úrico marcado con  $^{14}\text{C}$  en las células como un índice.

Las células HEK 293 que expresan URAT1 se sembraron en una placa de cultivo celular de 24 pocillos hasta una densidad de  $3 \times 10^5$  células/ml/pocillo y se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco, (medio D-MEM) que contenía suero bobino fetal al 10 % a 37 °C durante 2 días. Después de ello, se realizó el siguiente ensayo para la inhibición del transporte de ácido úrico.

Después de retirar el medio por aspiración de cada pocillo, el medio se reemplazó con una solución obtenida sustituyendo NaCl en solución salina equilibrada de Hank (HBSS) con gluconato de Na (a partir de ahora, HBSS/Na-gluconato) y las células se preincubaron a 37 °C durante aproximadamente 10 minutos. Se retiró el HBSS/Na-gluconato por aspiración y se añadió una solución de ácido úrico  $^{14}\text{C}$  que se calentó a 37 °C por anticipado que contenía diversas concentraciones del compuesto del ejemplo descrito en (1) y un ligando radiactivo (ácido úrico marcado con  $^{14}\text{C}$ ; concentración final 25  $\mu\text{M}$ ) y se realizó una reacción de captación incubando a 37 °C durante 5 min. Después de la incubación, se retiró la solución de ácido úrico marcada con  $^{14}\text{C}$  por aspiración y las células se lavaron tres veces con HBSS enfriado en hielo. Las células HEK 293 que expresan URAT1 humano se lisaron en 0,2 mol/l de NaOH acuoso (a partir de ahora la muestra celular) y las muestras celulares se recogieron. La muestra celular y un líquido de centelleo líquido, ULTIMA GOLD (producido por PerkinElmer, Inc.) se mezclaron y se midió la radiactividad por un contador de centelleo líquido (Beckman Coulter, Inc.).

La tasa de transporte de ácido úrico del compuesto del ejemplo a cada concentración (% de la captación de control) se calculó respecto a la radiactividad (radiactividad en células HEK 293 que expresan URAT1 humano sin adición del compuesto del ejemplo (adición de DMSO)) que muestra el transporte de ácido úrico específico de URAT1 como un 100 %, y se determinó la concentración ( $\text{CI}_{50}$ ) del compuesto del ejemplo a la que se inhibe la tasa de transporte de ácido úrico en un 50 %. Los resultados se muestran en la siguiente tabla. Además, los símbolos (\*, \*\*, y \*\*\*) en la tabla representan los siguientes valores de actividad inhibidora:

$\text{CI}_{50} \leq 0,2 \mu\text{M}$ : \*\*\*

$0,2 \mu\text{M} < \text{CI}_{50} \leq 2 \mu\text{M}$ : \*\*

$2 \mu\text{M} < \text{CI}_{50} \leq 20 \mu\text{M}$ : \*

[Tabla 52]

| N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora |
|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| A1               | * *                  | A23              | * *                  | A44              | * *                  | A64              | *                    |
| A2               | * *                  | A24              | * *                  | A45              | * * *                | A65              | *                    |
| A3               | * *                  | A25              | * * *                | A46              | * *                  | A66              | *                    |
| A4               | *                    | A26              | * * *                | A47              | *                    | A67              | * *                  |
| A5               | *                    | A27              | * *                  | A48              | *                    | A68              | * *                  |
| A6               | * *                  | A28              | *                    | A49              | *                    | A70              | * *                  |
| A7               | * *                  | A30              | *                    | A50              | *                    | A71              | * * *                |
| A8               | * *                  | A31              | * *                  | A51              | *                    | A72              | *                    |
| A9               | * *                  | A32              | *                    | A52              | *                    | A73              | *                    |
| A10              | * *                  | A33              | * *                  | A53              | *                    | A74              | *                    |

| N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora |
|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| A11              | * *                  | A34              | * *                  | A54              | * *                  | A75              | *                    |
| A12              | *                    | A35              | * *                  | A55              | * *                  | A76              | * *                  |
| A13              | * * *                | A36              | * *                  | A56              | *                    | A77              | * *                  |
| A14              | * * *                | A37              | * * *                | A57              | *                    | A78              | * * *                |
| A15              | * * *                | A38              | * * *                | A58              | *                    | A79              | * *                  |
| A16              | *                    | A39              | * * *                | A59              | *                    | A80              | * *                  |
| A17              | * *                  | A40              | * *                  | A60              | *                    | A81              | * *                  |
| A18              | * * *                | A41              | * *                  | A61              | *                    | A82              | * *                  |
| A19              | * * *                | A42              | * *                  | A62              | *                    | A83              | * *                  |
| A22              | * *                  | A43              | * * *                | A63              | *                    | A84              | * *                  |

[Tabla 53]

| N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora |
|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| A85              | * * *                | A105             | * * *                | A133             | * *                  | A153             | * *                  |
| A86              | * * *                | A106             | *                    | A134             | * * *                | A154             | * * *                |
| A87              | *                    | A107             | *                    | A135             | * * *                | A155             | * * *                |
| A88              | * * *                | A108             | * * *                | A136             | * * *                | A156             | * * *                |
| A89              | * * *                | A109             | * *                  | A137             | * * *                | A157             | * * *                |
| A90              | * * *                | A110             | * *                  | A138             | * *                  | A158             | * *                  |
| A91              | * * *                | A111             | *                    | A139             | * * *                | A159             | * *                  |
| A92              | * * *                | A112             | *                    | A140             | * * *                | A160             | * *                  |
| A93              | * * *                | A115             | *                    | A141             | * *                  | A161             | * *                  |

| N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora |
|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| A94              | * *                  | A116             | *                    | A142             | * * *                | A162             | * *                  |
| A95              | *                    | A117             | * *                  | A143             | * * *                | A163             | *                    |
| A96              | * * *                | A118             | * *                  | A144             | * * *                | A164             | * *                  |
| A97              | *                    | A119             | * *                  | A145             | * * *                | A165             | *                    |
| A98              | * * *                | A120             | *                    | A146             | * * *                | A166             | * * *                |
| A99              | * * *                | A121             | * *                  | A147             | * * *                | A167             | * * *                |
| A100             | * * *                | A124             | *                    | A148             | * *                  | A168             | * * *                |
| A101             | * * *                | A125             | *                    | A149             | * * *                | A169             | * * *                |
| A102             | * *                  | A130             | * *                  | A150             | * * *                | A170             | * *                  |
| A103             | * *                  | A131             | *                    | A151             | * * *                | A171             | * * *                |
| A104             | * * *                | A132             | * *                  | A152             | * *                  | A172             | * *                  |

[Tabla 54]

| N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora |
|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| A173             | * * *                | A193             | * * *                | A213             | * * *                | A233             | * * *                |
| A174             | * * *                | A194             | * * *                | A214             | * * *                | A234             | * *                  |
| A175             | * *                  | A195             | * * *                | A215             | * * *                | A235             | * * *                |
| A176             | * * *                | A196             | * * *                | A216             | * * *                | A236             | * * *                |
| A177             | * * *                | A197             | * * *                | A217             | * * *                | A237             | * * *                |
| A178             | * *                  | A198             | *                    | A218             | * * *                | A238             | * *                  |
| A179             | * * *                | A199             | * *                  | A219             | * * *                | A239             | *                    |
| A180             | * * *                | A200             | * * *                | A220             | * * *                | A240             | * *                  |

| N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora |
|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| A181             | * * *                | A201             | *                    | A221             | * * *                | A241             | *                    |
| A182             | * * *                | A202             | * * *                | A222             | *                    | A242             | *                    |
| A183             | * * *                | A203             | * *                  | A223             | * *                  | A243             | *                    |
| A184             | *                    | A204             | * * *                | A224             | *                    | A244             | * *                  |
| A185             | * * *                | A205             | * * *                | A225             | * * *                | A245             | * * *                |
| A186             | *                    | A206             | * * *                | A226             | * * *                | A246             | * *                  |
| A187             | *                    | A207             | * * *                | A227             | * * *                | A247             | * *                  |
| A188             | * * *                | A208             | * * *                | A228             | * *                  | A248             | * * *                |
| A189             | * *                  | A209             | * * *                | A229             | * *                  | A250             | * * *                |
| A190             | * *                  | A210             | * * *                | A230             | * *                  | A251             | * * *                |
| A191             | * * *                | A211             | * * *                | A231             | * * *                | A252             | * * *                |
| A192             | * *                  | A212             | * * *                | A232             | * * *                | A253             | * * *                |

[Tabla 55]

| N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora |
|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| A254             | * * *                | B9               | * * *                | B29              | * * *                |
| A255             | * * *                | B10              | * * *                | B30              | * * *                |
| A256             | * * *                | B11              | * * *                | B31              | * * *                |
| A257             | * * *                | B12              | * * *                | B32              | * * *                |
| A258             | * * *                | B13              | * * *                | B33              | * * *                |
| A259             | *                    | B14              | * * *                | B34              | * * *                |

| N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora | N.º de compuesto | Actividad inhibidora |
|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| A260             | *                    | B15              | * * *                | B35              | * * *                |
| A261             | *                    | B16              | * * *                |                  |                      |
| A262             | * *                  | B17              | * * *                |                  |                      |
| A263             | * *                  | B18              | * * *                |                  |                      |
| A264             | *                    | B19              | * *                  |                  |                      |
| A265             | *                    | B20              | * * *                |                  |                      |
| A266             | * *                  | B21              | * * *                |                  |                      |
| B1               | * * *                | B22              | * * *                |                  |                      |
| B2               | * * *                | B23              | * * *                |                  |                      |
| B3               | * * *                | B24              | * * *                |                  |                      |
| B4               | * *                  | B25              | * * *                |                  |                      |
| B6               | * * *                | B26              | * * *                |                  |                      |
| B7               | * * *                | B27              | * * *                |                  |                      |
| B8               | * * *                | B28              | * * *                |                  |                      |

Ensayo para la eficacia del fármaco en *Cebus apella*

[Ejemplo 303]

Un compuesto de ensayo (3 mg/kg a 30 mg/kg) preparado por suspensión en una solución de metilcelulosa al 0,5 % se administró a *Cebus apella* en el estómago mediante la cavidad nasal usando un catéter desechable y un depósito de jeringa. Se recogieron muestras de sangre antes de la administración y 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas después de la administración; y se recogieron muestras de orina para los intervalos de tiempo de inmediatamente hasta 4 horas después de la administración, desde 4 horas hasta 8 horas después de la administración, desde 8 horas hasta 16 horas después de la administración, y desde 16 horas hasta 24 horas después de la administración. Las concentraciones de ácido úrico y creatinina en las muestras de sangre y orina recogidas se midieron por un analizador automatizado (JEOL Ltd.). El ácido úrico y la creatina se midieron usando L-type Wako UA-F (Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.) y L-type Creatine L (Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.) respectivamente. La eliminación del ácido úrico se calculó a partir de las concentraciones de ácido úrico en sangre y orina y, asimismo, la eliminación de creatinina se calculó a partir de las concentraciones de creatinina. A partir de estos valores, se determinó la tasa de excreción de ácido úrico según la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de excreción de ácido úrico (\%)} = (\text{eliminación de ácido úrico} / \text{eliminación de creatinina}) \times 100$$

En el presente ensayo, se confirmó el excelente efecto uricosúrico para los compuestos A1, A2, A7, A13, A14, A15,

A19, A26, A81, A119, A121, A134, A135, A137, A139, A147, A156, A169, A233, B1 y B11.

A partir de los resultados mencionados anteriormente, se demuestra que el derivado de piridina de la presente invención posee un efecto uricosúrico superior.

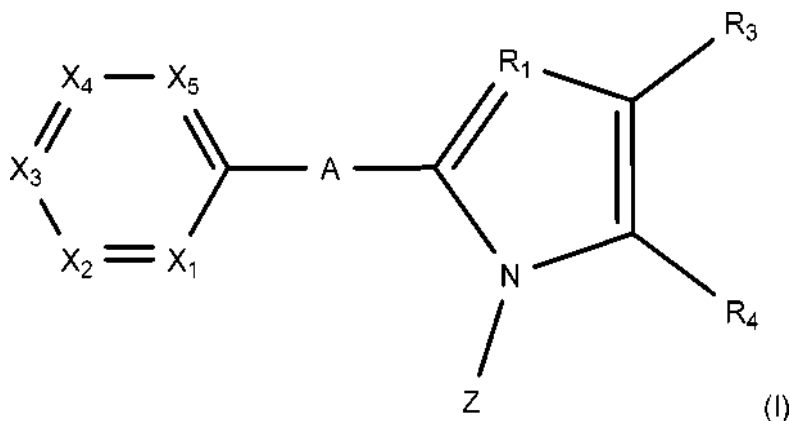
**Aplicabilidad industrial**

- 5 El derivado de piridina de la presente invención o el profármaco del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo se usa como agente farmacéutico.

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de piridina representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo:

5 [Fórmula Química 1]



en donde:

A representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH o CH<sub>2</sub>;

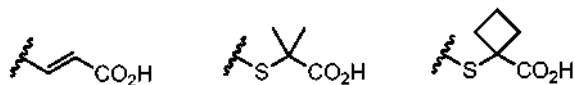
10 R<sub>1</sub> representa un átomo de nitrógeno o CH; uno de X<sub>1</sub> a X<sub>5</sub> representa un átomo de nitrógeno y los cuatro restantes representan CR<sub>2</sub>;

15 cada R<sub>2</sub> representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), con la condición de que cuando dos de CR<sub>2</sub> son adyacentes, los dos de R<sub>2</sub> pueden estar unidos opcionalmente para formar un anillo;

25 R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno), un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo piridilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;

R<sub>4</sub> representa un grupo carboxilo, un grupo tetrazolilo, -CONHSO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, o cualquiera de los siguientes sustituyentes:

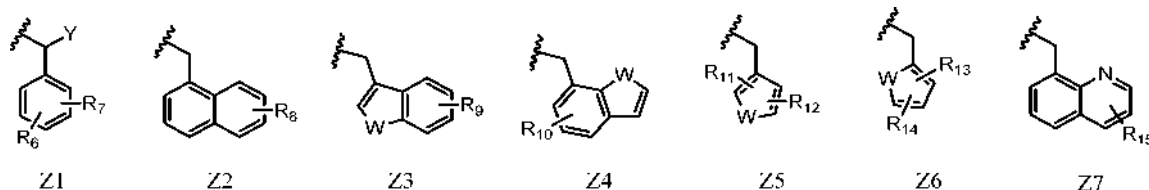
[Fórmula Química 2]



con la condición de que cuando  $R_3$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo y cuando  $R_4$  es un grupo carboxilo, entonces  $R_3$  y  $R_4$  pueden estar opcionalmente condensados para formar un anillo de lactona;

$R_5$  en cada uno de  $R_3$  y  $R_4$  representa independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; Z representa cualquiera de los siguientes sustituyentes designados como Z1 a Z7:

[Fórmula Química 3]



en donde:

$R_6$  y  $R_7$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi o un grupo ciano, con la condición de que se excluya el caso donde  $R_6$  y  $R_7$  son simultáneamente átomos de hidrógeno;

$R_8$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo;

$R_9$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo;

$R_{10}$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo;

$R_{11}$  y  $R_{12}$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo;

$R_{13}$  y  $R_{14}$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo;

$R_{15}$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo;

Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

W representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o  $NR_{16}$  (donde  $R_{16}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo bencilo).

2. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según la reivindicación 1, en donde A es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno.

3. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde  $R_1$  es un átomo de nitrógeno.

4. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde  $R_1$  es CH.

5. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, entre  $X_1$  a  $X_5$ ,  $X_1$  o  $X_2$  es un átomo de nitrógeno.

6. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, entre cuatro de  $CR_2$ , tres con CH y el  $R_2$  del  $CR_2$  restante es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a

- 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo ciclohexilo y un átomo de halógeno), un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), o un grupo fenoxi (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno).
7. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según la reivindicación 6, en donde  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo isobutiloxi, un grupo benciloxi, un grupo metiltio, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo pirlidin-1-ilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo nitro, un grupo fenilo o un grupo fenoxi.
8. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, entre cuatro de  $CR_2$ , tres son CH y el  $CR_2$  restante está situado en  $X_4$  y opcionalmente, en donde  $X_2$  es un átomo de nitrógeno.
9. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden formar opcionalmente un anillo, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de pirlidina, un anillo de piperidina, un anillo de morfina y un anillo de piperazina (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono)), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno), un grupo carboxilo o  $-CO_2R_5$ .
10. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según la reivindicación 9, en donde  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo metoxi, un grupo fenilo, un grupo ciano, un grupo acetilo, un grupo carboxilo,  $-CO_2R_5$ , un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropan-2-ilo, un grupo 3-hidroxipentan-3-ilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo dietilaminometilo o un grupo morfolin-4-ilmetilo.
11. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde  $R_4$  es un grupo carboxilo (que puede estar opcionalmente condensado con  $R_3$  para formar un anillo de lactona cuando  $R_3$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo), un grupo tetrazolilo,  $-CONHSO_2CH_3$ ,  $-CONHSO_2$ -ciclopropilo o  $-CO_2R_5$ .
12. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según las reivindicaciones 1 a 11, en donde Z es Z1, Z2, Z3 o Z4.
13. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según la reivindicación 12, en donde Z es Z1, y  $R_6$  y  $R_7$  son, en un anillo de fenilo, sustituyentes de cloro en las posiciones 2 y 5, sustituyentes de cloro en las posiciones 3 y 5, sustituyentes de metilo en las posiciones 2 y 5, sustituyentes de trifluorometilo en las posiciones 2 y 5, o sustituyentes de cloro y metilo en las posiciones 2 y 5, respectivamente;
- Z es Z2, y  $R_8$  es, en un anillo naftaleno, un átomo de hidrógeno, un grupo 2-metilo, un grupo 4-metilo, un grupo 8-metilo o un grupo 8-bromo;
- Z es Z3, y  $R_9$  es, en un anillo benzotiofeno, benzofurano o indol, un átomo de hidrógeno, un grupo 4-metilo, un grupo 4-cloro, un grupo 4-bromo, un grupo 4-trifluorometilo, un grupo 5-metilo, un grupo 5-cloro o un grupo 5-trifluorometilo;
- Z es Z4, y  $R_{10}$  es, en un anillo benzotiofeno, benzofurano o indol, un átomo de hidrógeno o un grupo 5-fluoro.
14. El derivado de piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo según la reivindicación 1, en donde el derivado de piridina se selecciona entre los siguientes compuestos (1) a (227):
- (1) ácido 1-(2,5-dimetilbencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
  - (2) ácido 4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
  - (3) 4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo;
  - (4) ácido 4-metil-2-(piridin-3-il)-1-((4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico;

- (5) ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (6) ácido 1-((4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (7) ácido 4-cloro-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (8) ácido 4-etil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 5 (9) ácido 4-ciclopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (10) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (11) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-etil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (12) ácido 4-ciclopropil-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (13) ácido 4-metil-1-((4-metilnaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 10 (14) ácido 4-ciclopropil-1-((4-metilnaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (15) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (16) ácido 1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (17) ácido 4-cloro-1-((4-metilnaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (18) ácido 4-isopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 15 (19) ácido 4-isopropil-1-((4-metilnaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (20) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-isopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (21) ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (22) ácido 1-((4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (23) ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 20 (24) ácido 1-((4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (25) ácido 4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)-1-((4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (26) ácido 1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (27) ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-isopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (28) ácido 1-((4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-isopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 25 (29) ácido 4-isopropil-2-(piridin-3-il)-1-((4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (30) ácido 1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-4-isopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (31) ácido 1-(2-cloro-5-fluorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (32) ácido 1-(5-cloro-2-fluorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (33) ácido 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 30 (34) ácido 1-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (35) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (36) ácido 1-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (37) ácido 1-(2-bromobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (38) ácido 1-(3-bromobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 35 (39) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(quinolin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (40) ácido 1-(3,4-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (41) ácido 1-(2,3-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;

- (42) ácido 1-(3,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (43) ácido 1-(3-cloro-5-fluorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (44) ácido 1-(2,4-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (45) ácido 1-(2-cloro-5-metilbencil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 5 (46) ácido 1-((2,5-diclorotiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (47) ácido 1-((2,4-diclorotiofen-5-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (48) ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (49) ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (50) ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-4-isopropil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 10 (51) ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (52) ácido 1-((5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (53) ácido 4-ciclopropil-1-((5-fluorobenzo[b]tiofen-7-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (54) ácido 4-cloro-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (55) ácido 4-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 15 (56) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-yodo-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (57) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (58) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(3-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (59) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (60) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2,4-di(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 20 (61) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metoxi-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (62) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (63) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-(p-toliloxi)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (64) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(4-fluorofenoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (65) ácido 4-ciano-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 25 (66) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-4-vinil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (67) ácido 4-(1-ciclopenten-1-il)-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (68) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(metiltio)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (69) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(etiltio)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (70) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 30 (71) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(3-hidroxipentan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (72) 3-(1-(2,5-diclorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)piridina;
- (73) 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-4-ciclopropil-N-(metilsulfonil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxamida;
- (74) 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-4-ciclopropil-N-(ciclopropilsulfonil)-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxamida;
- (75) ácido 2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 35 (76) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (77) ácido 4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(5-fenoxipiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (78) ácido 1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;

- (79) ácido 1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (80) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (81) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (82) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 5 (83) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (84) ácido 4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (85) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (86) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(trifluorometil)-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (87) ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 10 (88) ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (89) ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (90) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-4-isopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (91) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-4-ciclopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (92) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-isopropil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 15 (93) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-4-ciclopropil-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (94) ácido 4-etil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (95) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-4-etil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (96) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-etil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (97) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-etil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 20 (98) ácido 2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-isopropil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (99) ácido 4-ciclopropil-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (100) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-isopropil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (101) ácido 4-ciclopropil-1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (102) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 25 (103) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (104) ácido 2-(5-cianopiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (105) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (106) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(2-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (107) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 30 (108) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (109) ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (110) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (111) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-nitropiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (112) ácido 2-(5-ciclopropilpiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 35 (113) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (114) ácido 1-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (115) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;

- (116) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-hidroxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (117) ácido 1-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (118) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-etoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (119) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-isopropoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 5 (120) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-fenilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (121) ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (122) ácido 1-(2,5-dimetilbencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (123) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-dimetilbencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (124) ácido 1-(2,5-dimetilbencil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 10 (125) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-etilpiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (126) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-(metiltio)piridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (127) ácido 2-(5-acetilpiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (128) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(5-propoxipiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (129) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-isobutoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 15 (130) ácido 2-(5-(ciclohexilmetoxi)piridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (131) ácido 2-(5-(benciloxi)piridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (132) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (133) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (134) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((dietilamino)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 20 (135) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (136) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(piperidin-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (137) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(morfolinometil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (138) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((4-metilpiperazin-1-il) metil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (139) ácido 4-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 25 (140) ácido 4-((1H-pirazol-1-il)metil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (141) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((4-propilpiperazin-1-il) metil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (142) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((4-(metilsulfonil) piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 30 (143) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-((4-(etilsulfonil) piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (144) ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (145) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (146) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(difluorometil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (147) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-(difluorometil) piridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 35 (148) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-etinil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (149) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxílico;
- (150) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(1-hidroxietil)-1H-imidazol-5-carboxílico;

- (151) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (152) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (153) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (154) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-(3-hidroxi-pentan-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 5 (155) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-(3-hidroxi-pentan-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (156) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-(3-hidroxi-pentan-3-il)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (157) ácido 4-acetil-2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (158) ácido 4-cloro-1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (159) ácido 4-cloro-2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 10 (160) 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-furo[3,4-d]imidazol-6(4H)-ona;
- (161) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(1-(2,5-diclorofenil)etil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (162) ácido 1-((2,5-diclorotiofen-3-il)metil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (163) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-((2,5-diclorotiofen-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico);
- (164) ácido 1-((2,5-diclorotiofen-3-il)metil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 15 (165) ácido 1-((2,4-diclorotiofen-5-il)metil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (166) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-((2,4-diclorotiofen-5-il)metil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (167) ácido 1-((2,4-diclorotiofen-5-il)metil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (168) ácido 1-(2-cloro-5-metilbencil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (169) ácido 1-(2-cloro-5-metilbencil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 20 (170) ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (171) ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (172) ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-isopropil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (173) ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-4-ciclopropil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (174) 3-cloro-5-(1-(2,5-diclorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1H-imidazol-2-il) piridina;
- 25 (175) ácido 1-(2,5-dimetilbencil)-4-metil-2-(piridin-4-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (176) ácido 2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (177) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-4-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (178) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (179) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 30 (180) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-2-iloxi)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (181) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(piridin-3-iloxi)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (182) ácido 2-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (183) ácido 2-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (184) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- 35 (185) ácido 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (186) ácido 2-((2-bromopiridin-3-il)oxi)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (187) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-((5-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-imidazol-5-carboxílico;

- (188) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-((4-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (189) ácido 2-((4-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (190) ácido 2-((4-bromopiridin-3-il)oxi)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (191) ácido 2-((2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-il)tio)-2-metilpropanoico;
- 5 (192) ácido 1-((2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-5-il)tio) ciclobutanocarboxílico; y
- (193) ácido 2-((5-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-imidazol-2-il)tio)-2-metilpropanoico
- (194) ácido 1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (195) ácido 1-((4-metilnaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (196) ácido 1-((4-bromobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- 10 (197) ácido 1-((2-metilnaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (198) ácido 1-((8-bromonaftalen-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (199) ácido 1-((4-metilbenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (200) ácido 1-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (201) ácido 2-(piridin-3-il)-1-((4-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-3-il)metil)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- 15 (202) ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (203) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (204) ácido 1-(2,5-dimetilbencil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (205) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (206) ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- 20 (207) ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (208) ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (209) ácido 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (210) ácido 1-((4-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (211) ácido 2-(piridin-3-il)-1-(quinolin-8-ilmetil)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- 25 (212) ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (213) ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (214) ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (215) ácido 1-(benzo[b]tiofen-7-ilmetil)-2-(5-cloropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxílico;
- (216) N-(metilsulfonil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxamida;
- 30 (217) N-(ciclopropilsulfonil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxamida;
- (218) 1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(metilsulfonil)-1H-pirrol-5-carboxamida;
- (219) N-(ciclopropilsulfonil)-1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxamida;
- (220) 1-(2,5-diclorobencil)-N-(metilsulfonil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxamida;
- (221) 2-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2,5-diclorobencil)-N-(metilsulfonil)-1H-pirrol-5-carboxamida;
- 35 (222) 2-(5-cloropiridin-3-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-pirrol-5-carboxamida;
- (223) N-(ciclopropilsulfonil)-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxamida;
- (224) N-(ciclopropilsulfonil)-1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol-5-carboxamida;

(225) ácido (E)-3-(1-(naftalen-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol-5-il)acrílico;

(226) ácido (E)-3-(1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol-5-il)acrílico; y

(227) ácido (E)-3-(1-(2,5-diclorobencil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-5-il)acrílico.

- 5 15. Un profármaco del derivado de piridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde el profármaco es un compuesto en el que el grupo carboxilo en la fórmula formula (I) se ha esterificado con alquilo C<sub>1-6</sub>, esterificado con fenilo, esterificado con carboximetilo, esterificado con dimetilaminometilo, esterificado con pivaloiloximetilo, esterificado con etoxycarboniloxietilo, esterificado con ftalidilo, esterificado con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificado con ciclohexiloxycarboniletilo o metilamidado.
- 10 16. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de piridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo; o el profármaco según la reivindicación 15, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo.
- 15 17. El derivado de piridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo; el profármaco según la reivindicación 15, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo; o la composición farmacéutica de la reivindicación 16, para su uso como agente farmacéutico.
- 20 18. El derivado de piridina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo; el profármaco según la reivindicación 15, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el solvato del mismo; o la composición farmacéutica según la reivindicación 16, para su uso en el tratamiento o la prevención de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en gota, hiperuricemia, hipertensión, nefropatías, diabetes, arteriosclerosis y síndrome de Lesch-Nyhan.