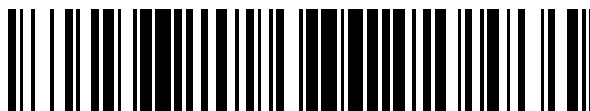


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 995**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/04** (2006.01)

**A61K 31/4164** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2013 PCT/US2013/055282**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015 WO15023289**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2013 E 13753067 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 3033337**

54 Título: **Imidazoles sustituidos como bloqueadores de canales de calcio de tipo N**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.04.2018**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)**  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

**BAKHAVATCHALAM, RAJAGOPAL;**  
**AHMAD, ISHTIYAQUE;**  
**BATTULA, SIVARAMAKRISHNA;**  
**GIJSEN, HENRICUS JACOBUS MARIA;**  
**VADIVELU, SARAVANAN y**  
**WALL, MARK**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 665 995 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).

**Imidazoles sustituidos como bloqueadores de canales de calcio de tipo N****Descripción**5 REFERENCIA CRUZADA PARA APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] No aplicable.

10 DECLARACIÓN RESPECTO A LA INVESTIGACIÓN PATROCINADA FEDERALMENTE O DESARROLLO

[0002] La investigación y el desarrollo de la invención que se describe a continuación no fue patrocinado por el gobierno federal.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Los iones de calcio juegan un papel fundamental en la fisiología y la bioquímica de los organismos y de las células. La entrada de calcio en las células a través de los canales iónicos media una variedad de respuestas celulares y fisiológicas, incluida la expresión génica, la transducción de señales, la liberación de neurotransmisores, la contracción muscular y la secreción de hormonas. Los canales de iones se clasifican mediante el gating, o lo que abre y cierra el canal al flujo de iones. Los canales iónicos activados por voltaje se abren o cierran dependiendo del gradiente de voltaje a través de la membrana plasmática, mientras que los canales iónicos activados por ligando se abren o cierran dependiendo de la unión de los ligandos al canal. La clasificación de los canales de calcio dependientes de voltaje los divide en tres grupos: (i) canales activados por alto voltaje, que incluyen canales de tipo L, N P y Q; (ii) canales de tipo R activados por voltaje intermedio; y (iii) canales de tipo T activados por voltaje bajo.

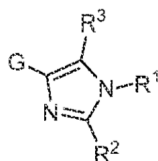
[0004] El canal de calcio de tipo N se distribuye principalmente en las neuronas centrales y periféricas, y se localiza principalmente en los terminales nerviosos presinápticos. Este canal regula el flujo de calcio requerido para la liberación provocada por la despolarización de neurotransmisores a partir de terminaciones sinápticas. La transmisión de señales de dolor desde la periferia al sistema nervioso central (SNC) está mediada, entre otros, por canales de calcio de tipo N localizados en la médula espinal. La inhibición del canal de calcio de tipo N en el cuerno dorsal superficial conduce a una disminución en la excitabilidad de la membrana y la liberación de neurotransmisores, lo que resulta en el alivio del dolor. Además, los ratones knock-out que carecen del canal de calcio de tipo N exhiben comportamientos nociceptivos reducidos en modelos animales de dolor.

[0005] Se ha demostrado que los canales de calcio de tipo N median el desarrollo y el mantenimiento de los procesos de sensibilización neuronal asociados con el dolor neuropático y, por lo tanto, proporcionan objetivos atractivos para el desarrollo de fármacos analgésicos. Tres moduladores de canales de calcio de tipo N están actualmente aprobados para el tratamiento del dolor: w-conotoxina MVIIA (ziconotida), comercializada como Prialt®, bloquea potente y selectivamente el canal de calcio de tipo N y está indicada para el tratamiento del dolor crónico grave; gabapentina, comercializada como Neurontin®, y pregabalina, comercializada como Lyrica®, se unen con alta afinidad a la subunidad  $\alpha 2\delta$  del canal de calcio de tipo N y están indicadas para el tratamiento de la fibromialgia, el dolor del nervio diabético y/o el dolor de la neuralgia postherpética.

[0006] Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar bloqueantes de los canales de calcio de tipo N. Y, un objeto de la invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), útil para tratar, mejorar o prevenir el dolor.

50 SUMARIO DE LA INVENCION

[0007] La presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I)



60 **Fórmula (I)**

en donde

65  $R^1$  es

i) fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, difluorometoxi y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilo del grupo (i) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

iii) pirimidina-5-ilmetilo;

iv) fenilmetilo, en donde la porción de fenilo de fenilmetilo está opcionalmente independientemente sustituida con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilmetilo del grupo (iv) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

v) fenilsulfonilo, en donde la porción de fenilo de fenilsulfonilo está opcionalmente independientemente sustituida con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometileno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilsulfonilo del grupo (v) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

vi) C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilo;

vii) C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo; o

viii) trifluorometilsulfonilo;

R<sup>2</sup> es

i) fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alcoxi y trifluorometoxi;

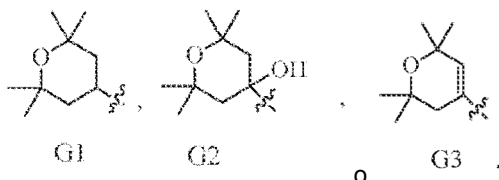
ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, triazolilo y pirazinilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente que es C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, trifluorometoxi o hidroxilo;

iii) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; o

iv) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo-(C<sub>1-2</sub>)alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y metilo;

G es G1, G2 o G3,



y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0008]** La presente invención también proporciona, entre otros, una composición farmacéutica que comprende, que consiste en y/o consiste esencialmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de Fórmula (I), o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0009]** También se proporcionan procedimientos para preparar una composición farmacéutica que comprende, que consiste en, y/o consiste esencialmente en mezclar un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

**[0010]** La presente invención proporciona además, entre otros, métodos para tratar o mejorar un trastorno de tipo N modulado en el canal de calcio en un sujeto, que incluye un ser humano u otro ser humano en el que la enfermedad, el síndrome o la afección se ve afectada por la modulación del canal de calcio de tipo N, como el dolor y las enfermedades que conducen a tal dolor, usando un compuesto de Fórmula (I).

**[0011]** La presente invención también proporciona, entre otros, métodos para producir los presentes compuestos y composiciones farmacéuticas y medicamentos de los mismos.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

**[0012]** Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" se refiere a la situación en la que cuando es posible más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

- 5 **[0013]** El término "alquilo" si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Por lo tanto, los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>1-8</sub>) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente que contiene alquilo mayor. En grupos sustituyentes con grupos alquilo múltiples tales como (C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>amino-, los grupos C<sub>1-6</sub> alquilo del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.
- 10 **[0014]** El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, donde el término "alquilo" es como se definió anteriormente.
- 15 **[0015]** Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen 2 o más átomos de carbono, en donde una cadena de alquenilo contiene al menos un doble enlace y una cadena de alquinilo contiene al menos un triple enlace.
- 20 **[0016]** El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclicos o policíclicos saturados o parcialmente saturados de 3 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos anillos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.
- 25 **[0017]** El término "cicloalquilo benzocondensado" se refiere a un anillo de cicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros fusionado a un anillo de benceno. Los miembros del anillo de carbono que forman el anillo de cicloalquilo pueden estar completamente saturados o parcialmente saturados.
- 30 **[0018]** El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico no aromático que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Incluido dentro del término heterociclilo es un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que 1 a 2 miembros son nitrógeno, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en donde 0, 1 o 2 miembros son nitrógeno y hasta 2 miembros son oxígeno o azufre y al menos un miembro debe ser nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde, opcionalmente, el anillo contiene enlaces insaturados de cero a uno, y, opcionalmente, cuando el anillo es de 6 o 7 miembros, contiene hasta 2 enlaces insaturados. Los miembros del anillo del átomo de carbono que forman un anillo de heterociclo pueden estar completamente saturados o parcialmente saturados. El término "heterociclilo" también incluye dos grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 5 miembros puenteados para formar un anillo bicíclico. Dichos grupos no se consideran completamente aromáticos y no se los denomina grupos heteroarilo.
- 35 **[0019]** Cuando un heterociclo es bicíclico, ambos anillos del heterociclo no son aromáticos y al menos uno de los anillos contiene un miembro del anillo heteroatómico. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen, y no están limitados a, pirrolinilo (que incluye 2H-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo. A menos que se indique lo contrario, el heterociclo está unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable.
- 40 **[0020]** El término "heterociclilo benzocondensado" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo de benceno. El anillo de heterociclo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Los miembros del anillo de átomo de carbono que forman el anillo de heterociclo pueden estar completamente saturados o parcialmente saturados. A menos que se indique lo contrario, el anillo de heterociclo benzofusionado está unido a su grupo colgante en un átomo de carbono del anillo de benceno.
- 45 El término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico aromático insaturado de 6 a 10 miembros de carbono. Los ejemplos de anillos de arilo incluyen fenilo y naftalenilo.
- 50 **[0021]** El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o aromático bicíclico que tiene de 5 a 10 miembros de anillo y que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Incluido dentro del término heteroarilo son anillos aromáticos de 5 o 6 miembros en los que el anillo consta de átomos de carbono y tiene al menos un miembro heteroatómico. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo de heteroarilo contiene preferiblemente un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, hasta 3 nitrógenos adicionales. En el caso de los anillos de 6 miembros, el anillo de heteroarilo contiene preferiblemente de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Para el caso en el que el anillo de 6 miembros tenga 3 nitrógenos, como máximo 2 átomos de nitrógeno están adyacentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo. A menos que se indique lo contrario, el heteroarilo está unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable.
- 55 **[0022]** El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.
- 60
- 65

**[0023]** El término "formilo" se refiere al grupo  $-C(=O)H$ .

**[0024]** El término "oxo" se refiere al grupo (= O).

5 **[0025]** Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces prefijas aparezca en el nombre de un sustituyente (p. ej., arilalquilo, alquilamino), se debe interpretar que el nombre incluye las limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo,  $C_1-C_6$ ) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo, un resto arilo o en la porción alquilo de un sustituyente mayor en donde el alquilo aparece como su raíz prefija. Para sustituyentes de alquilo y alcoxi, el número designado de átomos de carbono incluye todos los miembros independientes incluidos dentro de un intervalo dado especificado. Por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente así como subcombinaciones de los mismos (por ejemplo,  $C_{1-2}$ ,  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-5}$ ,  $C_{2-6}$ ,  $C_{3-6}$ ,  $C_{4-6}$ ,  $C_{5-6}$ ,  $C_{2-5}$ , etc.).

15 **[0026]** En general, bajo las reglas de nomenclatura estándar usadas a lo largo de esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "alquilcarbonilo  $C_1-C$ " se refiere a un grupo de la fórmula:



25 **[0027]** El término "R" en un estereocentro indica que el estereocentro es puramente de la configuración *R* tal como se define en la técnica; asimismo, el término "S" significa que el estereocentro es puramente de la configuración *S*. Como se usa en este documento, los términos "*R*" o "*S*" en un estereocentro se usan para designar que el estereocentro es de configuración pura pero desconocida. Como se usa aquí, el término "RS" se refiere a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones *R* y *S*. De forma similar, los términos "*RS*" o "*SR*" se refieren a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones *R* y *S* y tiene una configuración desconocida con relación a otro estereocentro dentro de la molécula.

35 **[0028]** Los compuestos que contienen un estereocentro extraído sin una designación de enlace estereo son una mezcla de dos enantiómeros. Los compuestos que contienen dos estereocentros, ambos dibujados sin designaciones de enlaces estereo, son una mezcla de 4 diastereómeros. Los compuestos con 2 estereocentros etiquetados como "RS" y dibujados con designaciones de enlaces estereo son una mezcla de 2 componentes con estereoquímica relativa tal como se dibuja. Los compuestos con 2 estereocentros etiquetados como "*RS*" y dibujados con designaciones de enlaces estereo son una mezcla de 2 componentes con estereoquímica relativa desconocida. Los estereocentros sin etiquetar dibujados sin designaciones de enlaces estereo son una mezcla de las configuraciones *R* y *S*. Para estereocentros no etiquetados dibujados con designaciones de enlaces estereo, la estereoquímica absoluta es como se representa.

45 **[0029]** A menos que se indique lo contrario, se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de Fórmula (I) pueden seleccionarse por un experto habitual en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que se pueden sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como aquellos métodos establecidos aquí.

50 **[0030]** El término "sujeto" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico, que incluye un compuesto de la presente invención, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye alivio o alivio parcial de los síntomas de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que se está tratando.

60 **[0031]** El término "composición" se refiere a un producto que incluye los ingredientes especificados en cantidades terapéuticamente efectivas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

65 **[0032]** El término "Bloqueador de canales de calcio de tipo N" pretende abarcar un compuesto que interactúa con el canal de calcio de tipo N para reducir o eliminar sustancialmente su actividad funcional, disminuyendo así el flujo de iones de calcio a través del canal y el aumento de concentraciones de calcio intracelulares.

**[0033]** El término "modulado por el canal de calcio de tipo N" se usa para referirse a la condición de ser afectado por

la modulación del canal de calcio de tipo N, incluida la afección de verse afectado por la inhibición del canal de calcio de tipo N, como, por ejemplo, el dolor, las enfermedades que conducen a dicho dolor y los tratamientos que conducen a la reducción de tal dolor

5 **[0034]** Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "afectar" o "afectado" (cuando se refiere a una enfermedad, síndrome, afección o trastorno que se ve afectado por la inhibición del canal de calcio tipo N) debe incluir una reducción en la frecuencia y/o la gravedad de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno y/o incluyen la prevención del desarrollo de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno o el desarrollo de la enfermedad, condición, síndrome o trastorno

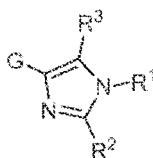
15 **[0035]** Los compuestos de Fórmula (I) son útiles en métodos para tratar, mejorar y/o prevenir una enfermedad, un síndrome, o un trastorno que se ve afectado por la inhibición del canal de calcio de tipo N. Dichos métodos comprenden, consisten en y/o consisten esencialmente en administración a un sujeto, que incluye un animal, un mamífero, y un humano que necesita dicho tratamiento, mejora y/o prevención, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar, mejorar y/o prevenir el dolor así como enfermedades, síndromes, afecciones o trastornos que causan dicho dolor. Más particularmente, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar, mejorar y/o prevenir dolor agudo, dolor inflamatorio y/o dolor neuropático, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), como se define en el presente documento.

25 **[0036]** El dolor agudo, como se usa en el presente documento, se refiere a un dolor que aparece rápidamente, puede ser de gravedad variable pero es autolimitante y de una duración relativamente corta. Los ejemplos de dolor agudo incluyen, pero no se limitan a, dolor postoperatorio, dolor posquirúrgico, dolor de muelas, quemaduras, quemaduras solares, picaduras de insectos/animales y dolor de cabeza y/o cualquier dolor asociado con trauma o lesión aguda.

30 **[0037]** El dolor inflamatorio se refiere al dolor que surge de una enfermedad, afección, síndrome o trastorno inflamatorio, que incluye, entre otros, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable, el dolor visceral, la migraña, el dolor postoperatorio, la osteoartritis, la artritis reumatoidea, el dolor de espalda y dolor de espalda baja, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, dolor de parto, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor de muelas, pirosis, quemaduras, quemaduras solares, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica o hiperactiva, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picazón, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor post mastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor debido a trauma físico, dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, cefalea tensional o aracnoiditis.

40 **[0038]** Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos para uso en un método para tratar, mejorar y/o prevenir el dolor neuropático. El dolor neuropático se refiere a una enfermedad, síndrome, afección y/o trastorno que involucra daño al sistema nervioso central o periférico, que incluye dolor por cáncer, trastornos neurológicos, columna vertebral y cirugía de nervio periférico, tumor cerebral, lesión cerebral traumática (TBI), dolor inducido por quimioterapia, cronificación del dolor, dolor radicular, dolor por VIH, traumatismo de la médula espinal, síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas con lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor de muñón, dolor de miembro fantasma, fracturas óseas, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome de dolor regional complejo I y II (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca ardiente, neuritis óptica, neuritis postfebril, neuritis migratoria, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronalitis cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia posherpética, causalgia, neuralgia roja, neuralgia de Siuder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia del trigémino, vulvodinia o neuralgia vidiana.

**[0039]** Las realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

a) R<sup>1</sup> es

- 5 i) fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, difluorometoxi, y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilo del grupo (i) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;
- 10 ii) un heteroarilo que es piridinilo; en el que dicho piridinilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;
- 15 iii) fenilmetilo, en el que la porción de fenilo de fenilmetilo está opcionalmente independientemente sustituida con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilmetilo del grupo (iii) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;
- 20 iv) fenilsulfonilo, en donde la porción de fenilo de fenilsulfonilo está opcionalmente independientemente sustituida con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilsulfonilo del grupo (iv) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;
- v) C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilo;
- o
- vi) trifluorometilsulfonilo;

b) R<sup>1</sup> es

- 25 i) fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, ciano, trifluorometilo, metilo, difluorometoxi y C<sub>1-2</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilo del grupo (i) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4; o
- 30 ii) un heteroarilo que es piridinilo; en el que dicho piridinilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son cloro, flúor, bromo, ciano, trifluorometilo o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

c) R<sup>1</sup> es fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi y metilo; con la condición de que cuando el fenilo está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

- 35 d) R<sup>2</sup> es
- i) fenilo sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alcoxi y trifluorometoxi;
- 40 ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente que es C<sub>1-4</sub>alcoxi o trifluorometoxi;
- iii) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; o
- iv) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo-(C<sub>1-2</sub>)alquilo;

e) R<sup>2</sup> es

- 45 i) fenilo sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi;
- ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi; o
- 50 iii) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo-(C<sub>1-2</sub>)alquilo;

f) R<sup>2</sup> es

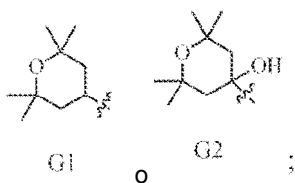
- i) fenilo sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi; o
- 55 ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi;

g) R<sup>2</sup> es

- i) fenilo sustituido con metoxi; o
- 60 ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-2</sub>alcoxi;

h) R<sup>3</sup> es hidrógeno;

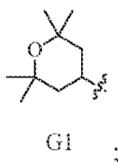
- 65 i) G es G1 o G2;



5

j) G es G1;

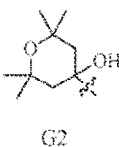
10



15

k) G es G2;

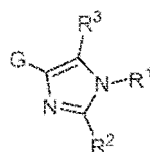
20



25

y cualquier combinación de las realizaciones a) a k) anteriores, con la condición de que se entienda que se excluyen las combinaciones en las que se combinarían diferentes realizaciones del mismo sustituyente; y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 **[0040]** Una realización de la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I)



35

Formula (I)

40 en donde

R<sup>1</sup> es

45

i) fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, difluorometoxi y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando fenilo del grupo (i) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

50

ii) un heteroarilo que es piridinilo; en donde dicho piridinilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

iii) fenilmetilo, en donde la porción de fenilo de fenilmetilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilmetilo del grupo (iii) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

55

iv) fenilsulfonilo, en donde la porción de fenilo de fenilsulfonilo está opcionalmente independientemente sustituida con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, bronnio, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilsulfonilo del grupo (iv) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

v) C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilo; o

vi) trifluorometilsulfonilo;

60

R<sup>2</sup> es

65

i) fenilo sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alcoxi y trifluorometoxi;

ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente que es C<sub>1-4</sub>alcoxi o trifluorometoxi;

iii) C<sub>3-4</sub>cicloalquilo; o

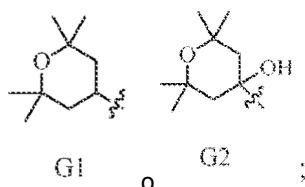


iv) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo-(C<sub>1-2</sub>)alquilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, cloro o metilo;

5 G es G1 o G2;

10

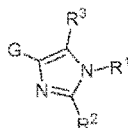


15

y enantiómeros, diastereorrenos, solvatos y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0041]** Una realización de la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I)

20



25

Formula (I)

en donde

30

R<sup>1</sup> es

i) fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, metilo, difluorometoxi y C<sub>1-2</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilo del grupo (i) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4; o

35

ii) un heteroarilo que es piridinilo; en el que dicho piridinilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

R<sup>2</sup> es

40

i) fenilo sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi;

ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi; o

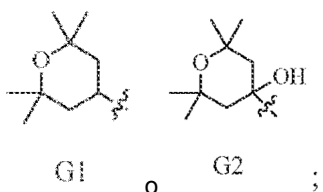
iii) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo-(C<sub>1-2</sub>)alquilo;

45

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

G es G1 o G2;

50

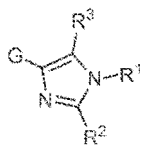


55

y enantiómeros, diastereomadores, solvatos y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0042]** Una realización de la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I)

60



Formula (I)

10 en donde

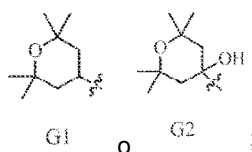
15 R<sup>1</sup> es fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi y metilo; con la condición de que cuando el fenilo está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

R<sup>2</sup> es

- 20 i) fenilo sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi; o  
ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi;

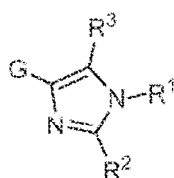
R<sup>3</sup> es hidrógeno;

25 G es G1 o G2;



35 y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0043]** Una realización de la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I)



Formula (I)

50 en donde

55 R<sup>1</sup> es fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi y metilo; con la condición de que cuando el fenilo está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

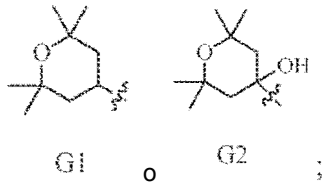
R<sup>2</sup> es

- 60 i) fenilo sustituido con metoxi; o  
ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-2</sub>alcoxi;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

G es G1 o G2;

5

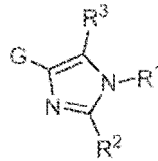


10

y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0044]** Una realización de la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I)

15



20

Formula (I)

25 en donde

R<sup>1</sup> es fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi y metilo; con la condición de que cuando el fenilo está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

30

R<sup>2</sup> es

i) fenilo sustituido con metoxi; o

35

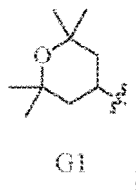
ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-2</sub>alcoxi;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

40

G es G1;

45

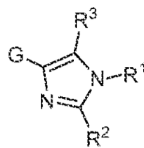


50

y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0045]** Una realización de la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I)

55



60

Formula (I)

en donde

65

R<sup>1</sup> es fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi y metilo; con la condición de que cuando el fenilo

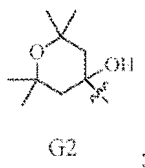
está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

R<sup>2</sup> es

- 5 i) fenilo sustituido con metoxi; o  
 ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-2</sub>alcoxi;

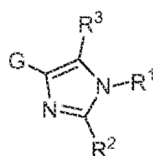
10 R<sup>3</sup> es hidrógeno;

G es G2;



20 y enantiómeros, diastereómeros, solvatos, y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0046] Realizaciones adicionales de la presente invención se refieren a un compuesto de Fórmula (I)



30 Fórmula (I)

seleccionado del grupo que consiste en

- 35 **Cpd 1**, 4-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 2**, 4-[1-(4-Fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metoxipiridina ;  
**Cpd 3**, 2-etoxi-5-[2-(3-metoxipiridina-4-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]piridina;  
**Cpd 4**, 1-(4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 5**, 5-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-metilpiridina ;  
**Cpd 6**, 2-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-5-metilpiridina ;  
**Cpd 7**, 2-(2-metoxifenilo)-1-(4-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 8**, 5-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-metilpirimidina ;  
**Cpd 9**, 3-(1-(3-clorobencilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina;  
**Cpd 10**, 3-[1-(4-Fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina ;  
**Cpd 11**, 3-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina ;  
**Cpd 12**, 4-[2-(3-Metoxipiridina-2-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 13**, 4-[1-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metiloxiriridina;  
**Cpd 14**, 2-cloro-5-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 15**, 4-[2-(2-Metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-metilbenzonitrilo;  
**Cpd 16**, 2-metoxi-3-(4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1-(2,3,4-trifluorofenilo)-1H-imidazol-2-ilo)piridina;  
**Cpd 17**, 2-[1-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metiloxiriridina;  
**Cpd 18**, 4-[1-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metiloxiriridina;  
**Cpd 19**, 2-[1-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metiloxiriridina;  
**Cpd 20**, 3-[1-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-4-metiloxiriridina;  
**Cpd 21**, 4-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-metilbenzonitrilo ;  
**Cpd 22**, 5-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-metilbenzonitrilo ;  
**Cpd 23**, 3-[1-(3-Fluoro-4-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;  
**Cpd 24**, 3-[1-(4-Fluoro-3-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;

- Cpd 25**, 5-[2-(2-Metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-metilbenzonitrilo;
- Cpd 26**, 3-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-4-metil-4H-1,2,4-triazol;
- 5 **Cpd 27**, 3-[1-(2-clorobencilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;
- Cpd 28**, 3-[1-(4-clorobencilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;
- Cpd 29**, 4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-(trifluorometilo)benzonitrilo;
- 10 **Cpd 30**, 3-[1-(2,4-Difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;
- Cpd 31**, 3-(1-(2,3-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina;
- Cpd 32**, 3-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- Cpd 33**, 4-[1-(3,4-Difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metoxipiridina;
- Cpd 34**, 2-Metoxi-4-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- 15 **Cpd 35**, 2-[1-(3,4-Difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metoxipiridina;
- Cpd 36**, 3-Fluoro-4-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- Cpd 37**, 2-Metoxi-5-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- 20 **Cpd 38**, 1-(4-Clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
- Cpd 39**, 5-cloro-2-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]piridina;
- Cpd 40**, 3-[1-(3,4-Difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;
- Cpd 41**, 1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
- Cpd 42**, 1-(3,4-difluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
- 25 **Cpd 43**, 4-[2-(2-Metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- Cpd 44**, 3-[1-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;
- Cpd 45**, 1-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
- Cpd 46**, 3-[1-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;
- 30 **Cpd 47**, 2-[1-(4-Fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metoxipiridina;
- Cpd 48**, 3-[2-(2-Metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- Cpd 49**, 5-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-4-metoxipiridina;
- Cpd 50**, 2-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metoxipiridina;
- 35 **Cpd 51**, 3-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;
- Cpd 52**, 3-[1-(3,4-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;
- Cpd 53**, 5-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-(trifluorometilo)piridina;
- Cpd 54**, 2-Metoxi-3-[4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1-[6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo]-1H-imidazol-2-ilo]piridina;
- 40 **Cpd 55**, 1-(4-Clorofenilo)-2-(ciclopropilmetilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
- Cpd 56**, 1-(4-Clorofenilo)-2-ciclopropil-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
- Cpd 57**, 4-[2-Ciclopropil-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- Cpd 58**, 4-[2-(ciclopropilmetilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- 45 **Cpd 59**, 5-[2-(ciclopropilmetilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-(trifluorometilo)piridina;
- Cpd 60**, 2-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metoxipiridina;
- Cpd 61**, 1-(4-(difluorometoxi)fenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
- Cpd 62**, 1-(4-Bromo-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
- 50 **Cpd 63**, 1-(3-Bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
- Cpd 64**, 3-[1-(3-Bromo-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metiloxiridina;
- Cpd 65**, 3-[1-(4-Bromo-3-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metiloxiridina;
- 55 **Cpd 66**, 4-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina;
- Cpd 67**, 2-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina;
- Cpd 68**, 3-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metoxipiridina;
- Cpd 69**, 3-(1-(4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metoxipiridina;
- Cpd 70**, 2-(1-(4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina;
- 60 **Cpd 71**, 3-(1-(2,5-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina;
- Cpd 72**, 3-(1-(3,5-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina;
- Cpd 73**, 3-fluoro-5-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo;
- Cpd 74**, 2-Fluoro-5-[2-(2-metoxi-fenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ilo)-imidazol-1-ilo]-benzonitrilo;

	<b>Cpd 75,</b>	3-[1-(6-Etoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;
	<b>Cpd 76,</b>	3-Fluoro-4-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
5	<b>Cpd 77,</b>	2-Metoxi-4-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
	<b>Cpd 78,</b>	2-cloro-4-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
10	<b>Cpd 79,</b>	2-Fluoro-5-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
	<b>Cpd 80,</b>	2-Fluoro-4-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
	<b>Cpd 81,</b>	2-Fluoro-4-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
15	<b>Cpd 82,</b>	2,6-difluoro-4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo;
	<b>Cpd 83,</b>	3,5-difluoro-4-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo;
20	<b>Cpd 84,</b>	2-cloro-5-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
	<b>Cpd 85,</b>	2-Metoxi-5-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
	<b>Cpd 86,</b>	4-[2-(4-Metoxipirimidina-5-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
25	<b>Cpd 87,</b>	4-[2-(3-Metoxipirazina-2-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
	<b>Cpd 88,</b>	2-fluoro-4-(2-(3-metoxipirazina-2-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo;
	<b>Cpd 89,</b>	4-(2-(2-etoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-fluorobenzonitrilo;
30	<b>Cpd 90,</b>	1-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-metilo-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
	<b>Cpd 91,</b>	4-[5-Cloro-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
	<b>Cpd 92,</b>	3-[5-Cloro-1-(4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metiloxiridina;
35	<b>Cpd 93,</b>	3-[5-Cloro-1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metiloxiridina;
	<b>Cpd 94,</b>	2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1-[(trifluorometilo)sulfonilo]-1H-imidazol;
	<b>Cpd 95,</b>	1-(ciclopropilsulfonilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
40	<b>Cpd 96,</b>	2-(2-metoxifenilo)-1-[(2-metilpropilo)sulfonilo]-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
	<b>Cpd 97,</b>	1-[(4-Clorofenilo)sulfonilo]-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
	<b>Cpd 98,</b>	1-[(4-fluorofenilo)sulfonilo]-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
	<b>Cpd 99,</b>	4-[[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]metilo]benzonitrilo;
	<b>Cpd 100,</b>	5-[[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]metilo]pirimidina;
45	<b>Cpd 101,</b>	3-[[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]metilo]benzonitrilo;
	<b>Cpd 102,</b>	4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;
	<b>Cpd 103,</b>	4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(4-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;
50	<b>Cpd 104,</b>	4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(3-metoxipiridina-2-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;
	<b>Cpd 105,</b>	4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ol;
	<b>Cpd 106,</b>	4-[1-(3-Bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ol;
55	<b>Cpd 107,</b>	4-[1-(3,4-Difluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;
	<b>Cpd 108,</b>	4-[1-(3,4-Difluorofenilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ol;
	<b>Cpd 109,</b>	4-[2-(2-Metoxifenilo)-1-[6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo]-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;
60	<b>Cpd 110,</b>	4-[1-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;
	<b>Cpd 111,</b>	4-[1-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ol;

- Cpd 112**, 4-[1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ol;
- Cpd 113**, 4-[1-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;
- Cpd 114**, 4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(2-etoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ol;
- Cpd 115**, 4-[4-(4-Hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- Cpd 116**, 2-Fluoro-5-[4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- Cpd 117**, 2-fluoro-5-[4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- Cpd 118**, 2-Fluoro-4-[4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- Cpd 119**, 2-Fluoro-4-[4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- Cpd 120**, 4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(3-metoxipiridina-4-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;
- Cpd 121**, 4-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-(trifluorometilo)benzonitrilo;
- Cpd 122**, 3-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]piridina-2-ol;
- Cpd 123**, 2-Cloro-4-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- Cpd 124**, 1-(4-Clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilo-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
- Cpd 125**, 1-(4-Bromo-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilo-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;
- Cpd 126**, 2-Fluoro-4-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilo-3,6-dihidro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;

y formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0047]** Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I) se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de Fórmula (1) portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, tales como sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen acetato, benenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fimarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilariosanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, sal de amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclató., tosilato, trietioduro y valerato.

**[0048]** Los ácidos y bases representativas que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-camphor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactérico, ácido gentísico, ácido glucoheptonico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-ácido, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2 sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-pirogiutamídico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido sulfúrico, ácido succínico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilo-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietilo)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietilo) pirrolidina, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

**[0049]** Las realizaciones de la presente invención incluyen profármacos de compuestos de Fórmula (I). En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos para tratar o prevenir realizaciones de la presente invención, el término "administrar" abarca el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades, afecciones, síndromes y trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no ser específicamente descrito, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo después de la administración a un paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

**[0050]** Cuando los compuestos según las realizaciones de esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, están destinados a ser incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también están destinados a estar abarcados dentro del alcance de esta invención. El experto en la materia entenderá que el término compuesto como se usa en este documento, pretende incluir compuestos solvatados de Fórmula (I).

**[0051]** Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con ciertas realizaciones de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantionadores individuales pueden prepararse por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluilo-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluilo-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

**[0052]** Una realización de la presente invención se dirige a una composición, que incluye una composición farmacéutica, que comprende, que consiste en, y/o consiste esencialmente en el (+)-enantiómero de un compuesto de Fórmula (I) en donde dicha composición está sustancialmente libre del (-)-isómero de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menos de aproximadamente 25%, preferiblemente menos de aproximadamente 10%, más preferiblemente menos de aproximadamente 5%, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 2% y aún más preferiblemente menos de aproximadamente 1% de (-)-isómero calculado como

$$\% (+) - \text{enantiómero} = \frac{(\text{masa} (+) - \text{enantiómero})}{(\text{masa} (+) - \text{enantiómero}) + (\text{masa} (-) - \text{enantiómero})} \times 100$$

**[0053]** Otra realización de la presente invención es una composición, que incluye una composición farmacéutica, que comprende, que consiste en, y consiste esencialmente en el (-)-enantiómero de un compuesto de Fórmula (I) donde dicha composición está sustancialmente libre del (+)-isómero de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre de medios de menos de aproximadamente 25%, preferiblemente menos de aproximadamente 10%, más preferiblemente menos de aproximadamente 5%, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 2% e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 1% de (+)-isómero calculado como

$$\% (-) - \text{enantiómero} = \frac{(\text{masa} (-) - \text{enantiómero})}{(\text{masa} (+) - \text{enantiómero}) + (\text{masa} (-) - \text{enantiómero})} \times 100$$

**[0054]** Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de las diversas realizaciones de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, Segunda Edición, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

**[0055]** Aunque los compuestos de las realizaciones de la presente invención (que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar solos,



generalmente se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable. seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica o veterinaria estándar. Por lo tanto, las realizaciones particulares de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden compuestos de Fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente farmacéuticamente aceptable y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

**[0056]** A modo de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de las realizaciones de la presente invención, los compuestos de Fórmula (I) pueden mezclarse con cualquier aglutinante adecuado, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente solubilizante y combinaciones de los mismos.

Las formas de dosificación oral sólidas, tales como tabletas o cápsulas, que contienen los compuestos de la presente invención se pueden administrar en al menos una forma de dosificación a la vez, según sea apropiado. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida.

**[0057]** Las formas orales adicionales en las que se pueden administrar los compuestos de la presente invención incluyen elixires, soluciones, jarabes y suspensiones; cada uno contiene opcionalmente agentes aromatizantes y colorantes.

**[0058]** Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por inhalación (intratraqueal o intranasal) o en forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar tópicamente en forma de una loción, solución, crema, ungüento o polvo para espolvorear. Por ejemplo, se pueden incorporar en una crema que comprende, que consiste en, y/o consiste esencialmente en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También se pueden incorporar, a una concentración de entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% en peso del esqueleto, en una pomada que comprende, que consiste en, y/o que consiste esencialmente en una cera blanca o base de parafina blanda blanca junto con estabilizadores y conservantes según se requiera. Un medio alternativo de administración incluye la administración transdérmica usando una piel o parche transdérmico.

**[0059]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (así como los compuestos de la presente invención solos) también se pueden inyectar por vía parenteral, por ejemplo intracavernosa, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intratecal. En este caso, las composiciones también incluirán al menos uno de un vehículo adecuado, un excipiente adecuado y un diluyente adecuado.

**[0060]** Para la administración parenteral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales y monosacáridos para hacer que la solución sea isotónica con la sangre.

**[0061]** Para la administración bucal o sublingual, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en forma de tabletas o pastillas, que se pueden formular de una manera convencional.

**[0062]** A modo de ejemplo adicional, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) como ingrediente activo se pueden preparar mezclando el (los) compuesto(s) con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable, y/o un producto farmacéuticamente aceptable un excipiente aceptable según las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo, el excipiente y el diluyente pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral, etc.). Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, los vehículos, receptores y diluyentes adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y tabletas, los vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden estar opcionalmente recubiertas con sustancias, tales como, azúcares, o recubrirse entéricamente para modular el sitio principal de absorción y desintegración. Para administración parenteral, el vehículo, el excipiente y el diluyente generalmente incluirán agua estéril, y se pueden agregar otros ingredientes para aumentar la solubilidad y la conservación de la composición. También se pueden preparar suspensiones o soluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados, tales como solubilizantes y conservantes.

**[0063]** Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo incluye un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3.000 mg, o cualquier cantidad o intervalo particular, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 ug, o cualquier cantidad o intervalo particular, de ingrediente activo en un régimen de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 veces por día para un humano medio (70 kg); aunque, es evidente para un experto en la técnica que la cantidad terapéuticamente eficaz para un compuesto de Fórmula (I) variará al igual que las enfermedades, síndromes, afecciones y trastornos que se tratan.

**[0064]** Para administración oral, se proporciona preferiblemente una composición farmacéutica en forma de tabletas

que contienen aproximadamente 0,01, aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250 y aproximadamente 500 miligramos de un compuesto de Fórmula (I).

5 **[0065]** Ventajosamente, se puede administrar un compuesto de Fórmula (I) en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres y cuatro veces al día.

10 **[0066]** Las dosificaciones óptimas de un compuesto de Fórmula (I) a administrarse pueden determinarse fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la potencia de la preparación y el avance de la enfermedad, síndrome, condición o trastorno. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluyendo el sexo del sujeto, la edad, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis para lograr un nivel terapéutico apropiado y el efecto terapéutico deseado. Las dosificaciones anteriores son por lo tanto ejemplares del caso medio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se justifiquen intervalos de dosificación mayores o menores, y tales están dentro del alcance de esta invención.

20 **[0067]** Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el uso de un compuesto de Fórmula (I) para un sujeto que lo necesite.

25 **[0068]** Como bloqueantes de los canales de calcio de tipo N, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en métodos para tratar y/o prevenir una enfermedad, un síndrome, una afección o un trastorno en un sujeto, incluyendo un animal, un mamífero y un ser humano. que la enfermedad, el síndrome, la afección o el trastorno se ven afectados por la modulación del canal de calcio tipo N. Los métodos comprenden, consisten y/o consisten esencialmente en administrar a un sujeto, que incluye un animal, un mamífero y un ser humano que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de Fórmula (I). En particular, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para prevenir o tratar el dolor, tal como dolor inflamatorio o dolor neuropático, o enfermedades, síndromes, afecciones o trastornos que causan dicho dolor.

### 30 MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

35 **[0069]** Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos a continuación e ilustrados en los esquemas y ejemplos que siguen. Como los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones químicas y las condiciones descritas en los esquemas. Los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas y ejemplos están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos que están dentro de la experiencia de las personas versadas en la técnica. Las variables son como se define aquí.

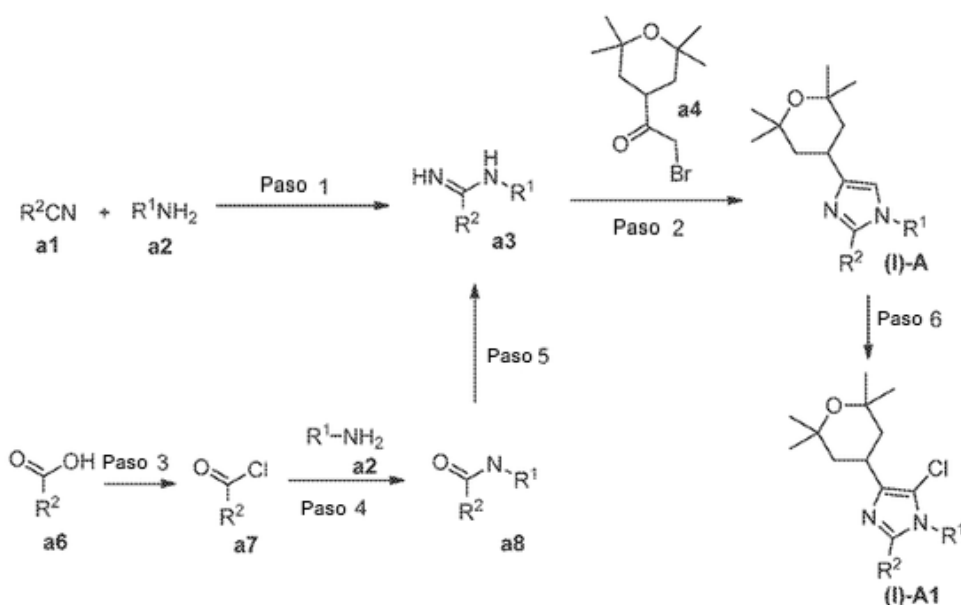
40 **[0070]** Los siguientes solventes, reactivos o terminología científica se pueden consultar por sus abreviaturas:

	TLC	Cromatografía de capa delgada
	DCM	Diclorometano
	DCE	1,2-Dicloroetano
	THF	Tetrahidrofuran
45	MeOH	Metanol
	EtOH	etanol
	IPA	Alcohol isopropílico
	n-BuOH	n-Butanol
	EtOAc	Acetato de etilo
50	Et <sub>2</sub> O	Éter de dietilo
	DMA	N,N-Dimetilacetamida
	DMF	N,N-Dimetilformiamida
	Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
	DMSO	Dimetilsulfóxido
55	DIPEA	Diisopropiletilamina (base de Hunig)
	HEK	Riñón embrionario humano
	Mel	Metilioduro
	NBS	N-Bromosuccinimida
	TFA	Ácido trifluoroacético
60	PTSA	Ácido p-toluenosulfónico
	AcOH	Acido acético
	Boe	terc-butoxicarbonilo
	Cat	Catalizador
	mL	mililitros
65	mol	moles
	mmol	milimoles

h	hora u horas
min	minuto o minutos
g	gramos
mg	miligramos
5 μL	Microliters
eq	Equivalentes
ta o TA	Temperatura ambiente, ambiente, aproximadamente 27 °C
EM	Espectrometría de masas
10 ND	No disponible
NE	Sin efecto
tmhd	Dipivaloilmetanato

[0071] El esquema A ilustra una ruta para la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención en donde R<sup>2</sup> es un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria.

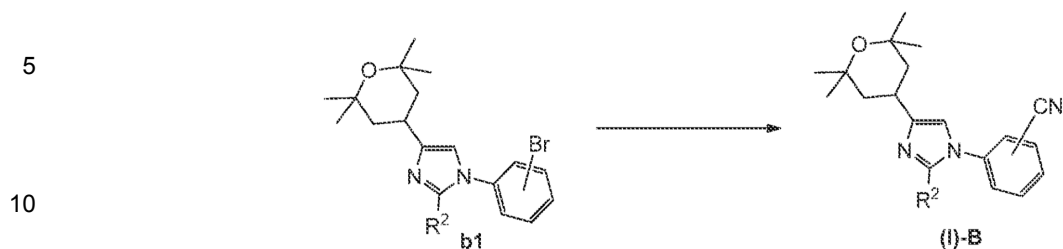
**Esquema A**



Un compuesto de fórmula **a1** está comercialmente disponible o puede prepararse por métodos conocidos en la literatura científica. Un compuesto de fórmula **a1** puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula **a2** en presencia de un ácido de Lewis apropiado tal como trimetilaluminio o similar, en un disolvente orgánico aprótico tal como tolueno, en una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C, para proporcionar un compuesto de fórmula **a3**. Un compuesto de fórmula **a3** se puede tratar con un compuesto de fórmula **a4** en presencia de una base inorgánica apropiada tal como bicarbonato de sodio, a aproximadamente 100°C, para proporcionar un compuesto de fórmula **(I)-A**. Un compuesto de fórmula **(I)-A** puede tratarse con NCS para proporcionar el compuesto de fórmula **(I)-A1**.

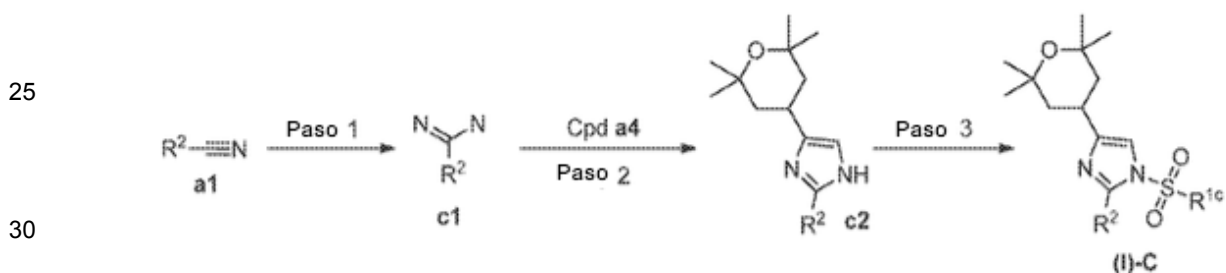
[0072] Alternativamente, un compuesto de ácido carboxílico apropiadamente sustituido de fórmula **a6** (disponible comercialmente o preparado por métodos conocidos en la literatura científica) se puede convertir en su cloruro de ácido correspondiente por la acción de un agente de cloración apropiado tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, o similar, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a temperatura ambiente, para proporcionar un compuesto de fórmula **a7**. Un compuesto de fórmula **a7** se puede convertir en una amida de fórmula **a8** por tratamiento con una amina apropiadamente sustituida de fórmula **a2**, en presencia de una base de amina terciaria no nucleófila tal como trietilamina, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, a temperatura de aproximadamente 0°C a temperatura ambiente, la conversión de un compuesto de fórmula **a8** en un compuesto de fórmula **a3** se puede realizar mediante tratamiento con un reactivo de cloración tal como pentacloruro de fósforo, en un disolvente orgánico tal como cloroforno, aproximadamente a temperatura ambiente, seguido por reacción con gas amoniaco a una temperatura de aproximadamente 0°C.

[0073] El esquema B ilustra una ruta para la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención en la que R<sup>1</sup> es un fenilo opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria.

**Esquema B**

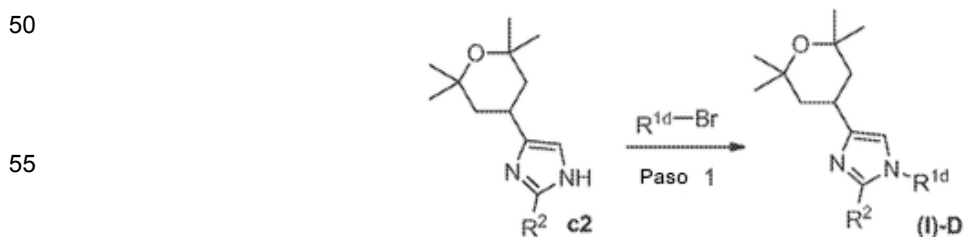
15 Un compuesto de fórmula **b1** se puede convertir en su cianuro de fenilo correspondiente en presencia de cianuro de zinc, un catalizador de metal de transición, dimetilformamida y ligandos adecuados, para proporcionar compuestos de Fórmula (I)-B en donde R<sup>1</sup> es un anillo de fenilo sustituido de ciano.

20 **[0074]** El esquema C ilustra una ruta para la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención en la que R<sup>1</sup> es un fenilsulfonilo o alquilsulfonilo opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria.

**Esquema C**

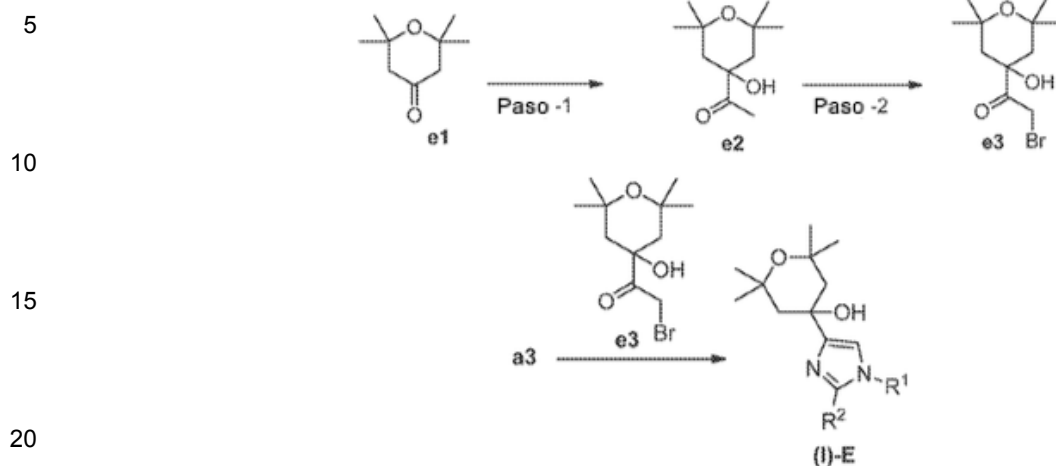
35 Un compuesto de fórmula **a1** se puede hacer reaccionar con cloruro de amonio, en presencia de un ácido de Lewis apropiado tal como trimetilaluminio o similar, en un disolvente orgánico aprótico tal como tolueno, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C, para proporcionar un compuesto de fórmula **c1**. Un compuesto de fórmula **c1** puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula **a4** en presencia de una base inorgánica apropiada tal como bicarbonato sódico, a aproximadamente 100°C, para proporcionar un compuesto de fórmula **c2**. Un compuesto de fórmula **c2** puede tratarse con un cloruro de sulfonilo apropiadamente sustituido en presencia de una base de amina terciaria no nucleófila tal como trietilamina, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a temperatura ambiente, para proporcionar un compuesto de fórmula (I)-C.

45 **[0075]** El esquema D ilustra una ruta para la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención en donde R<sup>1d</sup> es un grupo fenilmetilo o heteroaril-metilo opcionalmente sustituido como se define por el alcance de la invención.

**Esquema D**

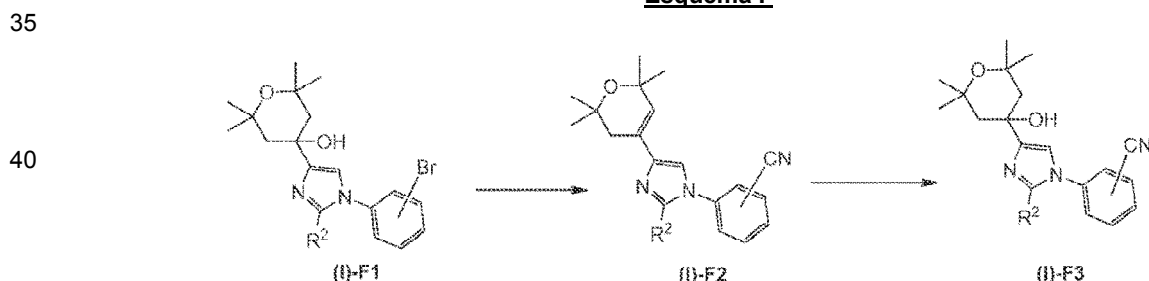
60 Un compuesto de fórmula **c2** puede hacerse reaccionar con una base inorgánica tal como NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en presencia de un haluro de fenilmetilo o haluro de heteroarilmetilo apropiado para proporcionar un compuesto de fórmula (I)-D.

65 **[0076]** El Esquema E ilustra una ruta para la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención en donde G es G2.

**Esquema E**

El etoxi-etileno comercialmente disponible se puede tratar con una base orgánica fuerte tal como una base de alquil-litio, bromuro de organomagnesio, o similares, a 0°C, seguido de la adición del compuesto **e1**, para producir el compuesto **e2**. El compuesto **e2** puede tratarse con un reactivo de bromación tal como bromuro de hidrógeno en ácido acético, NBS o similares, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiente, para producir el compuesto **e3**. Un compuesto de fórmula **a3** se puede tratar con un compuesto de fórmula **e3** en presencia de una base inorgánica apropiada tal como bicarbonato de sodio, a aproximadamente 100°C, para proporcionar un compuesto de fórmula **(I)-E**.

**[0077]** El Esquema F ilustra una ruta para la conversión de ciertos compuestos de Fórmula (I)-F1, en donde G es G2, a compuestos de Fórmulas (I)-F2 y (I)-F3.

**Esquema F**

Un compuesto de fórmula (I)-F1, preparado de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema E, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I)-F2 (en donde G es G3) en presencia de cianuro de zinc, un catalizador de metal de transición, dimetilformamida y ligandos adecuados. La reacción de un compuesto de fórmula (I)-F2 puede producirse por la acción de una fuente de hidruro tal como trifenilo-silano, o similar, en presencia de Mn(tmhd)<sub>3</sub>, a una temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura ambiente en una atmósfera de oxígeno, para proporcionar un compuesto de fórmula (I)-F3.

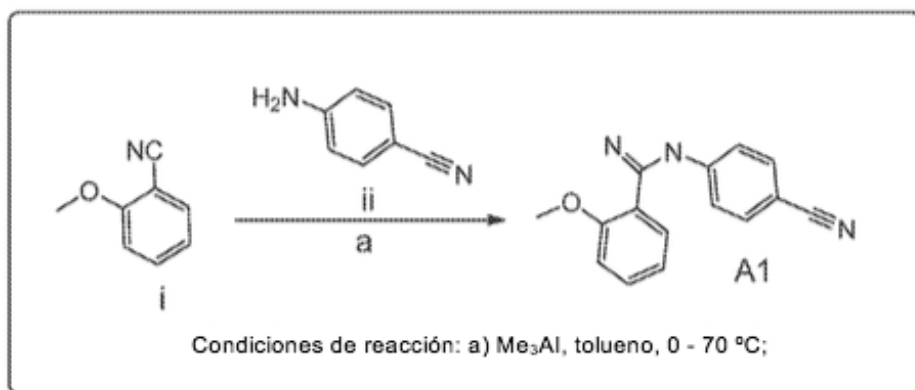
Ejemplos específicos

55 **[0078]** Los rendimientos informados en este documento se refieren a productos purificados (a menos que se especifique) y no están optimizados. La TLC analítica se realizó en placas con respaldo de aluminio 60 F254 de gel de sílice de Merck. Los compuestos se visualizaron mediante luz UV y/o se tiñeron con yodo, permanganato de potasio o solución de ninhidrina. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice (100-200 M) o cromatografía ultrarrápida. Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance-400 MHz con una sonda BBO (Broad Band Observe) y BBFO (Broad Band Fluorine Observe). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo por referencia a tetrametilsilano (TNIS) como patrón interno. Los patrones de división se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (múltiplo) y br s (singlete ancho). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en hercios (Hz). Los análisis de LC-EM se realizaron usando la técnica de ionización por electrospray (ESI).

**A. Preparación de intermedios químicos**

## Ejemplo I

## Preparación de intermedio A1; N-(4-cianofenilo)-2-metoxibenzimidamida



20

25

30

**[0080]** A una solución agitada de 2-metoxibenzonitrilo (10 g, 0,075 mol) en tolueno (200 ml) a 0°C se añadió trimetilaluminio (90 mL, 0,09 mol) gota a gota durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 3 h seguido de la adición de 4-aminobenzonitrilo (8,6 g, 0,074 moles) en 100 mL de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. Después de confirmar la terminación mediante LCMS, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada; la capa acuosa se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, y el filtrado resultante se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. (12,8 g, 68%).

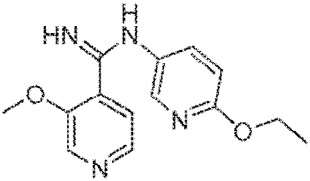
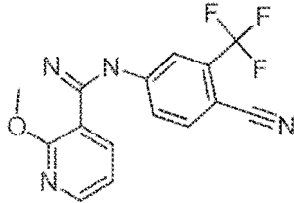
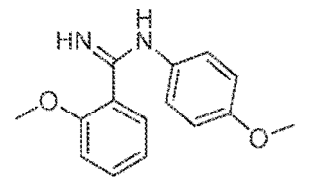
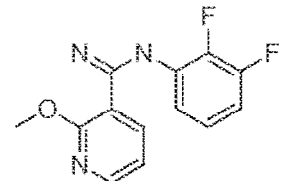
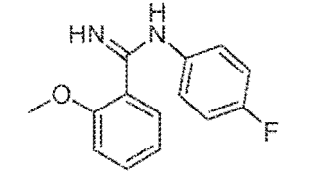
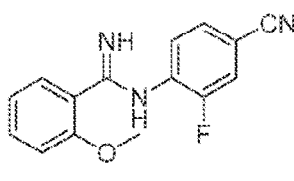
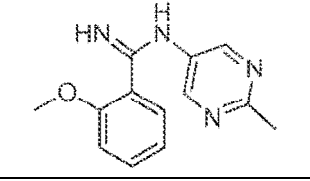
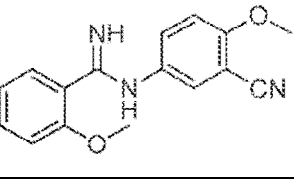
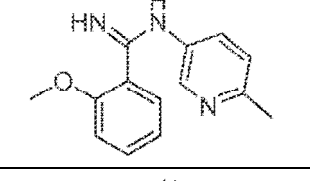
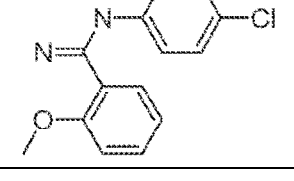
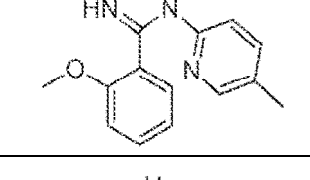
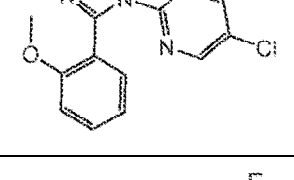
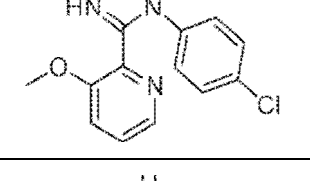
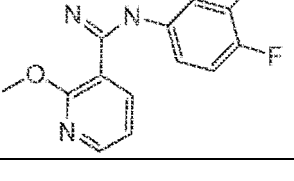
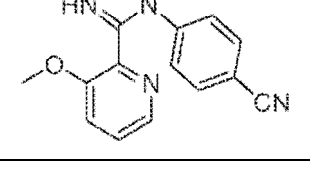
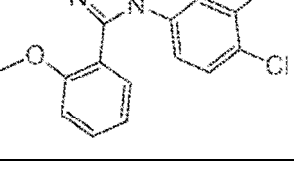
35

**[0081]** Usando protocolos análogos como se describe en el ejemplo anterior, los compuestos intermedios descritos en la Tabla 1 se prepararon usando materiales de partida apropiados.

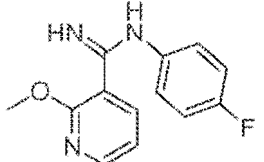
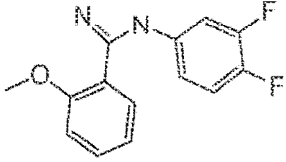
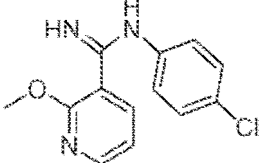
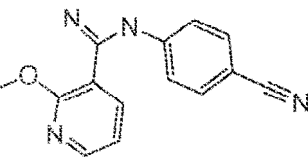
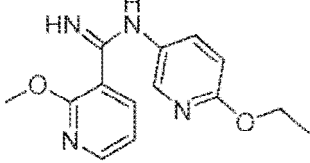
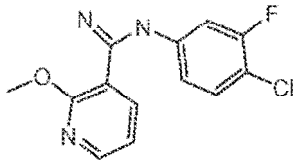
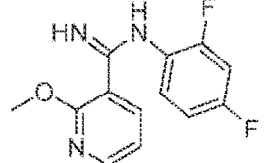
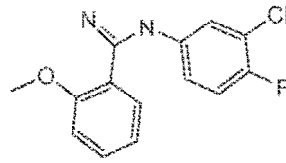
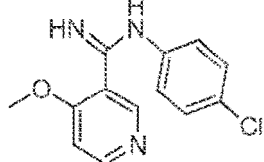
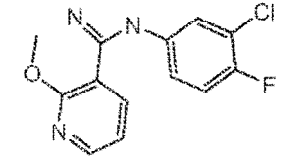
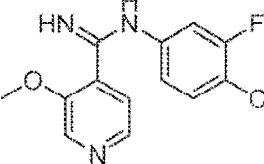
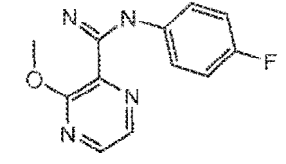
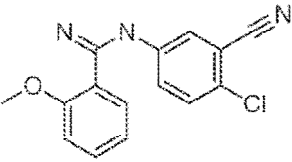
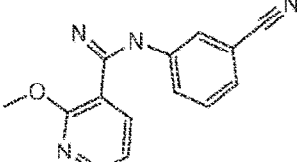
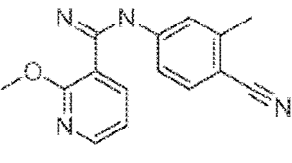
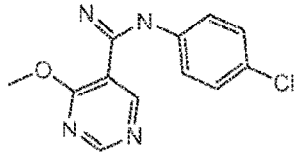
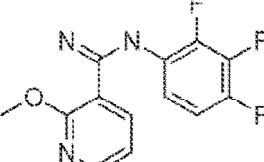
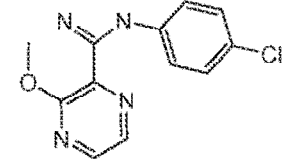
Tabla I

Nº de intermedio	Estructura	Nº de intermedio	Estructura
A2		A33	

(continuación)

Nº de intermedio	Estructura	Nº de intermedio	Estructura
A3		A34	
A4		A35	
A5		A36	
A6		A37	
A7		A38	
A8		A39	
A9		A40	
A10		A41	

(continuación)

Nº de intermedio	Estructura	Nº de intermedio	Estructura
A11		A42	
A12		A43	
A13		A44	
A14		A45	
A15		A46	
A16		A47	
A17		A48	
A18		A49	
A19		A50	



(continuación)

Nº de intermedio	Estructura	Nº de intermedio	Estructura
A20		A51	
A21		A52	
A22		A53	
A23		A54	
A24		A55	
A25		A56	
A26		A57	
A27		A58	
A28		A59	

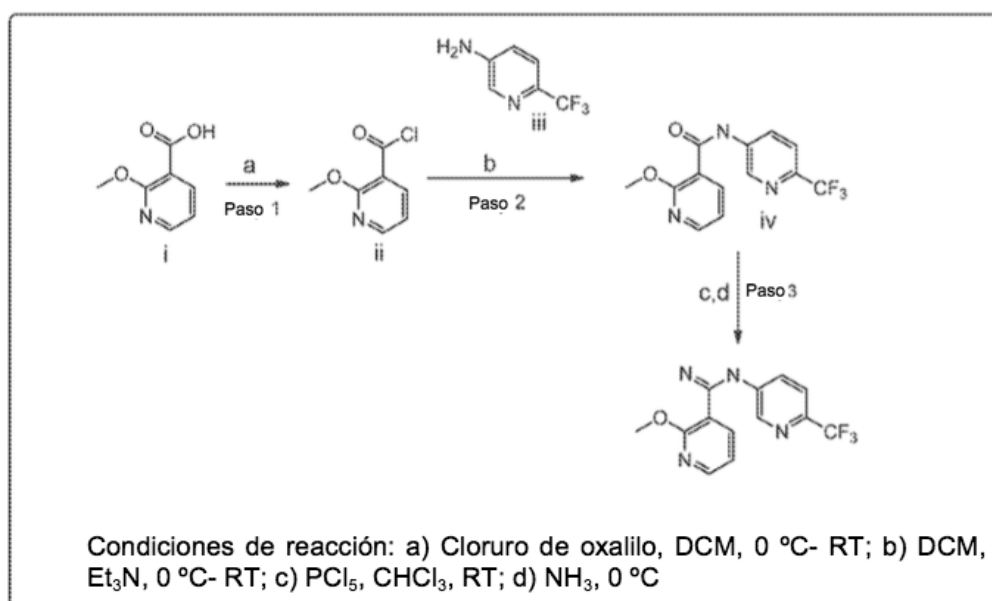
(continuación)

Nº de intermedio	Estructura	Nº de intermedio	Estructura
A29		A60	
A30		A61	
A31		A62	
A32			

Ejemplo 2

Preparación del intermedio A-63; 2-metoxi-N-(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)nicotinimidamida

[0082]



**[0083] Paso 1. Cloruro de 2-metoxi-nicotinoilo:** a una solución agitada de ácido 2-metoxinicotínico (2 g, 0,013 mol) en DCM (20 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió cloruro de oxalilo (2 mL, 0,026 mol) gota a gota a 0°C seguido de la adición de una cantidad catalítica de DMF (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida en una atmósfera inerte para proporcionar el compuesto del título como un líquido espeso (2,1 g, 98%).

**[0084] Paso 2. 2-Metioxi-N-(6-trifluoroetilo-piridina-3-ilo)-nicotinamida** A una solución agitada de 6-(trifluorometilo)piridina-3-amina (1,8 g, 0,0011 mol) en DCM (20 mL) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió trietilamina (4,9 mL, 0,035 mol) a 0°C seguido de la adición gota a gota de cloruro de 2-metoxi-nicotinoilo (2 g, 0,0011 mol) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (2,02 g, 61,3%). LCMS: 298,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0085] Paso 3. 2-metoxi-N-(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)nicotinimidamida:** a una solución agitada de PCl<sub>5</sub> (0,17 g, 0,0084 mol) en cloroformo (5 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió de 1-metoxi-N-(6-trifluorometilo-piridina-3-ilo)-nicotinamilo (0,5 g, 0,00168 mol). La mezcla de reacción se agitó a 61°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C seguido de burbujeo de gas de amoníaco durante 1 h. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub>, se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,25 g, 50,7%). LCMS-297.1 [M+H]<sup>+</sup>. Usando protocolos análogos como se describe en el ejemplo anterior, los compuestos descritos en la **figura 1** se prepararon usando materiales de partida apropiados.

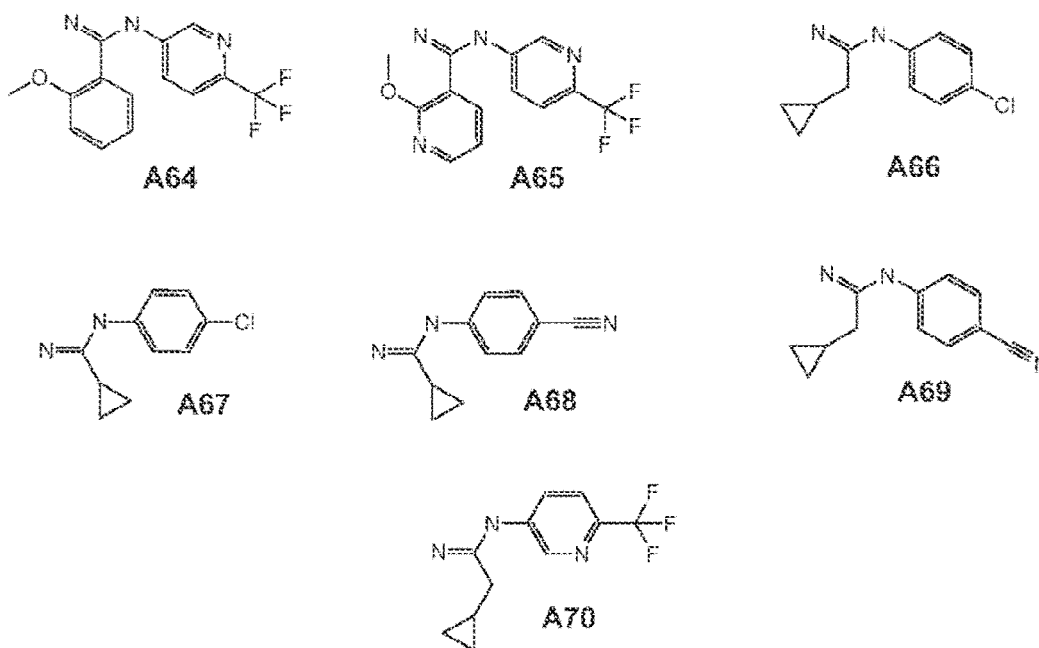


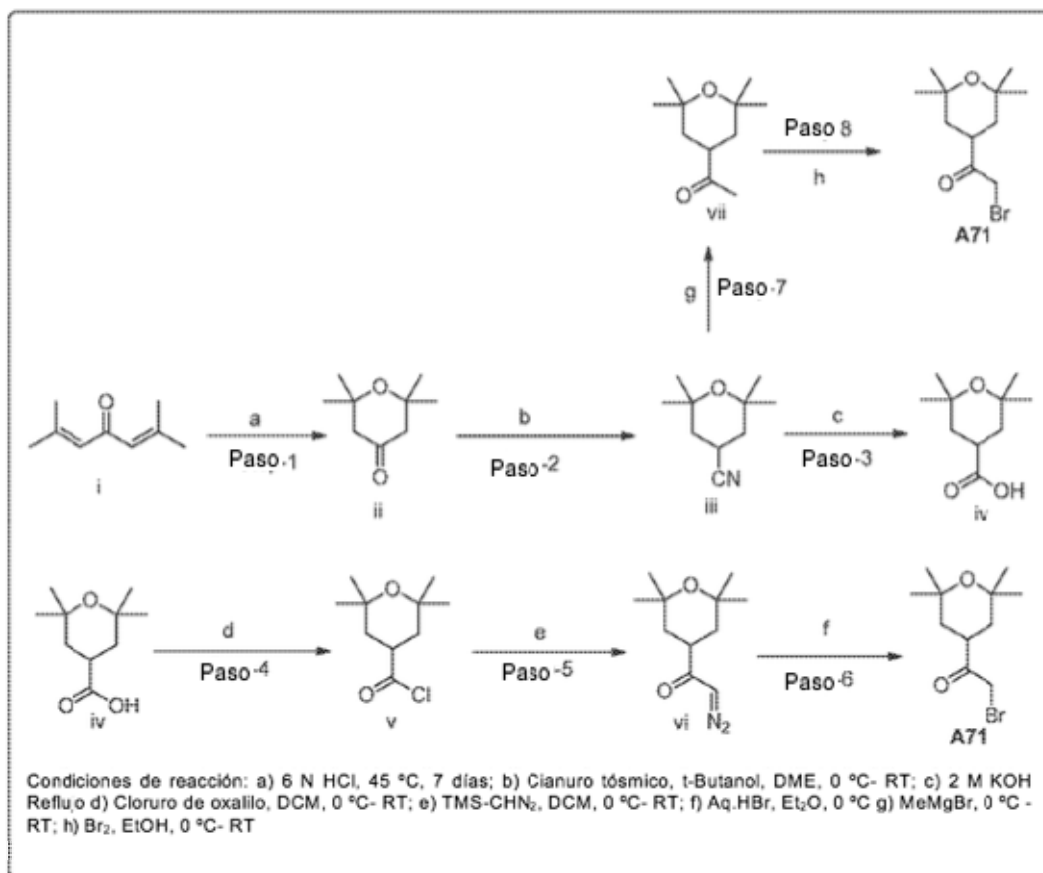
Figura 1

### Ejemplo 3

#### Preparación del intermedio A71; 2-bromo-1-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-5-ilo)etanona

**[0086]**

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



**[0087] Paso 1. 2,2,6,6-tetrametildihidro-2H-piran-4(3H)-ona:** A una solución agitada de 2,6-dimetilhepta-2,5-dien-4-ona (100 g, 0,724 mol) se añadió 6N HCl (600 mL), luego la mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 7 días. Al finalizar, la reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un líquido amarillo. (rendimiento 28 g, 25%).

**[0088] Paso 2. 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo:** A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (30 g, 0,192 mol) en dimetoxietano (400 mL) se añadió isocianuro de tosilmetilo (48,7 g, 0,249 eq) seguido de la adición de alcohol terc-butílico (24,1 g, 0,326) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C seguido de adición de terc-butóxido de potasio por porciones (53,8 g, 0,48 mol). Se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró después de la dilución con éter de dietilo a 0°C y el residuo se lavó adicionalmente con éter de dietilo. El filtrado resultante se concentró para proporcionar el compuesto del título como un semisólido amarillo (22 g, 68%)

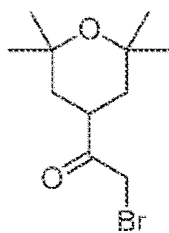
**[0089] Paso 3. Ácido 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico:** A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (22 g, 0,131 mol) en agua (400 mL) se añadió KOH (45 g, 0,815 mol) y la mezcla de reacción se dejó reflujo durante 8 h. La finalización de la reacción se confirmó mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3x 100 mL). La capa acuosa se acidificó con 1N HCl, se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (13 g, 52%).

**[0090] Paso 4. Cloruro de 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-carbonilo:** A una solución agitada de ácido 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (2,7 g, 0,0144 mol) en DCM (30 mL) se añadió cloruro de oxalilo (3,6 g, 0,0289 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 h a temperatura ambiente y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un líquido espeso negro (2,6 g, crudo). Fue utilizado en el próximo paso sin más purificación.

**[0091] Paso 5. 2-diazo-1-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-pirain-4-ilo)etanona:** A una solución agitada de cloruro de 2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-4-carbonilo (2,6 g, 0,012 mol) en diclorometano (20 mL) se añadió trimetilsilildiazometano (2,9 g, 0,025 mol) a 0°C, después de lo cual se agitó durante 12 h a ta. La finalización de la reacción se confirmó por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto del compuesto del título como un líquido espeso negro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (2,5 g, crudo).

**Paso 6. 2-bromo-1-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-ilo)etanona:**

**[0092]**



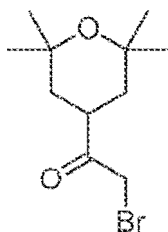
**A71**

**[0093]** A una solución agitada de 2-diazo-1-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-4-ilo)etanona. (2,5 g, 0,011 mol) en éter dietílico (20 mL) se añadió ácido bromhídrico acuoso (8 mL) gota a gota a 0°C. La agitación se continuó durante 3 h a 0°C. La finalización de la reacción se confirmó mediante TLC. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 10% de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo bruto del compuesto del título como un líquido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (2,4 g, crudo).

**[0094] Paso 7. 1-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-4-ilo)etanona:** A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (2 g, 0,012 mol) en THF (25 mL) se añadió MeMgBr (3M en Et<sub>2</sub>O) (4,7 ml, 0,0036 mol) a -78°C y la reacción se dejó lentamente alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una vez completada la reacción, la reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl a 0°C y se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como líquido espeso. (1,54 g, 70%).

**Paso 8. 2-bromo-1-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-4-ilo)etanona:**

**[0095]**



**A71**

**[0096]** A una solución agitada de 1-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-4-ilo)etanona (0 15 g, 0,0008 mol) en EtOH (3 mL) se añadió solución de Br<sub>2</sub> (0,06 mL, 0,0012 mol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche. Una vez completada la reacción, la reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto que se usó en el paso siguiente sin purificación. Rendimiento: 0,35 g (crudo).

Ejemplo 4

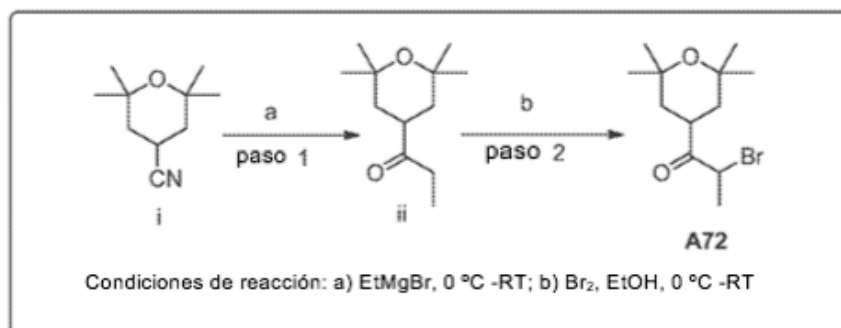
**Preparación de intermedio A72; \_2-bromo-1-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H)-piran-4-ilo)propan-1-ona**

[0097]

5

10

15



20

25

**[0098] Paso 1. 1-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)propan-1-ona:** A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (0,5 g, 0,003 mol) en THF (5 mL) se añadió EtMgBr (3M en Et<sub>2</sub>O) (1,19 mL, 0,0036 mol) a -78°C y la reacción se dejó lentamente alcanzar la habitación temperatura y se agitó durante la noche. Una vez completada la reacción, la reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl a 0°C y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. (0,25 g, 42,3%)

30

35

**[0099] Paso 2. 2-bromo-1-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)propan-1-ona:** A una solución agitada de 1-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)propan-1-ona (0,2 g, 0,001 mol) en EtOH (5 mL) se añadió solución de Br<sub>2</sub> (0,078 mL, 0,0015 mol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche. Una vez completada la reacción, la reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto que se usó en el paso siguiente sin purificación. Rendimiento: 0,35 g (Crudo).

Ejemplo 5

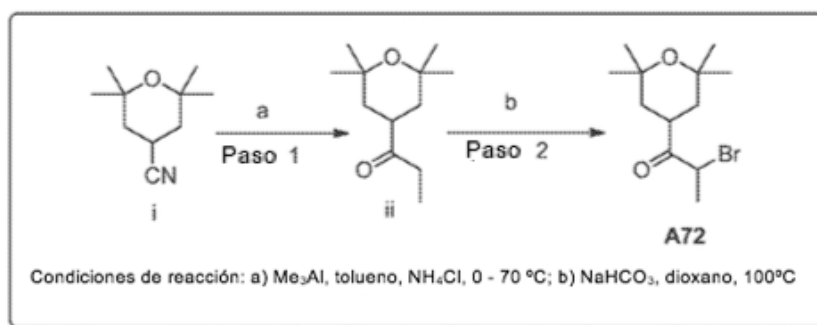
Preparación de intermedio A74: 2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-H-imidazol

40

[0100]

45

50



55

60

65

**[0101] Paso 1. 2-metoxibenzimidanida:** A una solución agitada de cloruro de amonio (6 g, 0,113 mol) en tolueno (80 mL) a 0°C se añadió trimetilaluminio (2,97 g, 0,041 mol) gota a gota por un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente seguido de la adición de 2-metoxibenzonitrilo (5 g, 0,037 mol) en tolueno (10 mL). La reacción se calentó a 70°C durante 16 h. Después de completarse, la reacción se inactivó con agua helada, se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido (4,5 g, 80%).

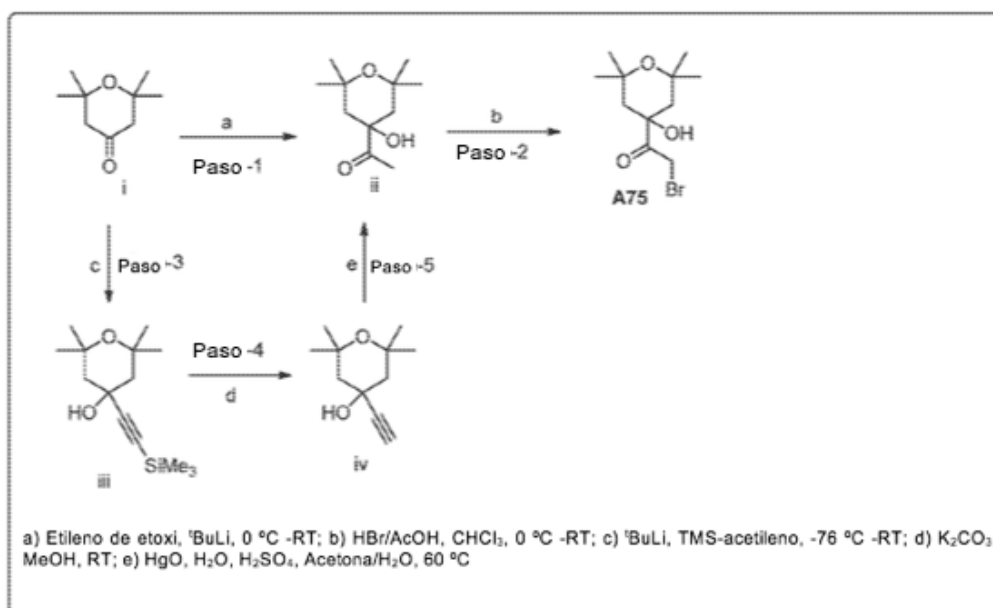
**[0102] Paso 2. 2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol:** A una solución

agitada de 2-metoxibenzimidamida **A73** (0,6 g, 0,004 mol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió 2-bromo-1-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)etanona **A71** (1,04 g, 0,004 mol), seguido mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> (1 g, 0,012 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se inactivó con agua helada después de completarse. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,5 g en bruto).

### Ejemplo 6

#### Preparación del intermedio **A75**: 2-bromo-1-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)etanona

[0103]



**[0104] Paso 1. 1-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)etanona:** A una solución agitada de etoxieteno (1,84 g, 25,5 mmol) en THF (40 mL) se añadió BuLi (16 l, 25,6 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 10 °C, seguido de la adición de 2,2,6,6-tetrametildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona (2 g, 12,8 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl (3 mL) en metanol acuoso (20 mL, MeOH: H<sub>2</sub>O = 1:1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto como un sólido blanquecino (1,2 g) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

#### Paso 2. (Véase abajo)

**[0105] Paso 3. 2,2,6,6-Tetranetilo-4-trimetilsilaniletinilo-tetrahidropiran-4-ol.** A una solución de etinilo-trimetil-silano (5,5 mL, 38,4 mmol) en THF seco (25 mL) se añadió n-BuLi (32 mL, 38,4 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 45 minutos seguido de la adición de 2,2,6,6-tetrametilo-7-tetrahidropiran-4-ona (5,0 g, 32 mmol) en THF seco (25 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 h y luego se sofocó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido blanco pegajoso. El producto bruto se envió al siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 8,0 g. crudo.

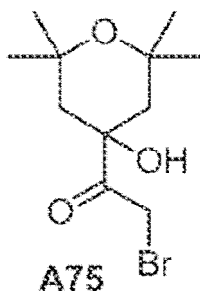
**Paso 4. 4-Etinilo-2,2,6,6-tetrametilo-tetrahidropiran-4-ol.** A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilo-4-trimetilsilaniletinilo-tetrahidropiran-4-ol (8,0 g., 0,031 mol) en MeOH (120 mL) se añadió carbonato de potasio (10,86 g, 0,078 mol) y la mezcla se agitó a ta durante 12 h. El MeOH se evaporó para obtener un residuo, al que se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La porción orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con n-pentano para proporcionar el producto purificado como un sólido blanquecino. (Rendimiento: 3,5g, 61%).

**[0106] Paso 5. 1-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)etanona.** A una solución agitada de HgO (0,185 g, 0,085 mmol) en acetona/H<sub>2</sub>O (30 mL/4 mL) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,03 mL) y la mezcla se calentó a 60 °C,

seguido de la adición de 4-etinilo 2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ol (**3**) (2,6 g, 1,42 mmol) en acetona (10 mL) gota a gota a esa temperatura. Después de consumir el material de partida (TLC), la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua fría (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Rendimiento: 2,5 g (87%).

**Paso 2. 2-bromo-1-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)etanonona.**

[0107]



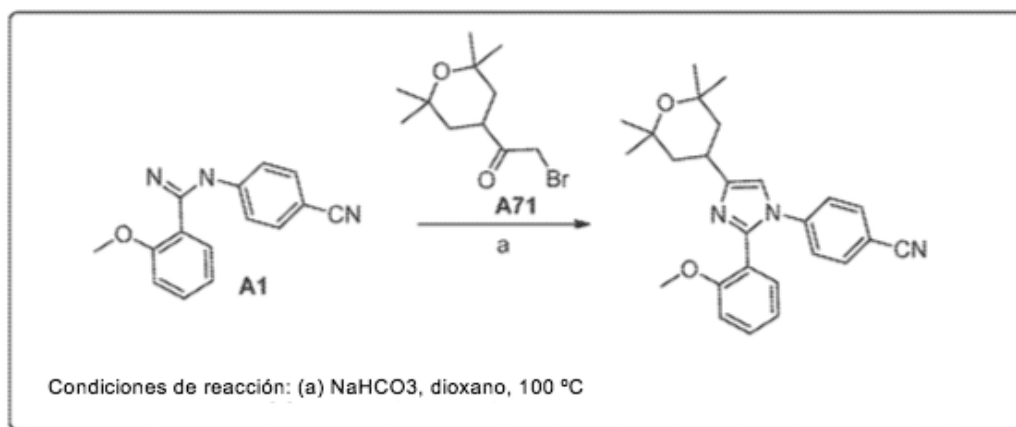
[0108] A una solución agitada de 1-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)etanonona (1,1 g, 0,0054 mol) en CHCl<sub>3</sub> (30 mL) se añadieron dos gotas de HBr/AcOH a 0°C, seguido de la adición de Br<sub>2</sub> (0,3 mL, 0,006 mol) en CHCl<sub>3</sub> (2 mL). La temperatura se aumentó gradualmente a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL). La solución de DCM se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un líquido espeso que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 1.2 g (crudo).

**B. Preparación de compuestos finales**

Ejemplo 7

**Compuesto 1: 4-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzocnitrilo**

[0109]



[0110] A una solución agitada de N-(4-cianofenilo)-2-metoxibenzimidamida **A1** (2,5 g, 0,0099 mol) y 2-bromo-1-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)etanonona A71 (3,24 g, 0,0123 mol) en dioxano (50 mL) se añadió NaHCO<sub>3</sub> (1,67 g, 0,0199 mol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 100°C durante 5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y se inactivó con agua helada. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título **1** como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 - 7,57 (m, 3H), 7,38 - 7,34 (m1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H),



3,24 - 3,22 (m, 1H), 2,06 - 2,02 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), LCMS: 416,3 (M+H)<sup>+</sup>.

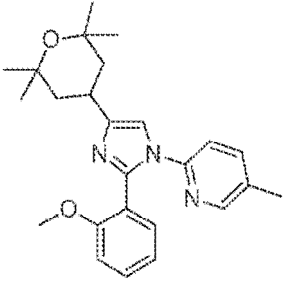
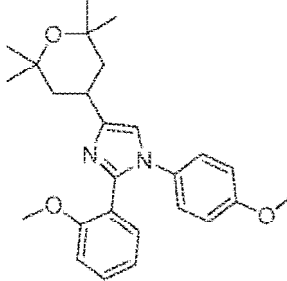
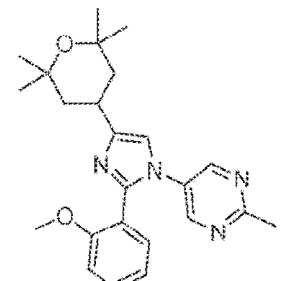
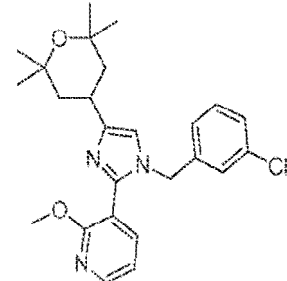
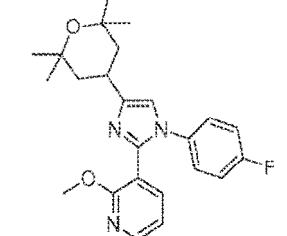
[0111] Usando protocolos análogos a los descritos en el Ejemplo 7, los compuestos descritos en la Tabla 2 se han preparado usando un intermedio de amidina apropiadamente sustituido.

5

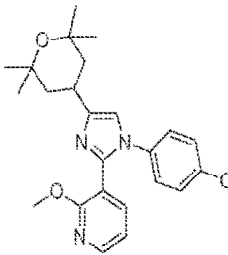
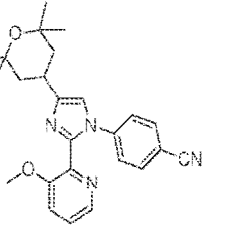
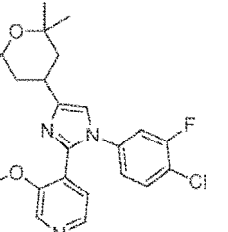
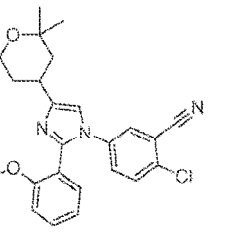
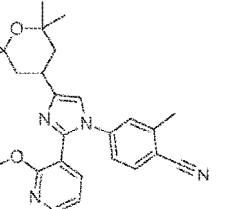
**Tabla 2**

Nº de comp.	Estructura	Nombre compuesto	Datos analíticos
2		4-(1-(4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,29-8,26 (m, 2H), 7,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28-7,16 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,15-3,08 (m, 1H), 1,90 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 1,40-1,39 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (s, 6H)  LCMS: 410,4 [M+H] <sup>+</sup>
3		4-(1-(4-etoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,28-8,29 (m, 2H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,29-4,24 (q, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 3H), 1,21-1,12 (m, 6H), 1,11-1,09 (m, 2H),  LCMS: 436,2 [M+H] <sup>+</sup>
4		1-(4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 7,45 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,13-7,12 (m, 5H), 7,01 (J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,10 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 409,2 [M+H] <sup>+</sup>
5		5-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-metilpiridina	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,18 (s, 1 H), 7,35-7,5 (m, 3 H), 7,28 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,03-3,14 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 1,93 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 1,36 (t, J = 12,8 Hz, 2 H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 406,5 [M+H] <sup>+</sup> ,

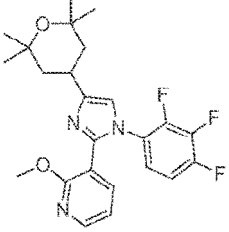
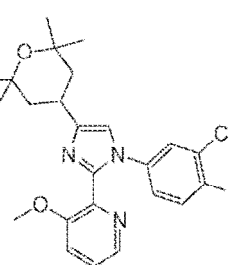
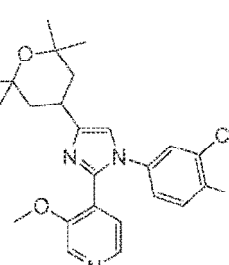
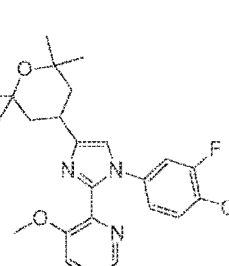
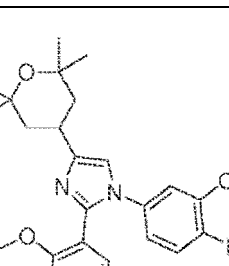
(continuación)

Nº de comp.	Estructura	Nombre compuesto	Datos analíticos
6		2-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-5-metilpiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 8,20 (s, 1H), 7,60 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 7,50 (d, $J$ = 1,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,03 (t, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 6,87 - 6,93 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,07 - 3,13 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,93 (d, $J$ = 2,8 Hz, 2H), 1,39 - 1,33 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 406,3 [M+H] <sup>+</sup>
7		2-(2-(2-metoxifenilo)-1-(4-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-5-metilpiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,40 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (t, $J$ = 8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,99 (q, $J$ = 8,8 Hz, $J$ = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,08 (t, $J$ = 12,4 Hz, 1H), 1,90 (dd, $J$ = 2,8 Hz, $J$ = 12,8 Hz, 2H), 1,36 (t, $J$ = 12,8 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 421,2 [M+H] <sup>+</sup>
8		5-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-metilpirimidina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,47 (s, 2H), 7,51 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, $J$ = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,90 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,94 (d, $J$ = 2,8 Hz, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (s, 6H)  LCMS: 407,5 [M+H] <sup>+</sup>
9		3-(1-(3-clorobencilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 8,25 (d, $J$ = 4 Hz, 1H), 7,67 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 7,30 (t, $J$ = 5,2 Hz, 2H), 7,05 (t, $J$ = 11,2 Hz, 3H), 6,90 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 1,86 (q, $J$ = 2,8 & 2,9 Hz, 2H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,12 (s, 6H),  LCMS: 440, 2 [M+H] <sup>+</sup>
10		3-(1-(4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 8,17 (d, $J$ = 4,8 Hz, 1H), 7,90 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,01-7,26 (m, 4H), 7,07 (d, $J$ = 5,2 Hz, 1H), 3,1 (s, 1H), 1,89 (t, $J$ = 15,6 Hz, 2H), 1,36 (t, $J$ = 12,8 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,14 (s, 6H),  LCMS: 410,5 [M+H] <sup>+</sup>

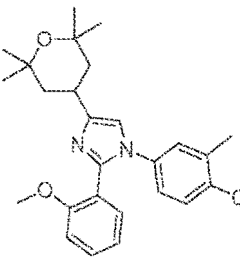
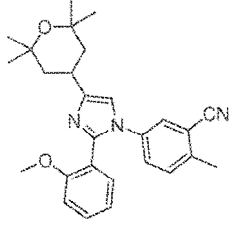
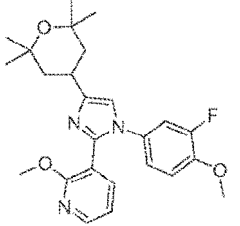
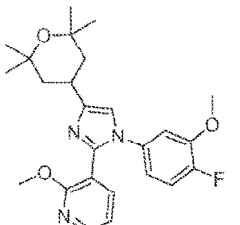
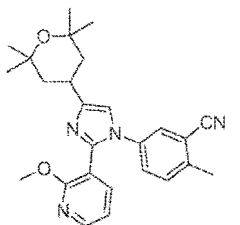
(continuación)

Nº de comp.	Estructura	Nombre compuesto	Datos analíticos
11		3-(1-(4-chlorophenyl)-4-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methoxypyridine	$^1\text{H RMN}$ : (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,16 (d, $J$ = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (d, $J$ = 6,4 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,04 (d, $J$ = 8,4 Hz, 2H), 6,9 - 6,93 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 2,03 (d, $J$ = 10,8 Hz, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,25 (s, 2H), LCMS 426,2 (M+H) <sup>+</sup>
12		4-(2-(3-metoxipiridina-2-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo) benzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ = 8,19 (s, 1H), 7,75 - 7,85 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 7,26 (d, $J$ = 8 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,05 - 3,20 (m, 1H), 1,92 (d, $J$ = 11,6 Hz, 2H), 1,30 - 1,40 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,16 (s), 6H), LCMS: 417,5 [M+H] <sup>+</sup>
13		4-(1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) $\delta$ 8,35 (d, $J$ = 4,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,53 (d, $J$ = 4,8 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,99 - 6,96 (m, 2H), 6,82 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), LCMS: 444,4 [M+H] <sup>+</sup>
14		2-cloro-5-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo) benzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) $\delta$ 7,57-7,55 (m, 1H), 7,47-7,46 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,74 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,29 (s, 6H), LCMS: 450,5 [M+H] <sup>+</sup>
15		4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-metilbenzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) $\delta$ 8,20-8,18 (m, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01-6,97 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), LCMS: 431,5 [M+H] <sup>+</sup>

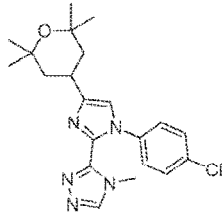
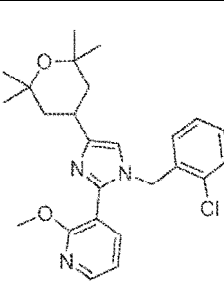
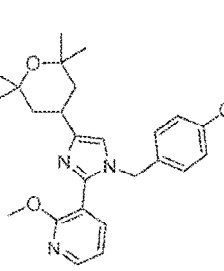
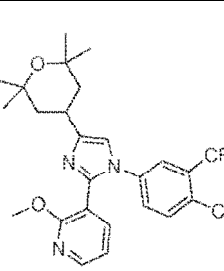
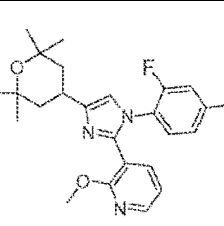
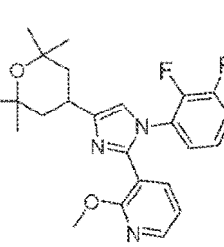
(continuación)

Nº de comp.	Estructura	Nombre compuesto	Datos analíticos
16		2-metoxi-3-(4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1-(2,3,4-trifluorofenilo)-1H-imidazol-2-ilo) piridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO): 8,20-8,18 (m, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,10-7,7 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 1,93 - 1,89 (m, 2H), 1,39 - 1,33 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 446,4 [M+H] <sup>+</sup>
17		2-(1-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,18-8,17 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 5H), 7,02-7,00 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,13-3,7 (m, 1H), 1,92 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 444,4 [M+H] <sup>+</sup>
18		4-(1-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,31-8,28 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,12-7,8 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,14-3,07 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 444,4 [M+H] <sup>+</sup>
19		2-(1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,19-8,17 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,87 - 6,85 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 1,93 - 1,89 (m, 2H), 1,39 - 1,33 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 444,4 [M+H] <sup>+</sup>
20		3-(1-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,51 (s, 1H), 8,48-8,47 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,98 - 6,97 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,05 - 3,15 (m, 1H), 1,94 - 1,90 (m, 2H), 1,39 - 1,32 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 444,4 [M+H] <sup>+</sup>

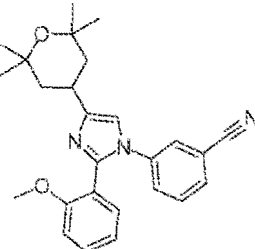
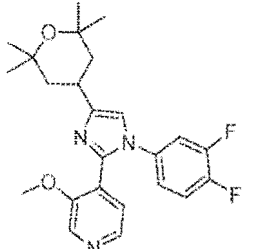
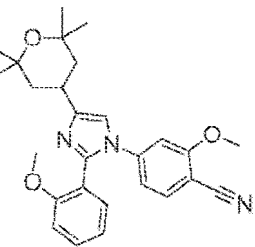
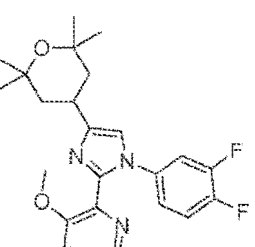
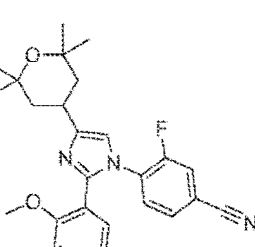
(continuación)

N° de comp.	Estructura	Nombre compuesto	Datos analíticos
21		4-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahi dro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-metilbenzonitrilo	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7,70 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 7,49 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,98 - 6,96 (m, 1H), 6,89 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 430,5 [M+H] <sup>+</sup>
22		5-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahi dro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-metilbenzonitrilo	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, $J$ = 6,8 Hz, 1H), 7,38 (d, $J$ = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H) 7,25 (d, $J$ = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,89 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,12-2,98 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,92 (d, $J$ = 12,8 Hz, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H) ,  LCMS: 430,3 [M+H] <sup>+</sup>
23		3-(1-(3-fluoro-4-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahi dro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,20-8,18 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16-7,6 (m, 3H), 6,85 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 440,5 [M+H] <sup>+</sup>
24		3-(1-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahi dro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,20-8,18 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,10-7,7 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 1H) 1,94-1,90 (m , 2H), 1,40-1,34 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 440,5 [M+H] <sup>+</sup>
25		5-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahi dro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-metilbenzonitrilo	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,20 (d, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (d, $J$ = 3,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,42 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (d, $J$ = 2 Hz, 1H), 7,11 (d, $J$ = 4,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,92 (d, $J$ = 13,2 Hz, 2H), 1,37 (d, $J$ = 12,8 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 431,5 [M+H] <sup>+</sup>

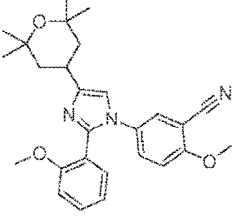
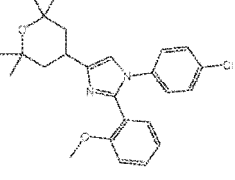
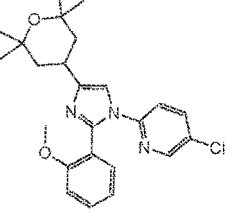
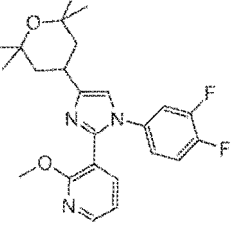
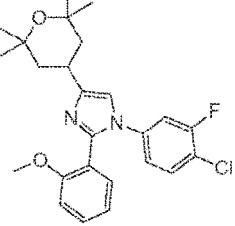
(continuación)

N° de comp.	Estructura	Nombre compuesto	Datos analíticos
26		3-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metil-1,2,4-triazol	$^1\text{H RMN}$ : $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,41 (bs, 1H), 7,46 (d, $J$ = 6,8 Hz, 2H), 7,29 (t, $J$ = 14 Hz, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,88 (d, $J$ = 11,6Hz, 2H), 1,38 (d, $J$ = 12,4Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), LCMS 400,46 [M+H] <sup>+</sup>
27		3-(1-(2-clorobencilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ 8,27 (s, 1H), 7,7-7,84 (m, 1H), 7,35 (d $J$ = 7,2 Hz, 1H), 7,18-7,28 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,9-7,0 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,68-2,80 (m, 1H), 2,0-2,10 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,4-1,5 (m, 3H), 1,16 (s, 6H), 1,03 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), LCMS: 440,4 [M+H] <sup>+</sup>
28		3-(1-(4-clorobencilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,25 (d, $J$ = 3,2 Hz, 1H), 7,06-7,07 (m, 1H), 7,33 (d, $J$ = 8,4 Hz, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,98 (d, $J$ = 6,8 Hz, 3H), 4,97 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,05-2,99 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 1H), 1,25 (s, 7 H), 1,12 (s, 6H), LCMS: 440,2 [M+H] <sup>+</sup>
29		4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-(trifluorometilo) benzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ 8,2-8,3 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,78 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), LCMS: 485,5 [M+H] <sup>+</sup>
30		3-(1-(2,4-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, $J$ = 7,2 Hz, 1H), 7,46-7,1 (m, 1H), 7,3-7,44 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,1-3,2 (m, 1H), 1,92 (d, $J$ = 12,8 Hz, 2H), 1,38 (d, $J$ = 13,2 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), LCMS: 428,5 [M+H] <sup>+</sup>
31		3-(1-(2,3-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,28 (t, $J$ = 3,6 Hz 1H), 8,01 (t, $J$ = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H), (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), LCMS: 428,5 [M+H] <sup>+</sup>

(continuación)

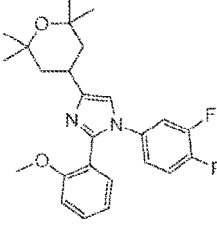
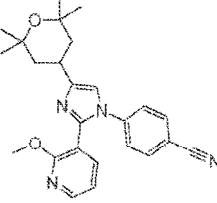
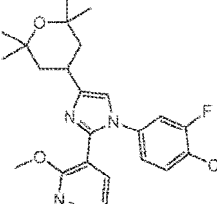
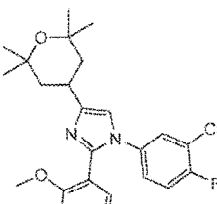
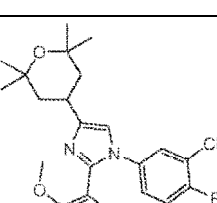
Nº de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
32		3-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo) benzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,05 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 1,93 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 1,38 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 416,5 [M+H] <sup>+</sup>
33		4-(1-(3,4-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ 8,35 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,03 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H),  LCMS: 428,2 [M+H] <sup>+</sup>
34		2-metoxi-4-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo) benzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ 7,60 - 7,59 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,52 - 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H),  LCMS: 446,5 [M+H] <sup>+</sup>
35		2-(1-(3,4-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 8,18-8,16 (m, 1H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,37-7,28 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,14 - 3,17 (m, 1H), 1,92 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,39 - 1,33 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 428,23 [M+H] <sup>+</sup>
36		3-fluoro-4-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo) benzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 8,07 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 434,48 [M+H] <sup>+</sup>

(continuación)

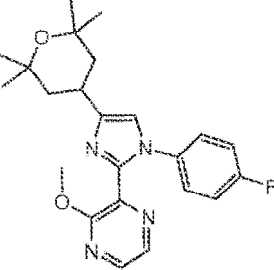
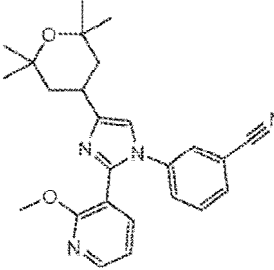
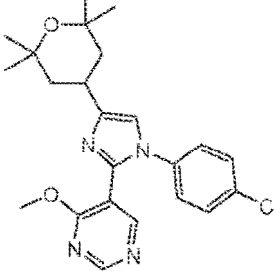
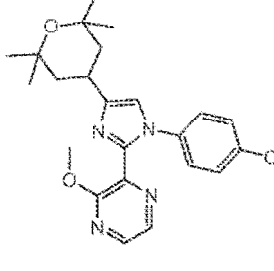
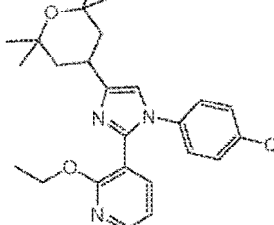
N° de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
37		2-metoxi-5-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 7,57 (d, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, $J$ = 2 Hz, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 - 7,16 (m, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,11-3,05 (m, 1H), 1,91 (dd, $J$ = 2,8 Hz, $J$ = 12,8 Hz, 2H), 1,38-1,32 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (s, 6H),  LCMS: 446,30 [M+H] <sup>+</sup>
38		1-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-pyran-4-ilo)-1H-imidazole	$^1\text{H}$ RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ 7,55 (d, $J$ = 6,4 Hz, 1H), 7,32 (t, $J$ = 7,2 Hz, 1H), 7,55-7,23 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,71 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,06 - 2,03 (m, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H),  LCMS: 425,3 [M+H] <sup>+</sup>
39		5-cloro-2-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)piridina	$^1\text{H}$ RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ 8,41 (d, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,05 (t, 7,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 2,06 - 2,07 (m, 2H), 1,49 - 1,46 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H),  LCMS: 426,2 [M+H] <sup>+</sup>
40		3-(1-(3,4-difluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,19 (dd $J$ = 6,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, $J$ = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 6,93 (d, 8 Hz, 1H), 3,388 (s, 3H), 3,086 (m, 1H), 1,92 - 1,881 (m, 2H), 1,38 - 1,318 (m, 2H), 1,139 (s, 6H), 1,127 (s, 6H);  LCMS: 428,3 [M+H] <sup>+</sup>
41		1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol	$^1\text{H}$ RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ 7,56-7,53 (dd, $J$ = 7,2 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,27 (t, $J$ = 8 Hz, 1H), 7,02 (t, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 6,97-6,94 (dd, $J$ = 9,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,23-3,22 (m, 1H), 2,06-2,02 (dd, $J$ = 12,8 Hz, 2,8 Hz, 2H), 1,47 (t, $J$ = 12,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H),  LCMS: 443,2 [M+H] <sup>+</sup>



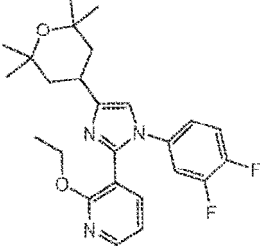
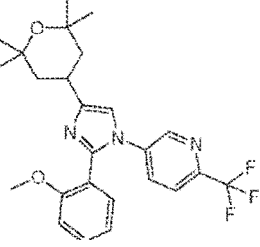
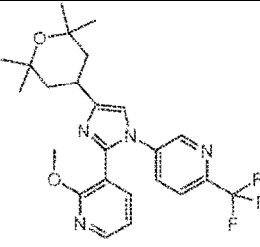
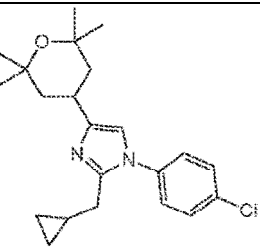
(continuación)

N° de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
42		1-(3,4-difluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,45 (dd, $J$ = 1,6 Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,01 (t, $J$ = 2,8 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,90 (dd, $J$ = 32 Hz, 10,0 Hz, 2H), 1,34 (t, $J$ = 12,8 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,13 (s, 6H); LCMS: 427,3 [M+H] <sup>+</sup>
43		4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzoni-trilo	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,21-8,19 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,85 (d, $J$ = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, $J$ = 8,4 Hz, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (s, 6H), LCMS: 417,3 [M+H] <sup>+</sup>
44		3-(1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,20 (m, 1H), 7,91 (dd, $J$ = 8 Hz, 8 Hz, 1H), 7,56 (t, $J$ = 8 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,94 (dd, $J$ = 12 Hz, 8 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,0 (m, 1H), 1,91 (dd, $J$ = 4 Hz, 12 Hz, 2H), 1,36 (t, $J$ = 16 Hz, 2H), 1,2 (s, 6H), 1,1 (s, 6H), LCMS: 444,2 [M+H] <sup>+</sup>
45		1-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,53 (dd, $J$ = 8 Hz, 8 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (t, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,72 (d, $J$ = 12 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,04 (d, $J$ = 7,6 Hz, 2H), 1,46 (t, $J$ = 12 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), LCMS: 443,2 [M+H] <sup>+</sup>
46		3-(1-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H}$ RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ 8,17 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 3,54 (s, $J$ = 12,8 Hz, 3H), 3,219 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H); LCMS: 444,2 [M+H] <sup>+</sup>

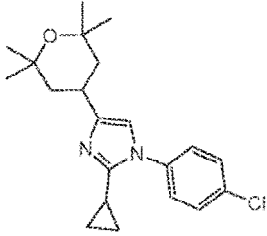
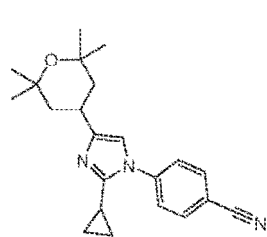
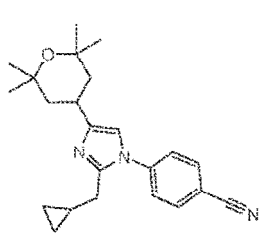
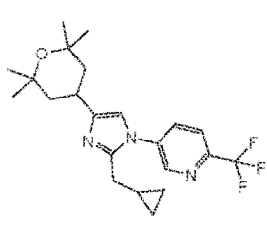
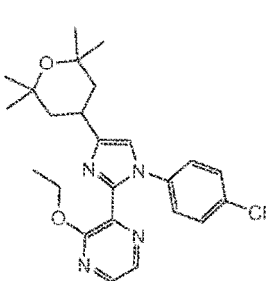
(continuación)

Nº de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
47		2-(1-(4-fluorophenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipirazina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz) } \delta$ 8,20 (d, $J = 2,4\text{Hz}$ , 1H), 8,07 (d, $J = 4\text{Hz}$ , 1H), 7,11 (t, $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 7,0 (t, $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 6,96 (s, 1H), 3,6 (s, 3H), 2,05 (d, $J = 4\text{Hz}$ , 2H), 1,52 (d, $J = 16\text{Hz}$ , 2H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H),  LCMS: 411,2 [M+H] <sup>+</sup>
48		3-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzoniitrilo	$^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz) } \delta$ 8,18 (t, $J = 2\text{Hz}$ , 1H), 7,94 (d, $J = 7,6\text{Hz}$ , 1H), 7,58 (d, $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7,44 (t, $J = 10,4 \text{ Hz}$ , 2H), 7,33 (d, $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7,01 - 6,96 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,23 (t, $J = 12, 4 \text{ Hz}$ , 1H), 2,04 - 2,01 (dd, $J = 12,8 \text{ Hz}$ , 2,4 Hz, 2H), 1,48 (t, $J = 12,8 \text{ Hz}$ , 2H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H),  LCMS: 417,3 [M+H] <sup>+</sup>
49		5-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pyran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metoxypyrimidine	$^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz) } \delta$ 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 7,06 (d, $J = 8,80\text{Hz}$ , 2H), 6,97 (s, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,20 - 3,26 (m, 1H), 2,0 - 2,04 (dd, $J = 12,8 \text{ Hz}$ , 3,2 Hz, 2H), 1,48 (t, $J = 12,8 \text{ Hz}$ , 2H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H),  LCMS: 427,4 [M+H] <sup>+</sup>
50		2-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipirazina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz) } \delta$ 8,21 (d, $J = 2,8 \text{ Hz}$ , 1H), 8,09 (d, $J = 2 \text{ Hz}$ , 1H), 7,28 (t, $J = 8,4 \text{ Hz}$ , 2H), 7,06 (d, $J = 8,4\text{Hz}$ , 2H), 6,96 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,05 (dd, $J = 12,8\text{Hz}$ , 12,8Hz, 2H), 1,49 (t, $J = 13,2 \text{ Hz}$ , 2H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H),  LCMS: 427,2 [M+H] <sup>+</sup>
51		3-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pyran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-ethoxypyridine	$^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz) } \delta$ 8,15-8,14 (m, 1H), 7,92 - 7,91 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$ , 2H), 6,96 - 6,93 (m, 2H), 3,97 (dd, $J = 14, 6,8 \text{ Hz}$ , 2H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 2,04 - 2,01 (m, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 0,94 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$ , 3H),  LCMS: 440,3 [M+H] <sup>+</sup>

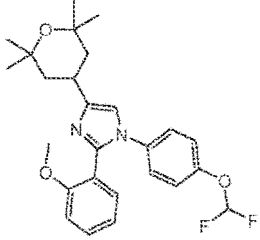
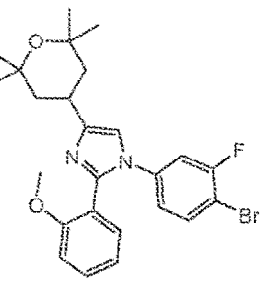
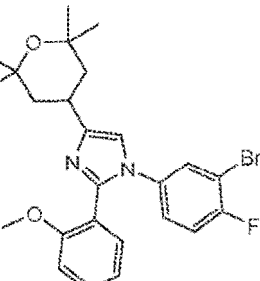
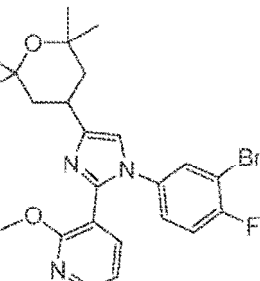
(continuación)

Nº de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
52		3-(1-(3,4-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-etoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,17 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,94 - 7,92 (dd, $J = 6,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,90 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,92 - 1,89 (dd, $J = 12,8$ Hz, 2 Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 1,2$ Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (s, 6H), 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), LCMS: 442,3 [M+H] <sup>+</sup>
53		5-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-(trifluorometilo)piridina	$^1\text{H RMN}$ (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ 8,592 (s, 1H), 7,061 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,393-7,354 (m, 1H), 7,260 (s, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 6,989 (s, 1H), 6,7195 (d, 8,4Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H); LCMS: 460,3 [M+H] <sup>+</sup>
54		2-metoxi-3-(4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1-(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)piridina	$^1\text{H RMN}$ (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ 8,595 (d, 2,4 Hz, 1H), 8,20 (dd $J = 6,8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2 Hz 1H), 7,66 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 3,435 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,369 (s, 6H), 1,270 (s, 6H); LCMS: 461,2 [M+H] <sup>+</sup>
55		1-(4-clorofenilo)-2-(cyclopropylmetil)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,51 (s, 2H), 1,86-1,82 (dd, $J = 12,8$ Hz, 2,8Hz, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 8H), 1,11 (s, 6H), 0,85 (m, 1H), 0,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), - 0,047 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), LCMS: 373,3 [M+H] <sup>+</sup>

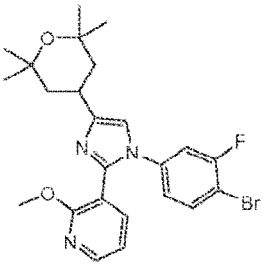
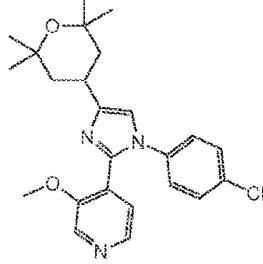
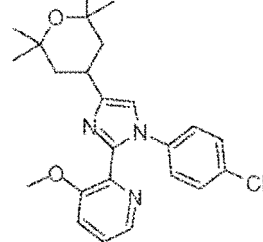
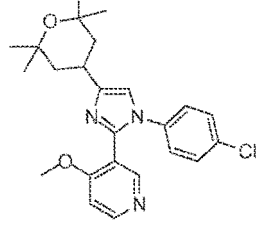
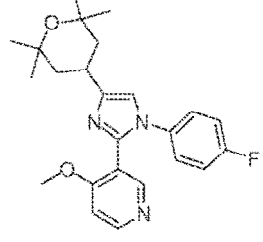
(continuación)

N° de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
56		1-(4-clorofenilo)-2-ciclopropilo-4-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol	$^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz) } \delta$ 7,44 (d, $J = 8,8\text{Hz}$ , 2H), 7,34 (d, $J = 8,8\text{Hz}$ , 2H), 6,67 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,0 (m, 1H), 1,93 (dd, $J = 12,8 \text{ Hz}$ , 13,2 Hz, 2H), 1,34 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,33 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,05 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), LCMS: 359,3 [M+H] <sup>+</sup>
57		4-(2-ciclopropil-4-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	$^1\text{H RMN (400 MHz, DMSO-d}_6) \delta$ 7,95 (d, $J = 8 \text{ Hz}$ , 2H), 7,71 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$ , 2H), 7,08 (s, 1H), 2,94 (t, $J = 12,8 \text{ Hz}$ , 1H), 1,80 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$ , 3H), 1,27-1,21 (s, 8H), 1,10 (s, 6H), 0,88 - 0,85 (m, 4H), LCMS: 350,3 [M+H] <sup>+</sup>
58		4-(2-(ciclopropilmetilo)-4-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	$^1\text{H RMN (400 MHz, DMSO-d}_6) \delta =$ 7,99-7,99 (2H, d, $J = 0,06\text{Hz}$ ), 7,64-7,62 (2H, d, $J = 1,44\text{Hz}$ ), 7,08 (1H, s), 3,0 (3H, s), 2,59-2,57 (2H, d, $J = 0,96 \text{ Hz}$ ), 1,87-1,83 (2H, dd, $J = 2,4 \text{ Hz}$ ), 1,31-1,25 (2H, d, $J = 3,48 \text{ Hz}$ ), 1,25 (6 H, s), 1,12 (6 H, s), LCMS: 364 [M+H] <sup>+</sup>
59		5-(2-(ciclopropilmetilo)-4-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-(trifluorometilo)piridina	$^1\text{H RMN (400 MHz, DMSO-d}_6) \delta$ 8,87 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$ , 1H), 8,06 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$ , 1H), 7,15 (s, 1H), 2,61 (t, $J = 6,4\text{Hz}$ , 1H), 2,06 (d, $J = 6,4\text{Hz}$ , 2H), 1,88-1,84 (dd $J = 12,8\text{Hz}$ , 2,8Hz, 2H), 1,31 (d, $J = 12,8\text{Hz}$ , 2H), 1,26 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 0,89 (m, 1H), 0,35 - 0,32 (dd $J = 7,6 \text{ Hz}$ , 4,4 Hz, 2H), -0,04 - -0,04 (dd, $J = 10\text{Hz}$ , 5,2Hz, 2H), LCMS: 408,5 [M+H] <sup>+</sup>
60		2-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-etoxipirazina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz) } \delta$ 8,23 (d, $J = 2,4 \text{ Hz}$ , 1H), 8,08 (d, $J = 2,8 \text{ Hz}$ , 1H), 7,29 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$ , 2H), 7,06 (d, $J = 8,8\text{Hz}$ , 2H), 6,96 (s, 1H), 4,08 - 4,02 (q, $J = 7,2\text{Hz}$ , 2H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 2,07 - 2,03 (dd, $J = 13,2\text{Hz}$ , 3,2 Hz, 2H), 1,50 (t, $J = 13,6 \text{ Hz}$ , 2H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,02 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$ , 3H), LCMS: 441,3 [M+H] <sup>+</sup>

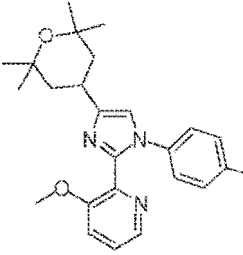
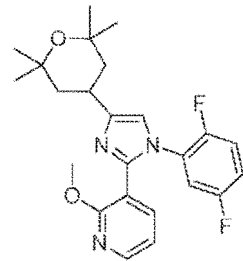
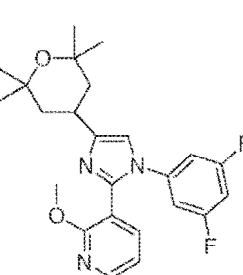
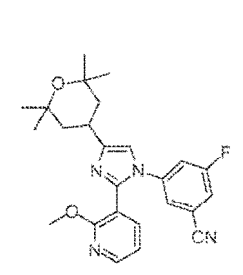
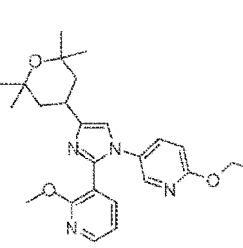
(continuación)

N° de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
61		1-(4-(difluorometoxi)fenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,45-7,43 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,21 (s, 3H) 3,08 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,92 - 1,88 (dd, $J = 13,2$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (s, 6H), LCMS: 457,6 [M+H] <sup>+</sup>
62		1-(4-bromo-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol	$^1\text{H RMN}$ (CDCl <sub>3</sub> , 4 00 MHz) $\delta$ 7,56 - 7,53 (dd, $J = 7,6$ Hz, 2Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,94 - 6,91 (m, 2H), 6,08 - 6,78 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,22 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,02 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 1,47 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), LCMS: 487,2 [M+H] <sup>+</sup>
63		1-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,49-7,51 (dd, $J = 5,6$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,04 - 3,10 (m, 1H), 1,88 - 1,92 (dd, $J = 13,2$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (s, 6H), LCMS: 487,2 [M+H] <sup>+</sup>
64		3-(1-(3-bromo-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ 8,18-8,16 (dd, $J = 4,8$ Hz, 2 Hz, 1H), 7,89 - 7,87 (dd, $J = 7,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,42 (dd, $J = 6,4$ Hz, 2,8Hz, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (dd, $J = 12,8$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 1,47 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), LCMS: 488,2 [M+H] <sup>+</sup>

(continuación)

N° de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
65		3-(1-(4-bromo-3-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) $\delta$ 8,19-8,17 (dd, $J = 7,2$ Hz, 2 Hz, 1H), 7,90 - 7,88 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 3H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (dd, $J = 12,8$ Hz), 2,8 Hz, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), LCMS: 488,2 [M+H] <sup>+</sup>
66		4-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,30 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,36 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), LCMS 426,36 [M+H] <sup>+</sup>
67		2-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,16 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), LCMS 426,36 [M+H] <sup>+</sup>
68		3-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,50 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,14-3,08 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,4-1,33 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), LCMS 426,36 [M+H] <sup>+</sup>
69		3-(1-(4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metoxipiridina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,49 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 6,0$ Hz, 4H), 6,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,40-1,37 (m, 2H), 1,29 (s), 6H), 1,15 (s, 6H), LCMS 410,23 [M+H] <sup>+</sup>

(continuación)

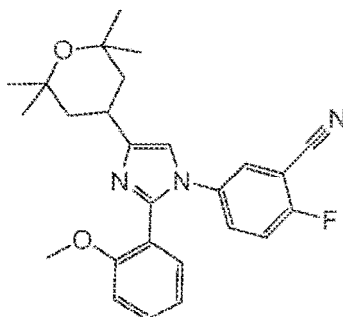
Nº de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
70		2-(1-(4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,12-8,16 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19-7,9 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,14-3,07 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,40-1,37 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), LCMS 410,47 [M+H] <sup>+</sup>
71		3-(1-(2,5-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,18 (d, $J$ = 3,2 Hz, 1H), 7,91 (d, $J$ = 5,6 Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,29 (br s, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 1,91 (d, $J$ = 12,8, 1H), 1,36 (dd, $J$ = 12,8 y 12,8 Hz, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), LCMS 428,62 [M+H] <sup>+</sup>
72		3-(1-(3,5-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,20 (dd, $J$ = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, $J$ = 1,6 y 5,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, $J$ = 5,2 y 7,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (dd, $J$ = 8,4 y 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, $J$ = 5,6 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,02 - 2,00 (m, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,20 (s, 6H), LCMS 428,51 [M+H] <sup>+</sup>
73		3-fluoro-5-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,22 (dd, $J$ = 1,6 y 5,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, $J$ = 1,6 y 5,6 Hz, 1H), 7,31 (d, $J$ = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (d, $J$ = 4,4 Hz, 1H), 7,12 (d, $J$ = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, $J$ = 5,2 y 7,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,02 (dd, $J$ = 2,8 y 13,2 Hz, 2H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,20 (s, 6H), LCMS 435,36 [M+H] <sup>+</sup>
75		3-(1-(6-etoxipiridina-3-y)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,18-8,19 (m, 1H), 7,94 (d, $J$ = 2,8 Hz, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,07 - 7,10 (m, 1H), 6,79 (d, $J$ = 9,2 Hz, 1H), 4,23 - 4,28 (q, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,10 (t, $J$ = 13,2 Hz, 1H), 1,89 - 1,93 (m, 2H), 1,36 - 1,39 (m, 2H), 1,28 - 1,33 (m, 9H), 1,15 (m, 6H), LCMS 437,5 [M+H] <sup>+</sup>

(continuación)

Nº de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
121		4-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-(trifluorometilo)benzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 3H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,09 - 3,13 (m, 1H), 1,90 - 1,94 (m, 2H), 1,32 - 1,39 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,14 (s, 6H), LCMS 453,2 [M+H] <sup>+</sup>
123		2-cloro-4-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,03 (dd, $J = 2,4$ y 12,8 Hz, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), LCMS 450,50 [M+H] <sup>+</sup>
124 *		1-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-pyran-4-ilo)-1H-imidazole	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7,62-7,60 (dd, $J = 7,6$ , 1,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 3H), 6,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 1,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 12H), LCMS 423,2 [M+H] <sup>+</sup>
125 *		1-(4-bromo-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol	$^1\text{H RMN}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,66 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (dd, $J = 10$ Hz, 2 Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,28 (d, $J = 10$ Hz, 3H), 2,24 (s, 2H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 12 H) LCMS 485,2 [M+H] <sup>+</sup>
* Los compuestos 124 y 125 fueron productos secundarios obtenidos al sintetizar el compuesto 38 y 62 respectivamente			

Ejemplo 8**Compuesto 74:** 2-Fluoro-5-[2-(2-metoxi-fenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilo-tetrahidropiran-4-ilo)-imidazol-1-ilo]-benzonitrilo**[0112]**





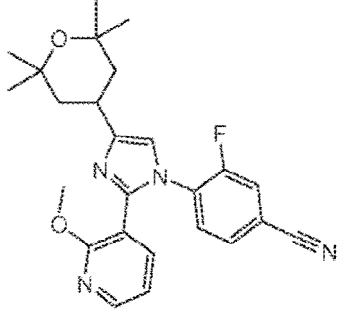
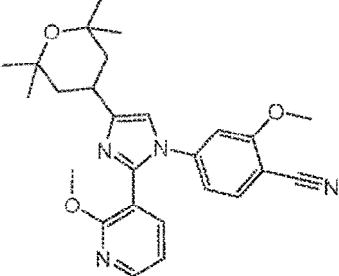
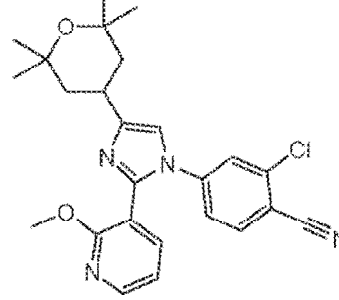
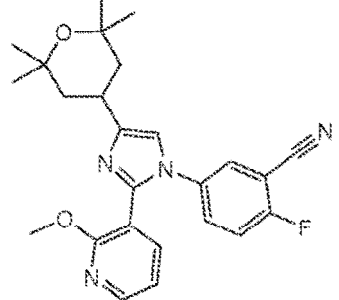
**[0113]** A una solución de (3-bromo-4-fluoro-fenilo)-2-(2-metoxi-fenilo)-4-(2,2,6,6-tetraimometilo-tetrahidro-piran-4-ilo)-1H-imidazol 63 (0,17 g, 0,00034 mol) en DMF (10 mL) se añadió  $Zn(CN)_2$  (0,08 g, 0,00068 mol) en  $N_2$ . La mezcla de reacción se purgó adicionalmente con  $N_2$  durante 30 minutos y luego se agitó durante 1 hora a  $160^\circ C$ . La reacción se sofocó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título 74 como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0,11 g (72,8%).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,54-7,57 (dd,  $J = 5,2$  Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,41-7,43 (dd,  $J = 5,2$  Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,13 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,04 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,90 (s, 1 H), 6,73 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,23 (n, 1H), 2,01-2,05 (dd,  $J = 12,8$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 1,43 - 1,50 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H). LCMS: 487,2 [M+H].

20  
25

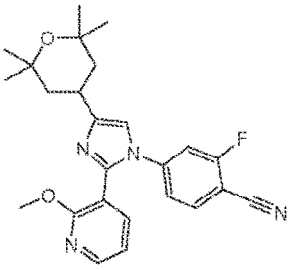
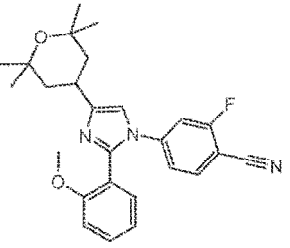
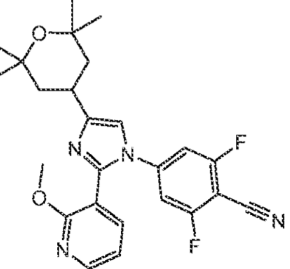
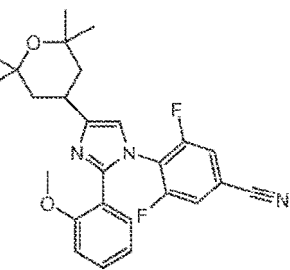
**[0114]** Usando protocolos análogos a los descritos en el Ejemplo 8, los compuestos descritos en la Tabla 3 se prepararon usando un intermedio de bromuro apropiadamente sustituido.

30

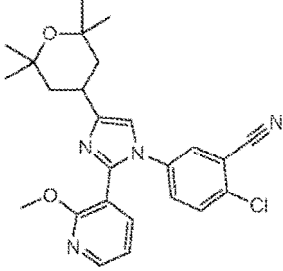
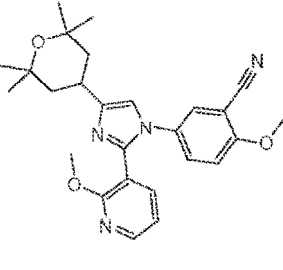
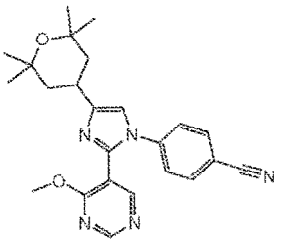
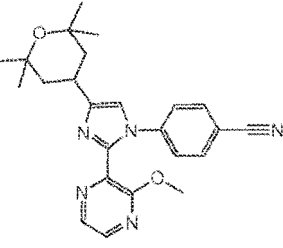
Tabla 3

N° de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
76		3-fluoro-4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 8,16 (dd, <i>J</i> = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 2H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,9 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 2,02 (dd, <i>J</i> = 12 Hz, 9,6 Hz, 2H), 1,48 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H),  LC MS: 435,3 [M+H] <sup>+</sup>
77		2-metoxi-4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	<sup>1</sup> H RMN CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 8,2 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,02 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 2H), 1,48 (t, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H),  LCMS: 447,3 [M+H] <sup>+</sup>
78		2-cloro-4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,23-8,22 (dd, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,98 - 7,94 (m, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,24 - 7,12 (dd, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,11 (dd, <i>J</i> = 6,8 Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 1,93 - 1,89 (dd, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2,8 Hz, 2H), 1,35 (t, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,77 (s, 6H),  LCMS: 451,2 [M+H] <sup>+</sup>
79		2-fluoro-5-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) delta 8,19 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,91 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7,45 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,22 (s, 1H), 2,03 - 1,99 (m, 2H), 1,47 (t, <i>J</i> = 12,8 Hz, 3H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H),  LCMS: 435,3 [M+H] <sup>+</sup>

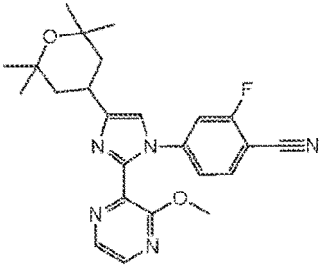
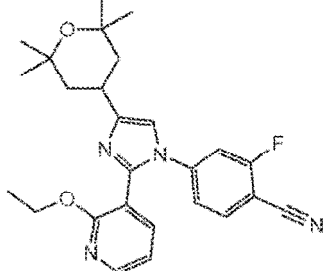
(continuación)

Nº de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
80		2-fluoro-4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) delta 8,22-8,21 (dd, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,94 (dd, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2 Hz, 1H), 7,58 (t, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 2,03 - 1,99 (dd, <i>J</i> = 13,2Hz, 3,2Hz, 2H), 1,47 (t, <i>J</i> = 12,8Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 7H),  L CMS: 435 [M+H] <sup>+</sup>
81		2-fluoro-4-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,06-7,58 (dd, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,067 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 2,05 - 2,01 (dd, <i>J</i> = 13,6 Hz, 3,2 Hz, 2H), 1,47 (t, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)  LCMS: 434,3 [M+H] <sup>+</sup>
82		2,6-difluoro-4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) \ delta 8,25 (d, <i>J</i> = 3,6Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 5,6Hz, 1H), 7,05 - 7,03 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 2,02 - 1,981 (m, 2H), 1,46 (t, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 6H),  LCMS: 453,3 [M+H] <sup>+</sup>
83		3,5-difluoro-4-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, ppm 7,93 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,00 (t, <i>J</i> = 7,6Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,91 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,36 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,14 (s, 6H);  LCMS: 452,3 [M+H] <sup>+</sup>

(continuación)

Nº de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
84		2-cloro-5-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzoniitrilo	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,21 (dd, $J = 5,2$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,8$ Hz, 9,6 Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 1,89 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (s, 6H),  LCMS: 451,2 [M+H] <sup>+</sup>
85		2-metoxi-5-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzoniitrilo	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,19-8,17 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,37 - 7,34 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,08 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,92-1,88 (dd, $J = 12,8$ Hz, 2,8 Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (s, 6H),  LCMS: 447,3 [M+H] <sup>+</sup>
86		4-(2-(4-metoxipirimidina-5-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzoniitrilo	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,81 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,09 - 3,15 (m, 1H), 1,89-1,93 (dd, $J = 12,8$ Hz, 2,4 Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (s, 6H),  LCMS: 418,3 [M+H] <sup>+</sup>
87		4-(2-(3-metoxipirazina-2-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzoniitrilo	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, 8,27-8,22 (dd, $J = 18$ Hz, 2,8 Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,13 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,93 - 1,89 (dd, $J = 13,6$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,23 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 1,14 (s, 6H),  LCMS: 418,3 [M+H] <sup>+</sup>

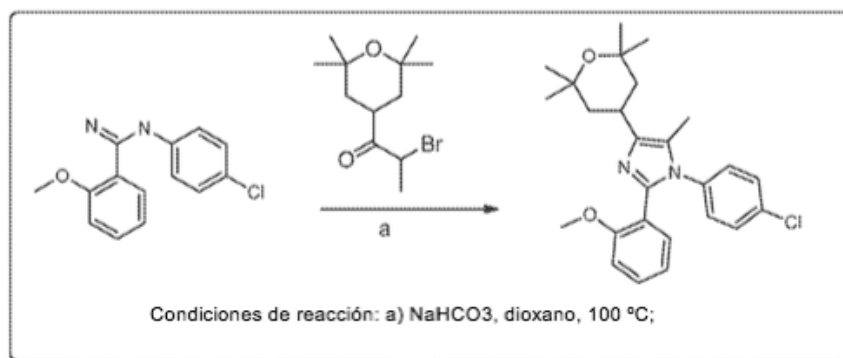
(continuación)

Nº de comp.	Estructura	Compú tu nombre	Datos analíticos
88		2-fluoro-4-(2-(3-metoxipirazina-2-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) $\delta$ 8,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,03 (q, $J = 10$ Hz, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,28 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,05 - 2,02 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), LCMS: 436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
89		4-(2-(2-eto xipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-fluorobenzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) $\delta$ 8,18 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,17 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,01 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,02 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 0,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), LCMS: 449,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 9

**Compuesto 90:** 1-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-metilo-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol

[0115]

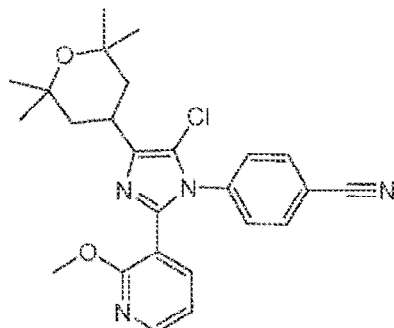


**[0116]** A una solución agitada de N-(4-clorofenilo)-2-metoxibenzimidamida **A 38**, (02 g, 0,07 mmol) y 2-bromo-1-(2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-1-ilo)propanona **A 72** (0,3 g, 0,108 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (0,13 g, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100°C durante 12 h. Una vez completada la reacción, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla bruta. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0,055 g, 17%,  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 7,45 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 3H), 7,00 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,93 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,64 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,16 - 3,18 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,87 (t,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H); LCMS: 439,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 10

**Compuesto 91:** 4-(5-cloro-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro)-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo

[0117]

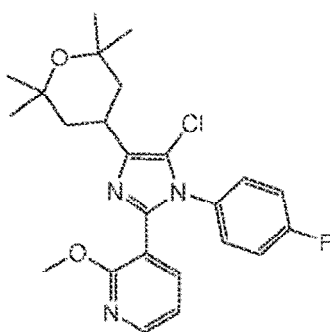


[0118] A una solución de 4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro)-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo, Cdd **43**, (0,055 g, 0,012 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió NCS (0,017 g, 0,013 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción luego se calentó a 80°C durante 5 h. Una vez completada la reacción, se inactivó con agua y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,02 g, 34%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,16 - 8,14 (m, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 6,97 - 6,94 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 1,82 - 1,76 (m, 4H), 1,37 (s, 6H), 1,27 (s, 6H); LCMS: 451,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 11

**Compuesto 92:** 3-(5-cloro-1-(4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro)-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metiloxipiridina

[0119]

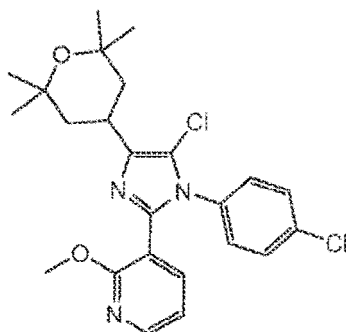


[0120] El compuesto **92** se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 para la síntesis del Compuesto **91**. <sup>1</sup>H RMN (DMSO, 400 MHz) 8,17 (dd, J = 1,6 y 4,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6 y 3,6 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 4H), 7,07-7,04 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 1,75 1,70 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,16 (s, 6H); LCMS 444,46 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 12

**Compuesto 93:** 3-(5-cloro-1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro)-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metiloxipiridina

[0121]

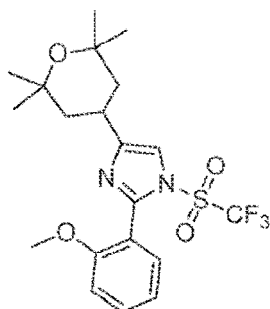


20 **[0122]** El compuesto **93** se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 para la síntesis del **Compuesto 91**.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, 400 MHz): 8,12 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 7,81 (dd,  $J = 1,6$  y 5,2 Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,07 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,93 (dd,  $J = 5,2$  y 7,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,32- 3,20 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m 4H), 1,37 (s, 6H), 1,26 (s, 6H); LCMS 460,44  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 13

25 **Compuesto 94: 2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)1((trifluorometilo)sulfonilo)-1H-imidazol**

**[0123]**

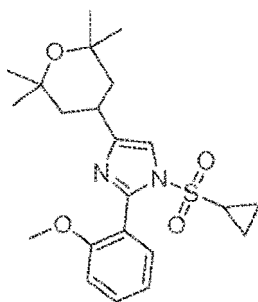


45 **[0124]** A una solución agitada de 2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-il-H-imidazol (0,2 g, 0,0006 mol) en DCNI (10 mL) a 0°C se añadió trietilamina (0,129 g, 0,0012 mol) gota a gota durante un período de 1 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C seguido de la adición de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,36 g, 0,0012 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de completarse, la reacción se inactivó con agua helada, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 37 mg, 24%.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7,67 (s, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,31 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,03 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,16 (s, 1H), 1,87 (dd,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 1,34 (t,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,14 (s, 6H); LCMS: 447,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

55 Ejemplo 14

**Compuesto 95: 1-(ciclopropilsulfonilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol**

60 **[0125]**



- 5
- 10
- 15 **[0126]** A una solución agitada de 2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol (0,1 g 0,00031 mol), en THF (3 mL)) se añadió NaH (0,031 g, 0,00079 mol) en porciones a 0°C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min seguido de la adición de cloruro de ciclopropilsulfonilo (0,053 g 0,00038 mol) y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrados y concentrados a presión reducida para proporcionar un residuo.
- 20 La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,012 g, 10%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,95 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 1,89 (s, 2H), 1,25-1,15 (m, 19 H); LCMS 419,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 **[0127]** Utilizando protocolos análogos a los descritos en el ejemplo anterior, los compuestos descritos en la Tabla 4 se han preparado usando cloruros de arilo o alquilsulfonilo apropiadamente sustituidos o de anhídridos sulfónicos.

**Tabla 4**

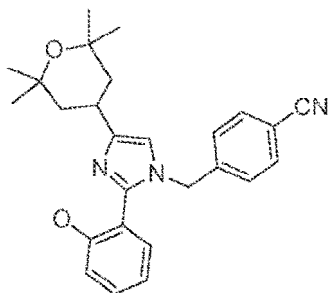
Nº de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
96		1-(isobutilsulfonilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,46-7,42 (m, 1H), 7,35 - 7,33 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,19 - 3,12 (m, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,45 - 1,39 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 6H),  LCMS: 435,3 [M+H] <sup>+</sup>
97		1-((4-clorofenilo)sulfonilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,6 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,03 (t, J = 12,0Hz, 1H), 1,84 (dd, J = 2,8Hz, 2,4Hz, 2H), 1,29 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,12 (s, 6H):  LCMS: 489,2 [M+H] <sup>+</sup>
98		1-((4-fluorofenilo)sulfonilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol,	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,69 - 7,66 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,04 (m, 3H), 7,05 - 6,94 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,02 (s, 1H), 1,84 (dd, J = 2,8 Hz, 2,4 Hz, 2H), 1,30 - 1,23 (m, 9 H), 1,10 (s 6H):  LCMS: 473,3 [M+H] <sup>+</sup>



## Ejemplo 15

**Compuesto 99:** 4-((2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetra-etilo-tetrahidro-2H-pirano)-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)metilobenzonitrilo

[0128]



**[0129]** A una solución agitada de 2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2-pirano-4-ilo)-1H-imidazol (0,1 g, 0,00031 mol), en THF se añadió NaH (0,031 g, 0,000791 mol) en porciones a 0°C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos seguido de la adición de bromuro de 4-cianobencilo (0,074 g, 0,00034 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. (0,081 g, 59.5%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,59 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,10 (t, J = 12,8Hz, 1H), 2,0 (dd, J = 2,4 Hz, 2,0 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,13 (s, 6H); LCMS: 430,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0130]** Utilizando protocolos análogos a los descritos en el ejemplo anterior, los compuestos descritos en la Tabla 5 se han preparado utilizando compuestos de bromuro apropiadamente sustituidos.

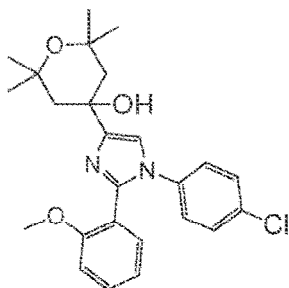
**Tabla 5**

Nº de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
100		5-((2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)metilopirimidina	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 9,13 (s, 1H), 8,4 (s 2H), 7,51 - 7,39 (m, 2H), 7,03 (t, J = 15,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,10 (t, J = 12,8Hz, 1H) 1,98 (dd, J = 12,8Hz, 2H) 1,40 (t, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,23 (s, 6H):  LCMS: 407,2 [M+H] <sup>+</sup>
101		3-((2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)metilobenzonitrilo	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 5H), 7,01 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,1 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,0 (dd, J = 2,4Hz, 2,0Hz, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 2H), 1,3 (s, 6H), 1,23 (s, 6H):  LCMS: 430,5 [M+H] <sup>+</sup>

## Ejemplo 16

**Compuesto 102: 4-(1-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ol**

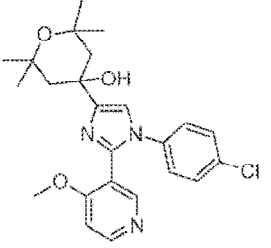
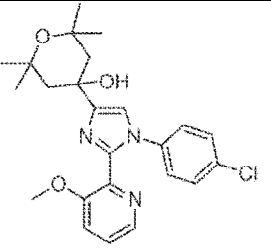
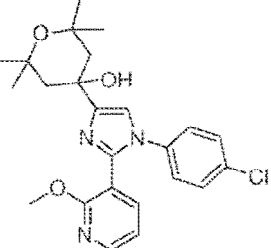
[0131]



[0132] A una solución agitada de N-(4-clorofenilo)-2-metoxibenzimidamida **A 39** (0,37 g, 0,0014 mol) en dioxano (15 mL) se añadió 2-bromo-1-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ilo)-etanona **A 75** (0,4 g, 0,0014 mol) y  $\text{NaHCO}_3$  (0,24 g, 0,00286 mol) y la mezcla se agitó durante 5 h a 85°C. El disolvente se evaporó y el residuo bruto resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. Purificación por cromatografía en columna; en gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0,12 g, 20%.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,47 -7,45 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,09 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,01 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,87 -1,76 (m, 4H), 1,44 (s, H), 1,10 (s, 6H); LCMS: 441,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0133] Utilizando protocolos análogos a los descritos en el ejemplo anterior, los compuestos descritos en la Tabla 6 se han preparado usando un intermedio de amidina apropiadamente sustituido.

Tabla 6

N° de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
103		4-(1-(4-clorofenilo)-2-(4-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 8,51 (s, 1H), 8,47 (d, $J$ = 5,6 Hz, 1H), 7,44 (d, $J$ = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (d, $J$ = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, $J$ = 5,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,86 (d, $J$ = 13,2 Hz, 2H), 1,80 (d, $J$ = 13,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,12 (s, 6H).  LCMS: 442,44 [M+H] <sup>+</sup>
104		4-(1-(4-clorofenilo)-2-(3-metoxipiridina-2-ilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 8,19 (s, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,08 (d, $J$ = 7,6 Hz, 2H), 4,94 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,77 - 1,87 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).  LCMS: 442,48 [M+H] <sup>+</sup>
105		4-(1-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpiran-4-ol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 8,20 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 7,93 (d, $J$ = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, $J$ = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (d, $J$ = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (t, $J$ = 6,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,77 - 1,87 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).  LCMS: 442,44 [M+H] <sup>+</sup>

(continuación)

Nº de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
106		4-(1-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpirano-4-ol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,80 - 1,82 (m, 4 H), 1,44 (s) (6H), 1,22 (s, 6H). LCMS: 453.2 [M+H] $^+$
107		4-(1-(3,4-difluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpirano-4-ol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,47 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,02 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 4,8 (s, 1H), 3,2 (s, 3H), 1,81 (m, 4 H), 1,44 (s, 6H), 1,10 (s, 6H). LCMS: 443.3 [M+H] $^+$
108		4-(1-(3,4-difluorofenilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpirano-4-ol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,2 (dd, $J = 8$ Hz, 10,4 Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 4,8 (s, 1H), 3,2 (s, 3H), 1,81 (m, 4 H), 1,1 (s, 6H), 1,4 (s, 6H). LCMS: 444,2 [M+H] $^+$
109		4-(2-(2-metoxifenilo)-1-(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpirano-4-ol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,574 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,804 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,516 (s, 1H), 7,430 (m, 1H), 7,101 (m, 1H), 6,898 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,937 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,85 (m, 4 H), 1,47 (s, 6H), 1,13 (s, 6H); LCMS: 476,3 [M+H] $^+$
110		4-(1-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpirano-4-ol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,81 (dd, $J = 13,6$ Hz, 5,2 Hz, 4 H), 1,44 (s, 6H), 1,10 (s, 6H); LCMS: 460,2 [M+H] $^+$
111		4-(1-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpirano-4-ol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,5 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,40 - 7,39 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,86 - 1,77 (m, 4 H), 1,44 (s, 6H), 1,10 (s, 6H); LCMS: 459,2 [M+H] $^+$
112		4-(1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpirano-4-ol	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,53 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,2 (dd, $J = 10$ Hz, 10,4 Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 4,8 (s, 1H), 3,2 (s, 3H), 1,81 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,10 (s, 6H). LCMS: 459,2 [M+H] $^+$

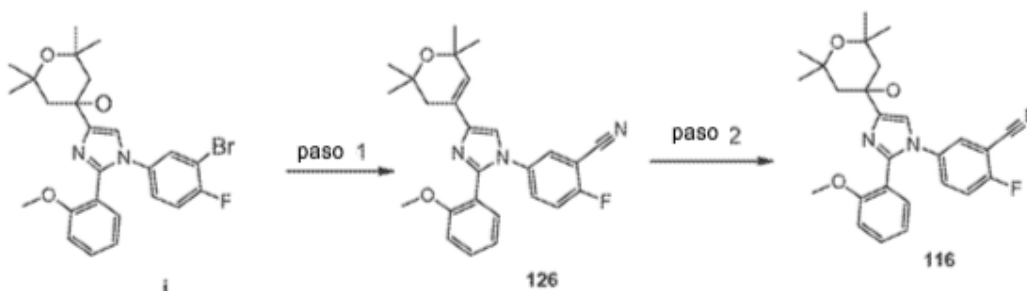
(continuación)

Nº de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
113		4-(1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpirano-4-ol	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,20 (t, J = 4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8 Hz, 8 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,8 (s, 1H), 3,3 (s, 3H), 1,81 (m, 4 H), 1,44 (s, 6H), 1,10 (s, 6H),  LCMS: 460,2 [M+H] <sup>+</sup>
114		4-(1-(4-clorofenilo)-2-(2-etoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametilpirano-4-ol	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,17 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,86 (q, J = 2,8 Hz, 2H), 1,82 (q, J = 12,8 Hz, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,26 (s, 2H), 1,15 (s, 6H), 0,80 (q, J = 5,6Hz, 3H),  LCMS: 456,3 [M+H] <sup>+</sup>
115		4-(4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpirano-4-ilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	<sup>1</sup> H RMN: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,21-8,19 (m, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 - 7,10 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 4 H), 1,45 (s, 6H), 1,10 (s, 6H))  LCMS: 433,3 [M+H] <sup>+</sup>

## Ejemplo 17

**Compuesto 116: 2-fluoro-5-[4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpirano-4-ilo)-2-(2-metoxi-fenilo)-imidazol-1-ilo]benzonitrilo**

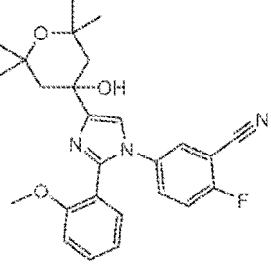
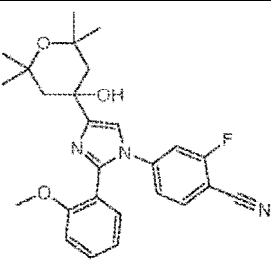
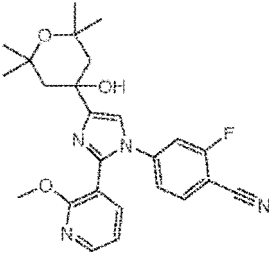
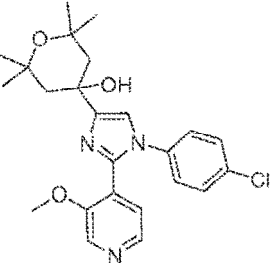
[0134]



**[0135] Paso 1. Compuesto 126. 2-Fluoro-5-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo.** A una solución agitada de 4-[1-(3-bromo-4-fluoro-fenilo)-2-(2-metoxi-fenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametilpirano-4-ol, (0,16 g, 0,000635 mol) en DMF (5 mL) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió Zn (CN)<sub>2</sub> (0,075 g, 0,00212 mol) y tetraquis-trifenilfosfina paladio (0,184 g, 0,00015 mol), purgando con nitrógeno durante 15 minutos antes de cada adición. La mezcla de reacción se purgó adicionalmente durante 5 min y se agitó durante 1,5 h a 160°C. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. Purificación por cromatografía en columna; en gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. (0,09 g, 63,3%), LCMS: 432,3 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 **[0136] Paso 2. Compuesto 116: 2-Fluoro-5-14-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilo-tetrahidropiran-4-ilo)-2-(2-metoxi-fenilo)-imidazol-1-ilo-benzonitrilo.** A una solución agitada de 2-fluoro-5-[2-(2-metoxi-fenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilo-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-imidazol-1-ilo]-benzonitrilo (0,09 g, 0,000208 mol) y  $Mn(tmhd)_3$  (0,025 g, 0,0004172 mol) en i-PrOH (7 mL) y DCM (1 mL) a 0°C, fenilsilano (0,045 g, 0,000417 mol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h de 0°C a temperatura ambiente bajo una atmósfera de oxígeno. Se añadió una solución saturada de  $Na_2S_2O_3$  (2 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con salmuera (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo en hexano proporcionó el
- 10 compuesto del título como un sólido blanquecino (0,05 g, 56%).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,54-7,56 (dd,  $J = 7,6$  Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,14 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,05 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,74 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,06 (d,  $J = 13,2$  Hz, 2H), 1,90 (d,  $J = 13,6$ Hz, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,26 (s, 6H). LCMS: 450.3.2  $[M+H]^+$
- 15 **[0137]** Mediante el uso de protocolos análogos a los descritos en el ejemplo anterior, los compuestos descritos en la Tabla 7 se han preparado utilizando un intermedio de bromuro apropiadamente sustituido.

Tabla 7

N° de comp.	Estructura	Nombre de compuesto	Datos analíticos
117		2-fluoro-5-(4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) $\delta$ 7,54-7,56 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,06 (d, $J = 132$ Hz, 2H), 1,90 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,26 (s, 6H),  LCMS: 450,3 [M+H] <sup>+</sup>
118		2-fluoro-4-(4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ : (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 7,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,85 - 1,77 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,10 (s, 6H),  LCMS: 450,3 [M+H] <sup>+</sup>
119		2-fluoro-4-(4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo	$^1\text{H RMN}$ : (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,24-8,22 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,99 - 7,97 (dd, $J = 7,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,85 - 1,77 (m, 4 H), 1,45 (s, 6H), 1,10 (s, 6H),  LCMS: 451,3 [M+H] <sup>+</sup>
120		4-(1-(4-clorofenilo)-2-(3-metoxipiridina-4-ilo)-1H-imidazol-4-ilo)-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol	$^1\text{H RMN}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz): 8,31-8,27 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 18,4$ Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H) 4,95 (s, 1H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,11 (s, 6H) ,  MS: ESI-MS, m / z 442,19 (M + 1),

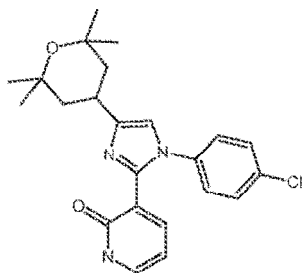
## Ejemplo 18

Compuesto 122: 3-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)piridina-2-(1H)-ona

[0138]

5

10



122

15

20

**[0139]** A una solución agitada de 3-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina, (320 mg) se añadió HBr acuoso (47%) 2 mL a 0-5 °C, y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se inactivó con una solución al 10% de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), se extrajo con 10 MEON en DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando una mezcla de MeOH y DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0,015 g (48,5%); LCMS 412,2 [M+H]<sup>+</sup>

25

**[0140]** Los compuestos de la Tabla 8, ejemplificados a continuación, se prepararon de acuerdo con los esquemas y ejemplos específicos descritos en este documento.

Tabla 8. Compuestos de Fórmula (I)

30

35

40

45

50

55

60

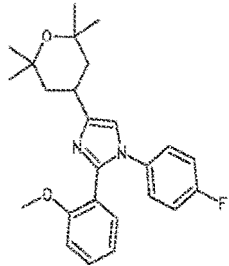
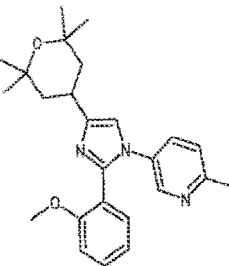
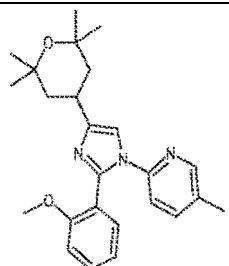
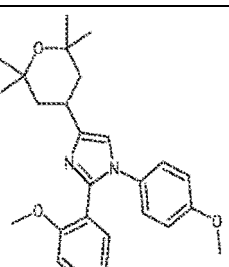
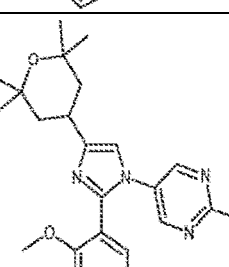
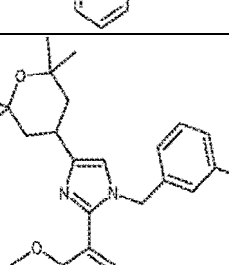
65

Nº de comp.	Estructura
1	
2	
3	

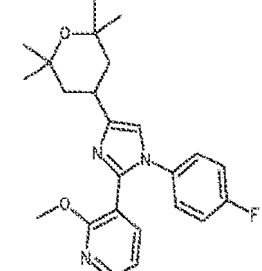
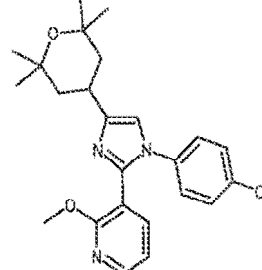
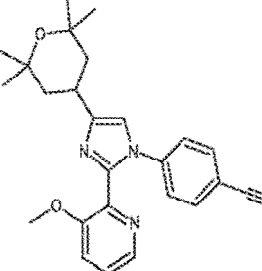
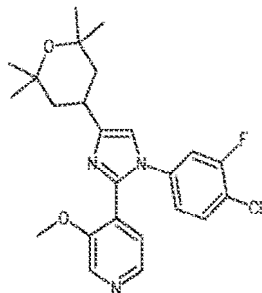
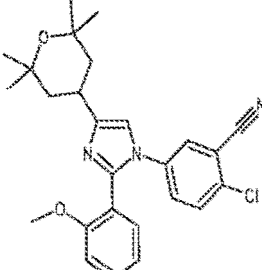
(continuación)



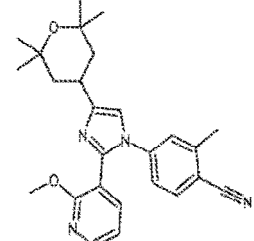
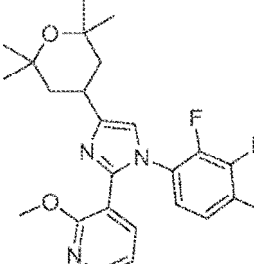
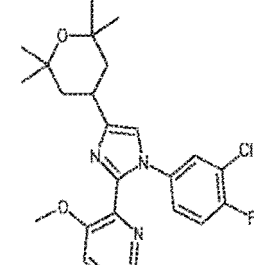
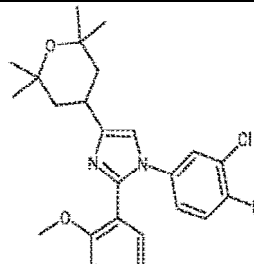
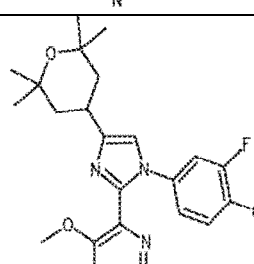
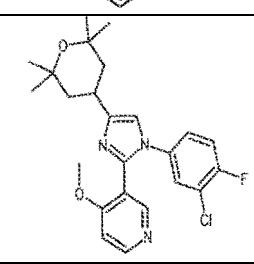
(continuación)

Nº de comp.	Estructura
4	
5	
6	
7	
8	
9	

(continuación)

N° de comp.	Estructura
10	
11	
12	
13	
14	

(continuación)

Nº de comp.	Estructura
15	
16	
17	
18	
19	
20	

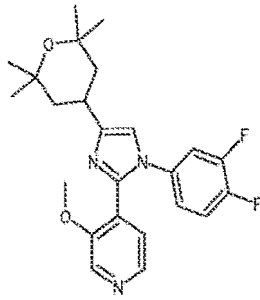
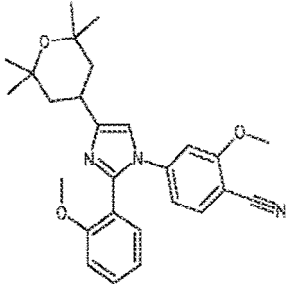
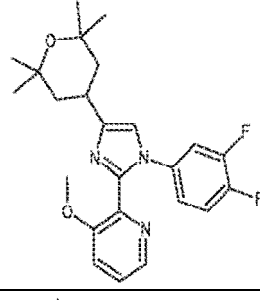
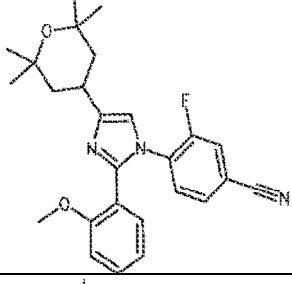
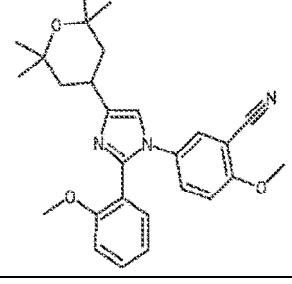
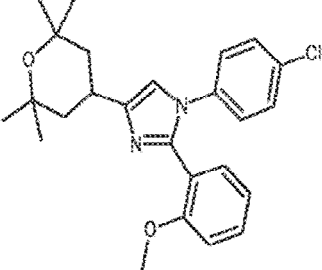
(continuación)

Nº de comp.	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	
26	

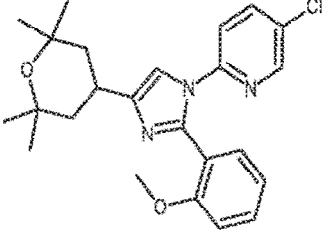
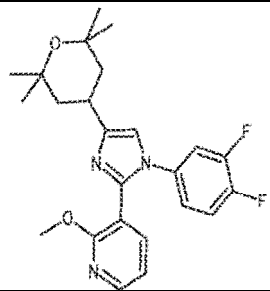
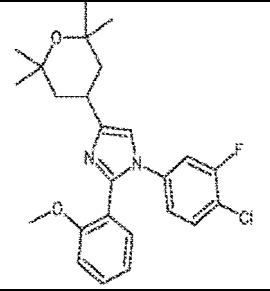
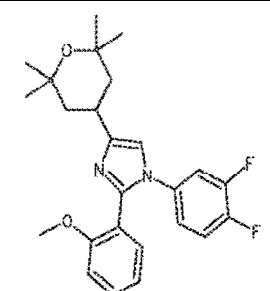
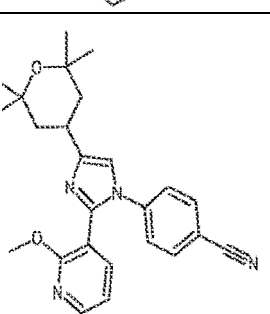
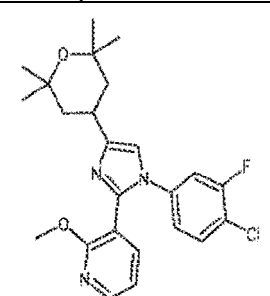
(continuación)

Nº de comp.	Estructura
27	
28	
29	
30	
31	
32	

(continuación)

Nº de comp.	Estructura
33	
34	
35	
36	
37	
38	

(continuación)

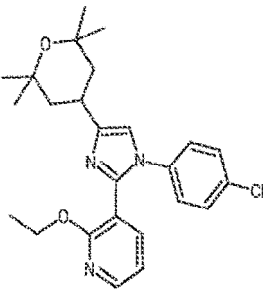
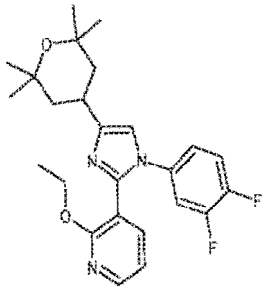
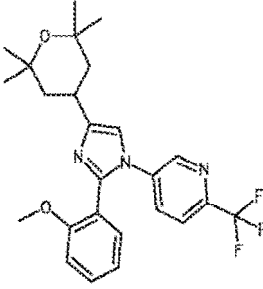
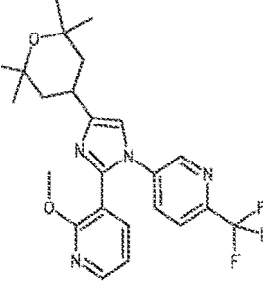
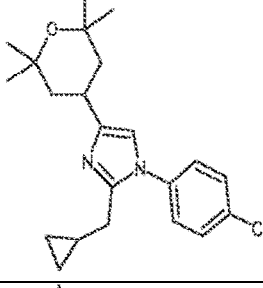
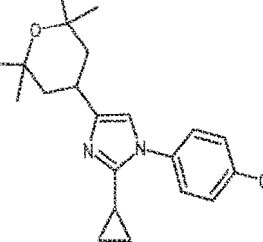
Nº de comp.	Estructura
39	
40	
41	
42	
43	
44	

(continuación)

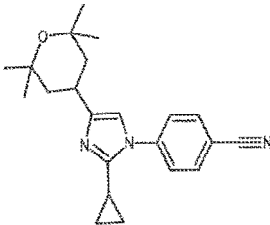
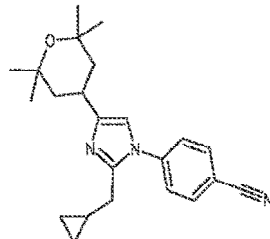
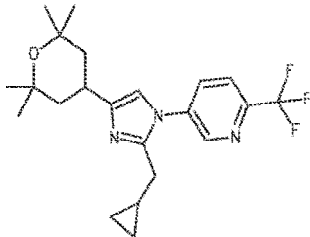
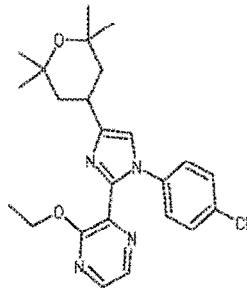
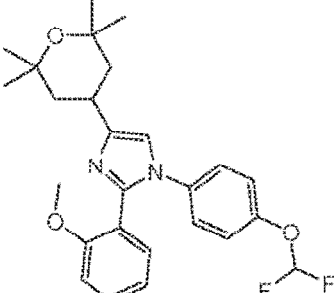
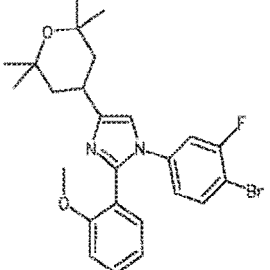
Nº de comp.	Estructura
45	
46	
47	
48	
49	
50	



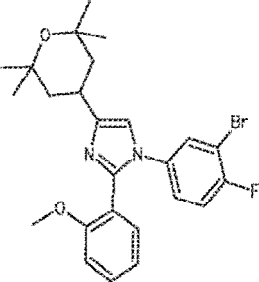
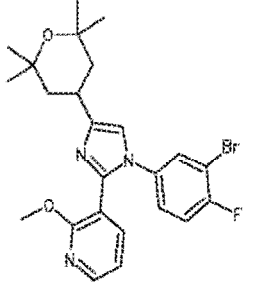
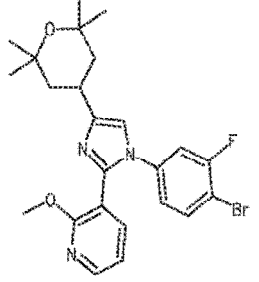
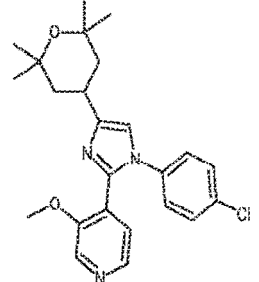
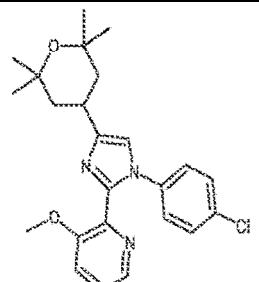
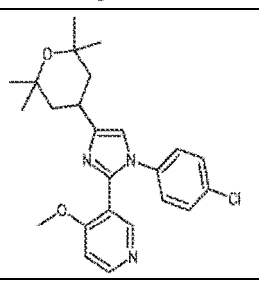
(continuación)

Nº de comp.	Estructura
51	
52	
53	
54	
55	
56	

(continuación)

Nº de comp.	Estructura
57	
58	
59	
60	
61	
62	

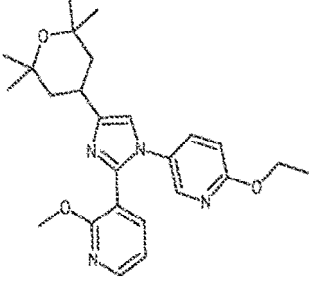
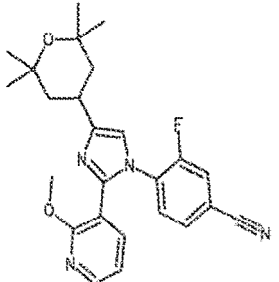
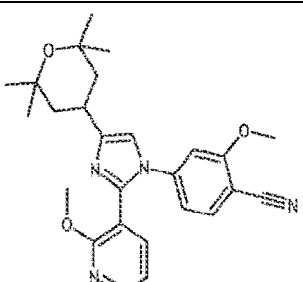
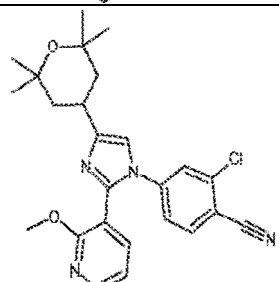
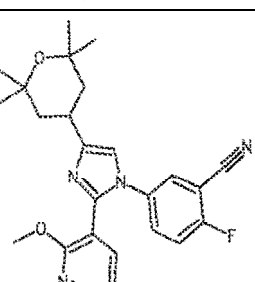
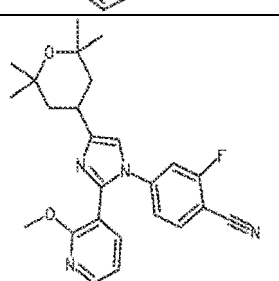
(continuación)

Nº de comp.	Estructura
63	
64	
65	
66	
67	
68	

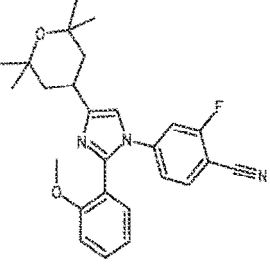
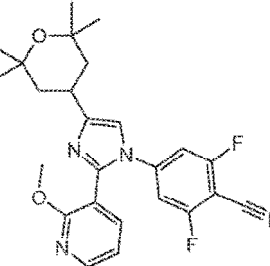
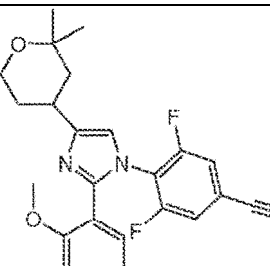
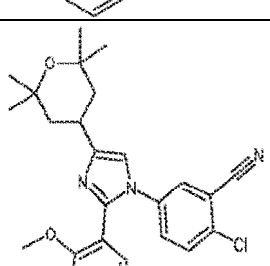
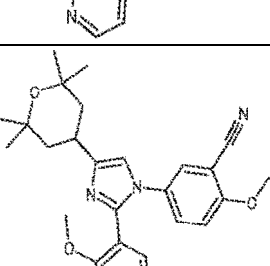
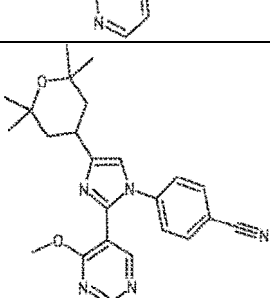
(continuación)

Nº de comp.	Estructura
69	
70	
71	
72	
73	
74	

(continuación)

Nº de comp.	Estructura
75	
76	
77	
78	
79	
80	

(continuación)

Nº de comp.	Estructura
81	
82	
83	
84	
85	
86	

(continuación)

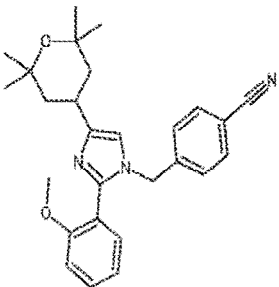
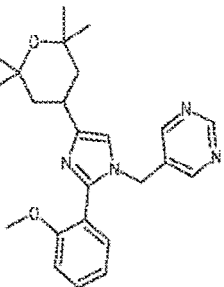
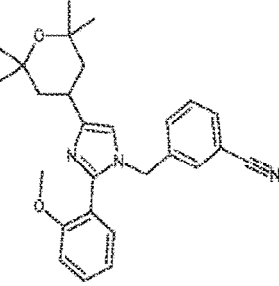
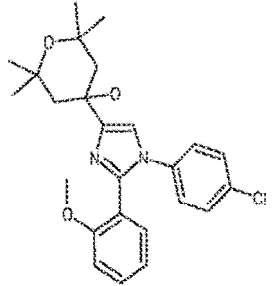
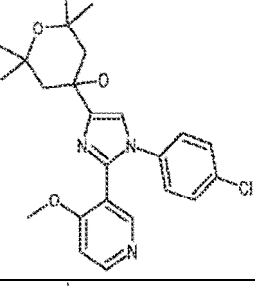
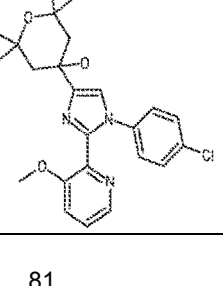
Nº de comp.	Estructura
87	
88	
89	
90	
91	
92	

(continuación)

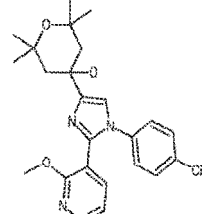
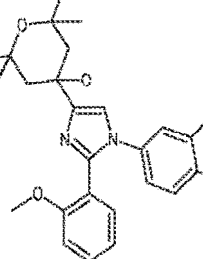
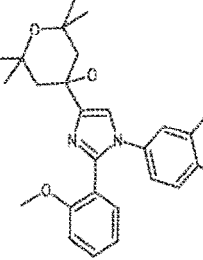
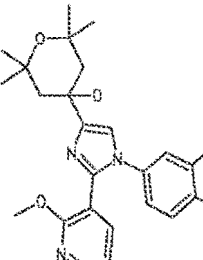
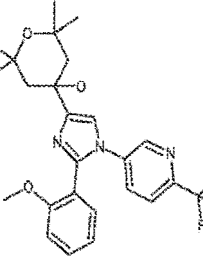
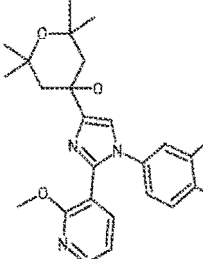
Nº de comp.	Estructura
93	
94	
95	
96	
97	
98	



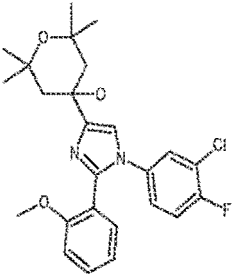
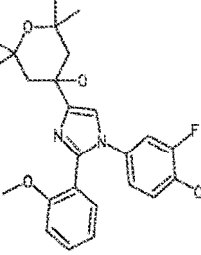
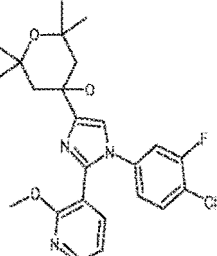
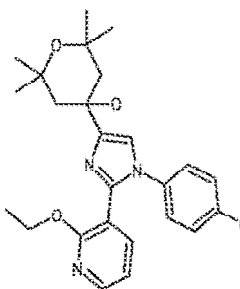
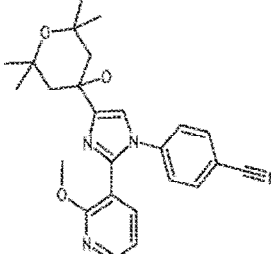
(continuación)

Nº de comp.	Estructura
99	
100	
101	
102	
103	
104	

(continuación)

Nº de comp.	Estructura
105	
106	
107	
108	
109	
110	

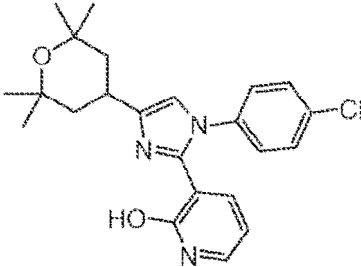
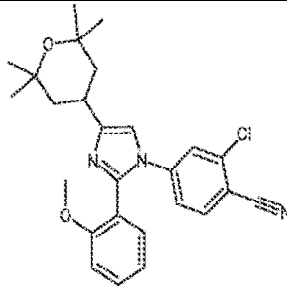
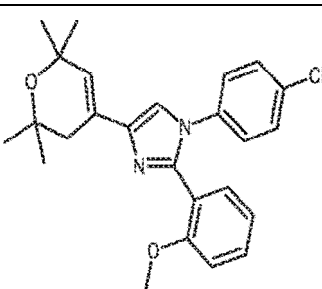
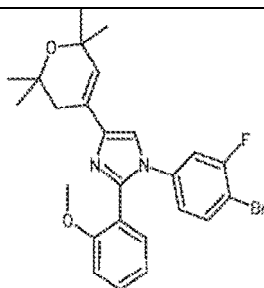
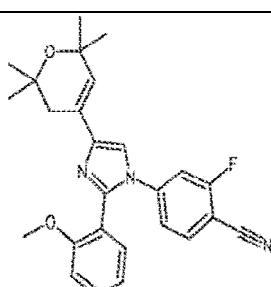
(continuación)

Nº de comp.	Estructura
111	
112	
113	
114	
115	

(continuación)

Nº de comp.	Estructura
116	
117	
118	
119	
120	
121	

(continuación)

Nº de comp.	Estructura
122	
123	
124	
125	
126	

Ejemplos biológicosEnsayos in vitro5 Ejemplo 1

Ensayo funcional: ensayo de flujo de calcio

**[0141]** Se utilizó un ensayo de flujo de Ca usando un sistema funcional de detección de drogas (FDSS, Hamamatsu) para identificar nuevos antagonistas del canal de Ca tipo N (Dai et al 2008, Beladredetti et al. 2009). Todos los reactivos de cultivo celular se adquirieron a partir de HyClone y otros reactivos eran de Fisher. Las células recombinantes HEK 293 que expresan el canal de Ca de tipo N humano (Millipore) se mantuvieron en DMEM F12 que contenía 10% de FBS y antibióticos de selección a 37 °C en 5% de CO<sub>2</sub>.

**[0142]** Cuando las células CaV2.2 tenían un 75% - 85% de confluencia en su matraz de cultivo, se retiraron del matraz, se contaron y se plaquearon a 13.000-15,000 células (50 µL) por pocillo en un ensayo de placas de pared negra de fondo claro de 384 pocillos. Las células se incubaron a 30°C en CO<sub>2</sub> al 5% durante la noche. El medio se eliminó y las células se cargaron con tinte Fluo8 (AAT Bioquest) a 37°C y 30 °C, 30 min cada una en la oscuridad. Las células se lavaron cuatro veces con tampón de lavado (16 mM Herep pH 7,2, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM glucosa, 140 mM cloruro de colina y 2 mM KCl) dejando 15 pL de tampón después del último lavado. Los compuestos de Fórmula (1), diluidos en serie, se añadieron a la placa de la célula. Las placas se incubaron en la oscuridad durante 15 min. Las células se despolarizaron con 100 mM KCl y se midió la afluencia de Ca. Los datos se representaron gráficamente como porcentaje de inhibición frente a la concentración del compuesto y se generaron valores Cl<sub>50</sub> o usando el análisis de regresión no lineal Graphpad Prism. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 9.

Ejemplo 2

Medida de respuesta electrofisiológica

**[0143]** La línea celular recombinante descrita anteriormente se usó en la medición de propiedades electrofisiológicas con QPatch (Sophion). Las células se mantuvieron en cultivo como se ha mencionado anteriormente. Antes del experimento, los matraces se movieron a 30 °C y se incubaron durante 48-72 horas. El día del análisis, las células se separaron y se cosecharon. El sedimento celular se resuspendió en SMF4HEK (HyClone)/25 mM HEPS a 2-5 millones/ml y se colocó en el QStirrer del QPatch durante 30-60 minutos antes del inicio del ensayo. El tampón intracelular contenía 97,9 mM CsCl, 27 mM CsF, 8,2 mM EGTA, 10 mM HEPES, 2 mM NaCl, 0,3 mM GTP, 3 mM Mg-ATP pH ~ 7,3 ajustado con CsOH y ~ 280mOsm. El tampón extracelular contenía 132 mM de NaCl, 5,4 mM KCl, 1,8 mM de CaCl<sub>2</sub>, 0,8 mM de MgSO<sub>2</sub>, 10 mM de HEPES, 10 mM de glucosa y pH 7,4 ajustado con NaOH/HCl y ~ 300mOsm. La placa de microtitulación/tampón de referencia contenía 140 mM TEA-Cl, 10 mM BaCl<sub>2</sub>, 0,8 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM HEPES pH ~ 7,4 ajustado con TEA-OH/HCl. y-300mOsm. Las células se transfirieron a una placa QPatch 48 y se formó una gigasal. La placa se perfundió con tampón intracelular y extracelular. Los compuestos diluidos en el tampón de referencia se aplicaron al sitio extracelular y se ensayaron siguiendo el protocolo de voltaje descrito por Finley et al (2010). En resumen, las células se despolarizaron del potencial de reposo de -80 mV a +20 mV y se registró la corriente. Los datos se trazaron como porcentaje de inhibición frente a la concentración del compuesto y los valores de Cl<sub>50</sub> se generaron usando el análisis de regresión no lineal Graphpad Prism. Los datos resultantes se ilustran en la Tabla 9. Los intervalos de concentración para cada compuesto se incluyen con su valor de parche Q.

**Tabla 9**

<b>Datos de ensayo FDSS y Qpatch</b>			
<b>Tipo N Cl<sub>50</sub> Datos (µM)</b>			
<b>Comp N°</b>	<b>FDSS</b>	<b>Qpatch Pulso=1</b>	<b>Qpatch Pulso=15</b>
1	0,041	0,365 (0,01- 1 µM)	>1 (0,01- 1 µM)
2	0,128	NE (10 µM)	6,2 (0,3-10 µM)
3	0,376	0,830 (0,01- 1 µM)	NE (0,01- 1 µM)
4	0,017	10 (0,3-10 µM)	1,06 (0,3-10 µM)
5	0,191	5,9 (0,3-10 µM)	10 (0,3-10 µM)
6	0,739	10 (0,3-10 µM)	10 (0,3-10 µM)
7	0,113	1,17 (0,3-10 µM)	0,68 (0,3-10 µM)
8	>10	0,508 (0,01- 1 µM)	> 1 (0,01- 1 µM)
9	0,793	46 % (0,01-1 1 µM)	37 % (0,01- 1 µM)
10	0,401	5,92 (0,3-10 µM)	1,47 (0,3-10 µM)
11	0,082	63 % (10 µM)	21 % (10 µM)
12	0,63	28% (10 µM)	NE (10 µM)
13	0,2	>1 (0,01- 1 µM)	NE (0,01- 1 µM)
14	2,7	0,266 (0,01- 1 µM)	>1 (0,01- 1 µM)
15	0,256	mal ajuste(0,01-0,3 µM)	mal ajuste(0,01-0,3 µM)
16	0,359	mal ajuste(0,01-0,3 µM)	mal ajuste(0,01-0,3µM)
17	0,591	4,4 (0,3-10 µM)	5,2 (0,3-10 µM)

ES 2 665 995 T3

(continuación)

<b>Datos de ensayo FDSS y Qpatch</b>			
<b>Tipo N Cl<sub>50</sub> Datos (μM)</b>			
<b>Comp N°</b>	<b>FDSS</b>	<b>Qpatch Pulso=1</b>	<b>Qpatch Pulso=15</b>
18	0,108	0,694 (0,01- 1 μM)	0,376 (0,01- 1 μM)
19	0,263	0,966 (0,01- 1 μM)	28 % (1 μM)
20	1,06	>1 (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
21	0,119	0,639 (0,01- 1 μM)	39 % (0,01- 1 μM)
22	0,075	0,590 (0,01- 1 μM)	0,847 (0,01- 1 μM)
23	0,31	21 % (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
24	7,15	29 % (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
25	0,818	>1 (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
26	5,76	>1 (0,01- 1 μM)	>1 (0,01- 1 μM)
27	6,4	poor fit(0,01-0,3 μM)	1,9(0,01-0,3 μM)
28	1,64	poor fit(0,01-0,3 μM)	poor fit(0,01-0,3 μM)
29	0,492	poor fit(0,01-0,3 μM)	poor fit(0,01-0,3 μM)
30	0,321	67% (10 μM)	35 % (10 μM)
31	0,769	1,58(0,01-0,3 μM)	poor fit(0,01-0,3 μM)
32	0,278	>1 (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
33	0,459	>1 (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
34	1,62	38 % (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
35	0,838	NA	NA
36	0,04	0,376 (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
37	0,424	NE (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
38	0,372	2,4 (0,3-10 μM)	0,769 (0,3-10 μM)
39	0,163	1,7 (0,3-10 μM)	1,9 (0,3-10 μM)
40	0,822	52 % (10 μM)	1,94 (0,3-10 μM)
41	0,131	71 % (10 μM)	0,602 (0,3-10 μM)
42	0,194	2,6 (0,3-10 μM)	1,08 (0,3-10 μM)
43	0,291	34 % (10 μM)	7,5 (0,3-10 μM)
44	0,142	2,9 (0,3-10 μM)	3,08 (0,3-10 μM)
45	0,149	2,2 (0,3-10 μM)	0,671 (0,3-10 μM)
46	0,255	10 (0,3-10 μM)	2,5 (0,3-10 μM)
47	1,54	>1 (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
48	5,41	0,222(0,01- 1 μM)	0,843 (0,01- 1 μM)
49	0,123	>1 (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
50	0,215	>1 (0,01- 1 μM)	0,971 (0,01- 1 μM)
51	0,029	0,179 (0,01- 1 μM)	0,701 (0,01- 1 μM)
52	0,115	0,721 (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
53	0,096	6,5 (0,3-10 μM)	2,01 (0,3-10 μM)
54	1,96	0,302 (0,01- 1 μM) Mal ajuste(0,01-1 μM)	0,237 (0,01- 1 μM) Mal ajuste(0,01-1 μM)
55	0,384	48 % (0,01- 1 μM)	0,780 (0,01- 1 μM)
56	1,67	NE (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
57	10	NE (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
58	4,81	NE (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
59	4,4	Mal ajuste(0,01-0,3 μM)	Mal ajuste(0,01-0,3 μM)
60	0,321	0,247(0,01-0,3 μM)	Mal ajuste(0,01-0,3 μM)
61	0,037	0,751(0,01-0,3 μM)	1,05 (0,01-0,3 μM)
62	0,177	81 % (10 μM)	0,413 (0,3-10 μM)

ES 2 665 995 T3

(continuación)

<b>Datos de ensayo FDSS y Qpatch</b>			
<b>Tipo N Cl<sub>50</sub> Datos (µM)</b>			
<b>Comp N°</b>	<b>FDSS</b>	<b>Qpatch Pulso=1</b>	<b>Qpatch Pulso=15</b>
63	0,213	53 % (10 µM)	3,5 (0,3-10 µM)
64	0,36	4,06 (0,3-10 µM)	1,72 (0,3-10 µM)
65	0,225	58 % (10 µM)	8,6 (0,3-10 µM)
66	0,049	10 (0,3-10 µM)	1,3 (0,3-10 µM)
67	0,166	NE (10 µM)	NE (10 µM)
68	0,109	10 (0,3-10 µM)	4,6 (0,3-10 µM)
69	1,43	53 % (10 µM)	29 % (10 µM)
70	0,871	41 % (10 µM)	NE (10 µM)
71	0,422	5,83 (0,01- 1 µM)	Mal ajuste(0,01- 1 µM)
72	2,4	Mal ajuste(0,01- 1 µM)	Mal ajuste(0,01- 1 µM)
73	8,16	Mal ajuste(0,01- 1 µM)	Mal ajuste(0,01- 1 µM)
74	0,488	36 % (10 µM)	44 % (10 µM)
75	2,060	9,8 (0,3-10 µM)	4,2 (0,3-10 µM)
76	0,151	>1 (0,01- 1 µM)	NE (0,01- 1 µM)
77	10	>1 (0,01- 1 µM)	NE (0,01- 1 µM)
78	0,234	58 % (0,01- 1 µM)	NE (0,01- 1 µM)
79	1,33	29 % (10 µM)	3,6(0,3-10 µM)
80	0,333	NE (10 µM)	28 % (10 µM)
81	0,201	6,7 (0,3-10 µM)	2,8 (0,3-10 µM)
82	3,26	Mal ajuste(0,01-0,3 µM)	Mal ajuste(0,01-0,3 µM)
83	0,049	Mal ajuste(0,01-0,3 µM)	Mal ajuste(0,01-0,3 µM)
84	0,362	39 % (0,01- 1 µM)	NE (0,01- 1 µM)
85	6,48	45 % (0,01- 1 µM)	NE (0,01- 1 µM)
86	1,3	28 % (0,01-1 1 µM)	NE (0,01- 1 µM)
87	6,2	Mal ajuste(0,01-0,3 µM)	Mal ajuste(0,01-0,3 µM)
88	2,17	0,349 (0,01-0,3 µM)	Mal ajuste(0,01-0,3 µM)
89	0,205	0,517 (0,01-0,3 µM)	Mal ajuste(0,01-0,3 µM)
90	0,12	Mal ajuste(0,01-0,3 µM)	Mal ajuste(0,01-0,3 µM)
91	1,43	58 % (10 µM)	62% (10 µM)
92	0,041	0,253 (0,01- 1 µM)	0,269 (0,01- 1 µM)
93	0,15	6,5 (0,3-10 µM)	1,8 (0,3-10 µM)
94	0,551	NE (0,01- 1 µM)	NE (0,01- 1 µM)
95	10	NE (0,01- 1 µM)	NE (0,01- 1 µM)
96	0,768	10(0,3-10 µM)	5,4 (0,3-10 µM)
97	0,515	NE (10 µM)	3,08 (0,3-10 µM)
98	0,692	9,02 (0,3-10 µM)	3,6 (0,3-10 µM)
99	10,9	NE (0,01- 1 µM)	NE (0,01- 1 µM)
100	10	10 (0,3-10 µM)	10 (0,3-10 µM)
101	3,58	>1 (0,01- 1 µM)	NE (0,01- 1 µM)
102	0,037	48 % (10 µM)	1,74 (0,3-10 µM)
103	0,367	4,3 (0,3-10 µM)	31 % (10 µM)
104	0,464	NE (10 µM)	NE (10 µM)
105	0,3	8,3 (0,3-10 µM) 0,964(0,01- 1 µM)	3,82 (0,3-10 µM) NE (0,01- 1 µM)
106	0,148	71 % (10 µM)	5,03 (0,3-10 µM)
107	0,43	3,53(0,3-10 µM)	2,42 (0,3-10 µM)
108	0,394	5,8 (0,3-10 µM)	7,4 (0,3-10 µM)
109	0,322	4,5 (0,3-10 µM)	7,9 (0,3-10 µM)



(continuación)

<b>Datos de ensayo FDSS y Qpatch</b>			
	<b>Tipo N CI<sub>50</sub> Datos (μM)</b>		
<b>Comp N°</b>	<b>FDSS</b>	<b>Qpatch Pulso=1</b>	<b>Qpatch Pulso=15</b>
110	0,385	44 % (10 μM)	30% (10 μM)
111	0,257	62 % (10 μM)	2,5 (0,3-10 μM)
112	0,041	2,5 (0,3-10 μM)	3 (0,3-10 μM)
113	0,083	4,4 (0,3-10 μM)	7,8 (0,3-10 μM)
114	0,607	0,668 (0,01- 1 μM)	>1 (0,01- 1 μM)
115	0,731	NE (10 μM)	NE (10 μM)
116	1,37	>1 (0,01- 1 μM)	>1 (0,01- 1 μM)
117	1,44	40 % (10 μM)	25 % (10 μM)
118	0,15	8,1 (0,3-10 μM)	10 (0,3-10 μM)
119	1,29	28% (10 μM)	NE(10 μM)
120	0,108	1,6 (0,3-10 μM)	9,1 (0,3-10 μM)
121	0,233	6,6 (0,3-10 μM)	3,3 (0,3-10 μM)
122	3,010	NE (0,01- 1 μM)	NE (0,01- 1 μM)
123	0,129	0,468 (0,01- 1 μM)	>1 (0,01- 1 μM)
124	0,103	2,5 (0,3-10 μM)	1,6 (0,3-10 μM)
125	0,313	2,1 (0,3-10 μM)	2,3 (0,3-10 μM)
126	0,234	29 % (10 μM)	1,9 (0,3-10 μM)

Ensayos in vivoEjemplo 3

Alodinia mecánica inducida por adyuvante de Freud completo (CFA)

**[0144]** Los animales llegaron y se aclimataron durante 1-2 semanas en una habitación con temperatura controlada con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h y se les permitió el libre acceso al agua de laboratorio y al agua estándar.

**[0145]** Se inyectó CFA (Sigma) intraplantar (75 μg/150 μL) a partir de una concentración de 1:1 (1 mg/mL diluido de CFA en 1 mL de PBS). La alodinia mecánica inducida por CFA se cuantificó mediante una prueba de Von Frey el día 2 (48 h después de la inyección de CFA) y los animales se aleatorizaron en base a la respuesta iPWT (Dixon 1980). Los animales que exhiben una PWT de <5,0 g se seleccionaron para la prueba. A los animales se les administró un compuesto de Fórmula (I) a través de una ruta apropiada en base a sus propiedades farmacocinéticas. Las respuestas se midieron con un filamento Von-Frey. El máximo efecto posible (% MPE) se determinó como 100% si la sensibilidad en la pata ipsilateral se acercaba a la de la pata contralateral. Los valores de los animales tratados con vehículo se consideraron 0%. El efecto compuesto se determinó en base a estos valores. Los datos resultantes se ilustran en la Tabla 10, a continuación.

Ejemplo 4

Modelo de ligadura del nervio ciático del dolor neuropático

**[0146]** Los nervios espinales izquierdos L5 y L6 se aíslan adyacente a la columna vertebral y se ligaron con sutura de seda 5-0 distal al ganglio de la raíz dorsal, según lo descrito por Kim y Chung (1992). La incisión se cerró con la ayuda del adhesivo para tejidos tópicos GLUture. A los 14 días después de la cirugía (un día antes de la administración del compuesto de prueba), la alodinia mecánica se cuantificó usando ocho filamentos de von Frey, calibrados en el rango de 0,4-15,1 g (Nielsen et al 2005). Las ratas se colocaron en recipientes de plástico individuales en la parte superior de una malla de alambre suspendida y se aclimataron a las cámaras de prueba durante al menos 15 minutos. Los filamentos se aplicaron perpendicularmente a la superficie de la pata de la planta media, con suficiente fuerza para causar un leve pandeo, y se mantuvieron en su lugar durante 6-8 segundos hasta que se observó una respuesta como una extracción aguda de la pata, respingar, lamer y/o morder inmediatamente después de la eliminación del filamento (Nielsen et al 2005). Las ratas que mostraron una sensibilidad mecánica aumentada (corte de la prueba de retirada ipsilateral de la pata de <4,0 g) se seleccionaron y aleatorizaron. Se administraron los compuestos de prueba de Fórmula (I) y se midieron una respuesta en Tmax. Se determinó que el

efecto máximo posible (% MPE) era del 100% si la sensibilidad en la pata ipsilateral se acercaba a la de la pata contralateral. Los valores de los animales tratados con vehículo se consideraron 0%. El efecto compuesto se determinó en base a estos valores. Los datos resultantes se ilustran en la Tabla 10, a continuación.

## 5 Referencias

### [0147]

- 10 Dai, G, Haedo RJ, Warren VA, Ratliff KS, Bugianesi RM, Rush A, et al: un alto rendimiento para evaluar la dependencia del estado y la selectividad de subtipo de inhibidores de canales de calcio CaV2. *Assay Drug Dev Technol*, 2008, b, 195-212.
- Beladredetti F, Tringham E, Eduljee C, Jiang X, Dong H, Hendricson A, et al. "A fluorescence-based high throughput screening assay for the identification of T-type calcium channel blockers". *Assay and Drug Development Technologies*, 2009, 7, 266-280.
- 15 Dixon, WJ, "Efficient analysis of experimental observations". *Ana. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1980, 20, 441 - 462.
- Finley FA, Lubin ML, Neepor MP, Beck E, Liu Y, CM Flores, Qin N. "An integrated multiassay approach to the discovery of small-molecule N-type voltage-gated calcium channel antagonists". *Assay and Drug Development Technologies*, 2010; 8 (6), 685-694.
- 20 Kim, SH y Chung, JM., "An Experimental Model For Peripheral Neuropathy Produced By Segmental Spinal Nerve Ligation In The Rat". *Pain*, 1992, 50, 355-363.
- Nielsen CK, Lewis RJ, Alewood D, Drinkwater R, Palant E, Patterson M, Yaksh TL, McCumber D y Smith MT. "Anti-allodynic efficacy of the c-conopeptide, Xen2174, in rats with neuropathic pain". *Pain*, 2005, 1-13.

**Tabla 10**

25

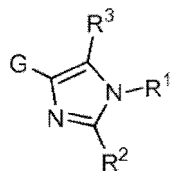
<i>Datos in vivo CFA y SNL</i>						
<b>Dosis (mg/kg)</b>	<b>CFA (% inversión)</b>		<b>SNL(%MPE)</b>			
	<b>Cpd 1</b>	<b>Cud 11</b>	<b>Cpd 1</b>	<b>Cpd 11</b>	<b>Cpd 10</b>	<b>Cpd 38</b>
<b>3</b>	NA	20,97±7,88	NA	28,29± 10,84	12,17±11,24	NA
<b>10</b>	NA	41,12±5,14	NA	49,01±9,93	40,53±13,64	NA
<b>12.5</b>	19,73±8,25	NA	22,21±7,61	NA	NA	NA
<b>25</b>	37,62±7,17	NA	40,9±20,29	NA	NA	NA
35 <b>30</b>	NA	55,8±11,32	NA	70,69±10,3	54,59±13,37	NA
<b>50</b>	58,8±10,22	NA	64,07±12,31	NA	NA	87,01± 9,25
<b>60</b>	NA	76,4±3,78	NA	96,18±3,22	NA	NA
<b>100</b>	75,26±8,96	NA	75±13,01	NA	85,45±8,44	NA

40

- 45 **[0148]** Mientras que la especificación anterior describe los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de la siguientes reclamaciones y sus equivalentes.

**Reivindicaciones**

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Formula (I)

en donde

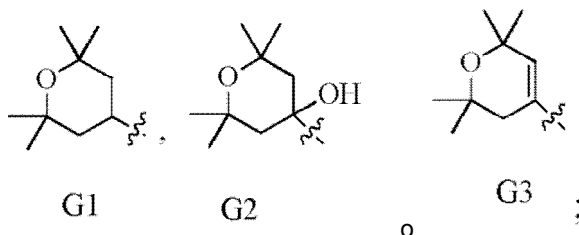
R<sup>1</sup> es

- i) fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, difluorometoxi y C<sub>1-4</sub>alcoxi; siempre que cuando el fenilo del grupo (i) esté sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente esté en la posición 4;
- ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo o C<sub>1-4</sub>alcoxi;
- iii) pirimidina-5-ilmetilo;
- iv) fenilmetilo, donde la porción de fenilo de fenilmetilo está opcionalmente independientemente sustituida con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilmetilo del grupo (iv) esté sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente esté en la posición 4;
- v) fenilsulfonilo, en donde la porción de fenilo de fenilsulfonilo está opcionalmente independientemente sustituida con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilsulfonilo del grupo (v) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;
- vi) C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilo;
- vii) C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo; o
- viii) trifluorometilsulfonilo;

R<sup>2</sup> es

- i) fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alcoxi y trifluorometoxi;
- ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, triazolilo y pirazinilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente que es C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, trifluorometilo o hidroxilo;
- iii) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; o
- iv) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo-(C<sub>1-2</sub>)alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro o metilo; G es G1, G2 o G3,



y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> es

i) fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, difluorometoxi y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilo del grupo (i) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

5 ii) un heteroarilo que es piridinilo; en el que dicho piridinilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi;

iii) fenilmetilo, donde la porción de fenilo de fenilmetilo está opcionalmente independientemente sustituida con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilmetilo del grupo (iii) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

10 iv) fenilsulfonilo, en el que la porción de fenilo de fenilsulfonilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilsulfonilo del grupo (iv) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;

15 v) C<sub>1-4</sub> alquilsulfonilo; o  
vi) trifluorometilsulfonilo.

**3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R<sup>1</sup> es**

20 i) fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, metilo, difluorometoxi y C<sub>1-2</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilo del grupo (i) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4; o

ii) un heteroarilo que es piridinilo; en el que dicho piridinilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo o C<sub>1-4</sub>alcoxi,

25 preferiblemente en donde R<sup>1</sup> es fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi y metilo; con la condición de que cuando el fenilo está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4.

**4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>2</sup> es**

30 i) fenilo sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub> y trifluorometilo;

ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente que es C<sub>1-4</sub>alcoxi o trifluorometoxi;

35 iii) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; o  
iv) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo-(C<sub>1-2</sub>)alquilo,

preferiblemente en donde R<sup>2</sup> es

40 i) fenilo sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi;

ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi; o

iii) cicloalquil C<sub>3-7</sub>-(C<sub>1-2</sub>)alquilo,

más preferiblemente en donde R<sup>2</sup> es

45 i) fenilo sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi; o

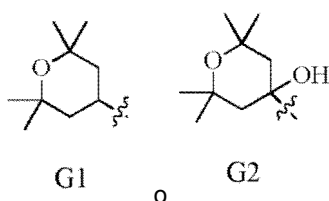
ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-4</sub>,

50 más aún preferiblemente en donde R<sup>2</sup> es

i) fenilo sustituido con metoxi; o

55 ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-2</sub>alcoxi.

**5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno, o en el que G es G1 o G2;**



## 6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que

R<sup>1</sup> es

- 5 i) fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, difluorometoxi y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilo del grupo (i) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;
- 10 ii) un heteroarilo que es piridinilo; en el que dicho piridinilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo o C<sub>1-4</sub>alcoxi;
- 15 iii) fenilmetilo, donde la porción de fenilo de fenilmetilo está opcionalmente independientemente sustituida con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilmetilo del grupo (iii) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;
- 20 iv) fenilsulfonilo, en el que la porción de fenilo de fenilsulfonilo está opcionalmente independientemente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo, C<sub>1-4</sub>alquilo o C<sub>1-4</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilsulfonilo del grupo (iv) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;
- v) C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilo; o
- vi) trifluorometilsulfonilo;

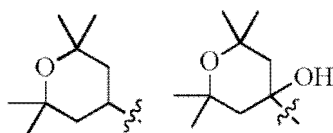
R<sup>2</sup> es

- 25 i) fenilo sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alcoxi y trifluorometoxi;
- ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente que es C<sub>1-4</sub>alcoxi o trifluorometoxi;
- 30 iii) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; o
- iv) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo-(C<sub>1-2</sub>)alquilo;

R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro o metilo;

G es G1 o G2;

35



40

G1 y G2 ;

y enantiómeros, diastereómeros y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

## 45 7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que

R<sup>1</sup> es

- 50 i) fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, ciano, trifluorometilo, metilo, difluorometoxi y C<sub>1-2</sub>alcoxi; con la condición de que cuando el fenilo del grupo (i) está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4; o
- 55 ii) un heteroarilo que es piridinilo; en el que dicho piridinilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son cloro, fluoro, bromo, ciano, trifluorometilo o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

R<sup>2</sup> es

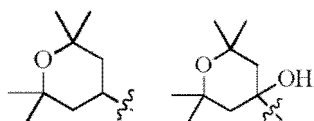
- 60 i) fenilo sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi;
- ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi; o
- 65 iii) C<sub>3-7</sub>cicloalquilo-(C<sub>1-2</sub>)alquilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

G es G1 o G2;

65

5



G1 o G2 ;

10

y enantiómeros, diastereómeros y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. El compuesto de la reivindicación 7 en donde

15

R<sup>1</sup> es fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi y metilo; con la condición de que cuando el fenilo está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;  
R<sup>2</sup> es

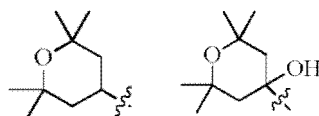
20

- i) fenilo sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi; o
- ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-4</sub>alcoxi;

25

R<sup>3</sup> es hidrógeno;  
G es G1 o G2;

30



G1 o G2 ;

35

y enantiómeros, diastereómeros y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. El compuesto de la reivindicación 8 en donde

40

R<sup>1</sup> es fenilo sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi y metilo; con la condición de que cuando el fenilo está sustituido con un único sustituyente, ese sustituyente está en la posición 4;  
R<sup>2</sup> es

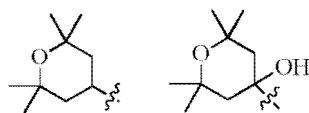
45

- i) fenilo sustituido con metoxi; o
- ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo; donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C<sub>1-2</sub>alcoxi;

50

R<sup>3</sup> es hidrógeno;  
G es G1 o G2;

55



G1 o G2 ;

60

y enantiómeros, diastereómeros y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

65

- Cpd 1**, 4-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;
- Cpd 2**, 4-[1-(4-Fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metoxipiridina ;
- Cpd 3**, 2-etoxi-5-[2-(3-metoxipiridina-4-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]piridina;

- Cpd 4**, 1-(4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 5**, 5-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-metilpiridina ;  
**Cpd 6**, 2-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-5-metilpiridina ;  
**Cpd 7**, 2-(2-metoxifenilo)-1-(4-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 8**, 5-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-metilpirimidina ;  
**Cpd 9**, 3-(1-(3-clorobencilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina;  
**Cpd 10**, 3-[1-(4-Fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina ;  
**Cpd 11**, 3-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina ;  
**Cpd 12**, 4-[2-(3-Metoxipiridina-2-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 13**, 4-[1-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metiloxiriridina;  
**Cpd 14**, 2-cloro-5-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 15**, 4-[2-(2-Metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-metilbenzonitrilo;  
**Cpd 16**, 2-metoxi-3-(4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1-(2,3,4-trifluorofenilo)-1H-imidazol-2-ilo)piridina;  
**Cpd 17**, 2-[1-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metiloxiriridina;  
**Cpd 18**, 4-[1-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metiloxiriridina;  
**Cpd 19**, 2-[1-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metiloxiriridina;  
**Cpd 20**, 3-[1-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-4-metiloxiriridina;  
**Cpd 21**, 4-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-metilbenzonitrilo ;  
**Cpd 22**, 5-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-metilbenzonitrilo ;  
**Cpd 23**, 3-[1-(3-Fluoro-4-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;  
**Cpd 24**, 3-[1-(4-Fluoro-3-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;  
**Cpd 25**, 5-[2-(2-Metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-metilbenzonitrilo;  
**Cpd 26**, 3-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-4-metil-4H-1,2,4-triazol;  
**Cpd 27**, 3-[1-(2-clorobencilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;  
**Cpd 28**, 3-[1-(4-clorobencilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;  
**Cpd 29**, 4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-(trifluorometilo)benzonitrilo;  
**Cpd 30**, 3-[1-(2,4-Difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;  
**Cpd 31**, 3-(1-(2,3-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina;  
**Cpd 32**, 3-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 33**, 4-[1-(3,4-Difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metoxipiridina;  
**Cpd 34**, 2-Metoxi-4-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 35**, 2-[1-(3,4-Difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metoxipiridina;  
**Cpd 36**, 3-Fluoro-4-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 37**, 2-Metoxi-5-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 38**, 1-(4-Clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 39**, 5-cloro-2-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]piridina;  
**Cpd 40**, 3-[1-(3,4-Difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;  
**Cpd 41**, 1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 42**, 1-(3,4-difluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 43**, 4-[2-(2-Metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 44**, 3-[1-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;  
**Cpd 45**, 1-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 46**, 3-[1-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;  
**Cpd 47**, 2-[1-(4-Fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metoxipiridina;  
**Cpd 48**, 3-[2-(2-Metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 49**, 5-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-4-metoxipirimidina;  
**Cpd 50**, 2-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-3-metoxipiridina;  
**Cpd 51**, 3-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;

- Cpd 52**, 3-[1-(3,4-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-etoxi-piridina;  
**Cpd 53**, 5-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-(trifluorometilo)piridina;  
**Cpd 54**, 2-Metoxi-3-[4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1-[6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo]-1H-imidazol-2-ilo]piridina;  
**Cpd 55**, 1-(4-Clorofenilo)-2-(ciclopropilmetilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 56**, 1-(4-Clorofenilo)-2-ciclopropil-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 57**, 4-[2-Ciclopropil-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 58**, 4-[2-(ciclopropilmetilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 59**, 5-[2-(ciclopropilmetilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-(trifluorometilo)piridina;  
**Cpd 60**, 2-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]1-3-etoxipirizina;  
**Cpd 61**, 1-(4-(difluorometoxi)fenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 62**, 1-(4-Bromo-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 63**, 1-(3-Bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 64**, 3-[1-(3-Bromo-4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metiloxiriridina;  
**Cpd 65**, 3-[1-(4-Bromo-3-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metiloxiriridina;  
**Cpd 66**, 4-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina;  
**Cpd 67**, 2-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina;  
**Cpd 68**, 3-(1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metoxipiridina;  
**Cpd 69**, 3-(1-(4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-4-metoxipiridina;  
**Cpd 70**, 2-(1-(4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-3-metoxipiridina;  
**Cpd 71**, 3-(1-(2,5-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina;  
**Cpd 72**, 3-(1-(3,5-difluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo)-2-metoxipiridina;  
**Cpd 73**, 3-fluoro-5-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo;  
**Cpd 74**, 2-Fluoro-5-[2-(2-metoxi-fenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ilo)-imidazol-1-ilo]-benzonitrilo;  
**Cpd 75**, 3-[1-(6-Etoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina;  
**Cpd 76**, 3-Fluoro-4-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 77**, 2-Metoxi-4-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 78**, 2-cloro-4-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 79**, 2-Fluoro-5-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 80**, 2-Fluoro-4-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 81**, 2-Fluoro-4-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 82**, 2,6-difluoro-4-(2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo;  
**Cpd 83**, 3,5-difluoro-4-(2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo;  
**Cpd 84**, 2-cloro-5-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 85**, 2-Metoxi-5-[2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 86**, 4-[2-(4-Metoxipirimidina-5-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 87**, 4-[2-(3-Metoxipirazina-2-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 88**, 2-fluoro-4-(2-(3-metoxipirazina-2-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)benzonitrilo;  
**Cpd 89**, 4-(2-(2-etoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo)-2-fluorobenzonitrilo;  
**Cpd 90**, 1-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-metilo-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 91**, 4-[5-Cloro-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 92**, 3-[5-Cloro-1-(4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metiloxiriridina;  
**Cpd 93**, 3-[5-Cloro-1-(4-clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metiloxiriridina;



- Cpd 94**, 2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1-[(trifluorometilo)sulfonilo]-1H-imidazol;  
**Cpd 95**, 1-(ciclopropilsulfonilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 96**, 2-(2-metoxifenilo)-1-[(2-metilpropilo)sulfonilo]-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 97**, 1-[(4-Clorofenilo)sulfonilo]-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 98**, 1-[(4-fluorofenilo)sulfonilo]-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 99**, 4-[[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]metilo]benzononcilo;  
**Cpd 100**, 5-[[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]metilo]pirimidina;  
**Cpd 101**, 3-[[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]metilo]benzononilo;  
**Cpd 102**, 4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;  
**Cpd 103**, 4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(4-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;  
**Cpd 104**, 4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(3-metoxipiridina-2-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;  
**Cpd 105**, 4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ol;  
**Cpd 106**, 4-[1-(3-Bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ol;  
**Cpd 107**, 4-[1-(3,4-Difluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;  
**Cpd 108**, 4-[1-(3,4-Difluorofenilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ol;  
**Cpd 109**, 4-[2-(2-Metoxifenilo)-1-[6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo]-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;  
**Cpd 110**, 4-[1-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;  
**Cpd 111**, 4-[1-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ol;  
**Cpd 112**, 4-[1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ol;  
**Cpd 113**, 4-[1-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;  
**Cpd 114**, 4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(2-etoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-pirano-4-ol;  
**Cpd 115**, 4-[4-(4-Hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 116**, 2-Fluoro-5-[4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 117**, 2-fluoro-5-[4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 118**, 2-Fluoro-4-[4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 119**, 2-Fluoro-4-[4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-2-(2-metoxipiridina-3-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 120**, 4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(3-metoxipiridina-4-ilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ol;  
**Cpd 121**, 4-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]-2-(trifluorometilo)benzonitrilo;  
**Cpd 122**, 3-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]piridina-2-ol;  
**Cpd 123**, 2-Cloro-4-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 124**, 1-(4-Clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilo-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 125**, 1-(4-Bromo-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilo-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol;  
**Cpd 126**, 2-Fluoro-4-[2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametilo-3,6-dihidro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo;

y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o 10 y al menos uno de un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y un diluyente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en el que la composición es una forma de dosificación oral sólida, un jarabe, un elixir o una suspensión.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 o 10 para uso en el tratamiento del dolor inflamatorio en un sujeto que lo necesita.

- 5 13. El compuesto para uso de la reivindicación 12 en el que el dolor inflamatorio se debe a enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, dolor visceral, migraña, dolor postoperatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor de espalda baja, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, dolor en el pecho, quemaduras solares, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica/hiperactiva, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, contacto dermatitis/hipersensibilidad, picazón, eccema, faringitis, micosis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor de posmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor, dolor debido a trauma físico, dolor de cabeza, cefalea sinusal, cefalea tensional o aracnoiditis.
- 10 14. Un compuesto de la reivindicación 1 o 10 para uso en el tratamiento del dolor neuropático.
- 15 15. El compuesto para uso de la reivindicación 14 donde el dolor neuropático es dolor por cáncer, trastornos neurológicos, cirugía de columna y nervio periférico, tumor cerebral, lesión cerebral traumática (TBI), dolor inducido por quimioterapia, cronificación del dolor, dolor radicular, dolor por VIH, trauma medular, síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas con lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor del muñón, dolor del miembro fantasma, fracturas óseas, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome de dolor regional complejo I y II (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca ardiente, neuritis óptica, neuritis postfebril, neuritis neuromuscular, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia postherpética, causalgia, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia del trigémino, vulvodinia o neuralgia vidiana.
- 20 16. El compuesto de la reivindicación 1, un compuesto para su uso según la reivindicación 12 o un compuesto para uso según la reivindicación 14, en el que el compuesto es 1-(4-Clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 17. El compuesto de la reivindicación 1, un compuesto para uso según la reivindicación 12 o un compuesto para uso según la reivindicación 14, en el que el compuesto es 3-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-etoxipiridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30 18. El compuesto de la reivindicación 1, un compuesto para su uso según la reivindicación 12 o un compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 14, en donde el compuesto es 3-[1-(4-Clorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 35 19. El compuesto de la reivindicación 1, un compuesto para uso según la reivindicación 12 o un compuesto para uso según la reivindicación 14, en el que el compuesto es 4-[1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 20. El compuesto de la reivindicación 1, un compuesto para uso según la reivindicación 12 o un compuesto para uso según la reivindicación 14, en el que el compuesto es 4-[1-(4-Clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-1H-imidazol-4-ilo]-2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 21. El compuesto de la reivindicación 1, un compuesto para su uso según la reivindicación 12 o un compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que el compuesto es 4-[2-(2-Metoxifenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo]benzonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 22. El compuesto de la reivindicación 1, un compuesto para su uso según la reivindicación 12 o un compuesto para uso según la reivindicación 14, en el que el compuesto es 3-[5-Cloro-1-(4-fluorofenilo)-4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)-1H-imidazol-2-ilo]-2-metoxipiridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 55