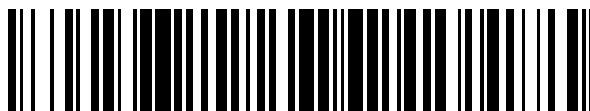


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 773**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01) **A61K 31/4545** (2006.01)
C07D 213/79 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/026710**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14151945**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14767499 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2969007**

54 Título: **Inhibidores de la histona desmetilasa**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361783563 P

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

19.11.2019

73 Titular/es:

CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.
(100.0%)
9393 Towne Centre Drive
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

KANOUNI, TOUFIKE;
NIE, ZHE;
STAFFORD, JEFFREY ALAN y
VEAL, JAMES MARVIN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 731 773 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la histona desmetilasa

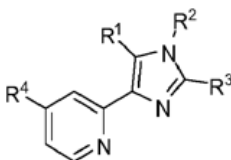
5 Antecedentes de la invención

Existe una necesidad en la técnica de un tratamiento eficaz del cáncer y la enfermedad neoplásica. Los documentos WO2012/052390 y WO2010/043866 se relacionan con los inhibidores de la enfermedad de la histona desmetilasa.

10 Breve resumen de la invención

En la presente descripción se proporcionan compuestos derivados de imidazol piridina sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y composiciones en cuestión son útiles para la inhibición de la histona desmetilasa. Además, los presentes compuestos y composiciones son útiles para el tratamiento del cáncer, tal como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares. Los compuestos derivados de imidazol piridina sustituidos descritos en la presente descripción se basan en un sistema de anillo de 2-(1H-imidazol-4-il) piridina sustituido que porta en la posición 4 del anillo de piridina un ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico o bioisómero de este y sustituyentes adicionales en las posiciones 1, 2 y 5 del anillo de imidazol. El sustituyente en la posición 1, en diversas modalidades, se selecciona de una amplia variedad de grupos, tales como, pero no limitados a, alquilo, arilo, carbociclilo y similares.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):



Fórmula (II);

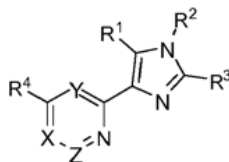
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

35 R¹ es hidrógeno, halógeno, C₅-C₁₈ arilo o C₂-C₁₇ heteroarilo;
 R² es C₁-C₅ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquileo), C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquileo), C₂-C₁₂ heterociclilo, C₂-C₁₂ heterociclil(C₁-C₅ alquileo) o C₂-C₁₇ heteroaril(C₁-C₅ alquileo);
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es -CO₂H, -CO₂R⁶, -C(O)N(H)CN, -C(O)N(H)OH o tetrazolilo;
 40 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, C₁-C₅ alquilo, fluoroalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquileo) o C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquileo); y
 R⁶ es C₁-C₅ alquilo;
 en donde C₅-C₁₈ arilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OR⁵, -N(R⁵)₂, ciano, -CON(R⁵)₂, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquino, fluoroalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquileo) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquileo), C₂-C₁₂ heterociclilo, C₂-C₁₇ heteroarilo;
 en donde el tetrazolilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de C₁-C₅ alquilo;
 en donde C₁-C₅ alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, (C₁-C₅ alquil)-O-, (C₁-C₅ alquil)₂N-, (C₅-C₁₈ aril)(C₁-C₅ alquil)N-, (C₃-C₁₀ cicloalquil)(C₁-C₅ alquil)N-, [C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquileo)](C₁-C₅ alquil)N-, [C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquileo)](C₁-C₅ alquil)N-;
 50 en donde C₂-C₁₂ heterociclilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, ciano, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquino, fluoroalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquileo) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquileo);
 en donde C₃-C₁₀ cicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, ciano, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquino, fluoroalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquileo) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquileo);
 en donde C₂-C₁₇ heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, OR⁵, -N(R⁵)₂, ciano, -CON(R⁵)₂, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquino, fluoroalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquileo) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquileo); y
 en donde un grupo C₂-C₁₇ heteroarilo es un anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende 2 a 17 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;
 60 y un grupo C₂-C₁₂ heterociclilo es un anillo no aromático de 3 a 18 miembros que comprende 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (II) descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En la presente descripción también se describe un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

5



Fórmula (I),

10

en donde,

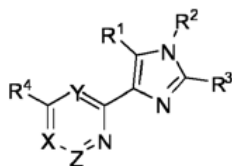
- 15 X es CH, Y es CH y Z es CH; o
 X es COH, Y es CH y Z es CH; o
 X es CH, Y es CH, y Z es N; o
 X es N, Y es CH, y Z es CH; o

- 20 X es CH, Y es N, y Z es CH; R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;
 R² es alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;
 X es CH, Y es CH y Z es CH; o

- 25 X es COH, Y es CH y Z es CH; o
 X es CH, Y es CH, y Z es N; o
 X es N, Y es CH, y Z es CH; o
 X es CH, Y es N, y Z es CH;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;
 30 R² es alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;
 R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -NH(C1-C3alquil) o C1-C3alquilo;
 R⁴ es -CO₂H, -CO₂R⁶, -C(O)N(H)CN, -C(O)N(H)OH o tetrazolilo;
 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo; y
 35 R⁶ es alquilo.

También se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:

40



Fórmula (I),

45

en donde,

- 50 X es CH, Y es CH y Z es CH; o
 X es COH, Y es CH y Z es CH; o
 X es CH, Y es CH, y Z es N; o
 X es N, Y es CH, y Z es CH; o
 X es CH, Y es N, y Z es CH;
 55 R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;
 R² es alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;
 R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -NH(C1-C3alquil) o C1-C3alquilo;
 R⁴ es -CO₂H, -CO₂R⁶, -C(O)N(H)CN, -C(O)N(H)OH o tetrazolilo;
 60 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo; y
 R⁶ es alquilo.

Descripción detallada de la invención

65

Como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "uno", "una" y "el(la)" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de dichos agentes y la referencia a "la célula" incluye una referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y sus equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, etcétera. Cuando en la presente descripción se usan intervalos para las propiedades físicas, como el peso molecular, o las propiedades químicas, como las fórmulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos y las modalidades específicas deben incluirse. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico se refiere a una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y así el número o intervalo numérico puede variar entre 1 % y 15 % del número indicado o intervalo numérico. El término "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprender" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras modalidades, por ejemplo, una modalidad de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, descritos en la presente descripción, pueden "consistir en" o "consisten esencialmente en" los elementos descritos.

15 Definiciones

Como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones anexas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado más abajo.

20 "Amino" se refiere al radical -NH_2 .

"Ciano" se refiere al radical -CN .

25 "Nitro" se refiere al radical -NO_2 .

"Oxa" se refiere al radical -O- .

"Oxo" se refiere al radical =O .

30 "Tioxo" se refiere al radical =S .

"Imino" se refiere al radical =N-H .

35 "Oximo" se refiere al radical =N-OH .

"Hidrazino" se refiere al radical =N-NH_2 .

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturación, que tienen de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ alquilo). En un aspecto de la invención, un alquilo comprende ($\text{C}_1\text{-C}_5$ alquilo) de uno a cinco átomos de carbono. En otras modalidades, un alquilo comprende uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, C_1 alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, $\text{C}_2\text{-C}_5$ alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, $\text{C}_3\text{-C}_5$ alquilo). En otras modalidades, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propil (n-propil), 1-metiletil (iso-propil), 1-butil (n-butilo), 1-metilpropil (sec-butilo), 2-metilpropil (iso-butilo), 1,1-dimetiletil (terc-butilo), 1-pentil (n-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Cuando se indique específicamente en la descripción, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a , SR^a , -OC(O)-R^a , $\text{-N(R}^a)_2$, -C(O)R^a , -C(O)OR^a , $\text{-C(O)N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (donde t es 1 o 2), $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$ (donde t es 1 o 2), $\text{-S(O)}_t\text{R}^a$ (donde t es 1 o 2) y $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. En un aspecto de la invención, el grupo $\text{C}_1\text{-C}_5$ es opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado de ($\text{C}_1\text{-C}_5$ alquil)-O-, ($\text{C}_1\text{-C}_5$ alquil) $_2$ N-, ($\text{C}_5\text{-C}_{18}$ aril)($\text{C}_1\text{-C}_5$ alquil)amino, ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquil)($\text{C}_1\text{-C}_5$ alquil)amino, ($\text{C}_5\text{-C}_{18}$ ar(C $_1\text{-C}_5$ alquilenos))($\text{C}_1\text{-C}_5$ alquil) amino y ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquil)($\text{C}_1\text{-C}_5$ alquilenos)($\text{C}_1\text{-C}_5$ alquil)amino.

"Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O- alquilo, donde alquilo es una cadena de alquilo como se definió anteriormente.

60 "Alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y tiene de dos hasta doce átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula por un solo enlace, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. Donde se indique específicamente en la descripción, un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a ,

SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas modalidades, un alquinilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquinilo tiene dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo se une al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. Donde se indique específicamente en la descripción, un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

10

15

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquilenilo o a través de cualquiera de los dos carbonos dentro de la cadena. En ciertas modalidades, un alquilenilo comprende uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₅ alquilenilo). En otras modalidades, un alquilenilo comprende uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₄ alquilenilo).

20

25

En otras modalidades, un alquilenilo comprende uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₃ alquilenilo). En otras modalidades, un alquilenilo comprende uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₂ alquilenilo). En otras modalidades, un alquilenilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, C₁ alquilenilo). En otras modalidades, un alquilenilo comprende cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C₅-C₈ alquilenilo). En otras modalidades, un alquilenilo comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C₂-C₅ alquilenilo). En otras modalidades, un alquilenilo comprende tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C₃-C₅ alquilenilo). Donde se indique específicamente en la descripción, una cadena de alquilenilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

30

35

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillos de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico contiene solo hidrógeno y carbono de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillo está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de π-electron cíclico, deslocalizado (4n+2) de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillo del que se derivan los grupos arilo incluye, entre otros, grupos como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. Donde se indique específicamente en la descripción, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aril (optionally substituted with one or more halo groups), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada y R^c es una cadena de alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario. En un aspecto de la invención, el grupo arilo es un grupo fenilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OH, OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilenilo) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilenilo).

40

45

50

55

60

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-aril donde R^c es una cadena de alquilenilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquilenilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquilenilo. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

65

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^d$ -arilo donde R^d es una cadena de alquenileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo alquenileno.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^e$ -arilo, donde R^e es una cadena de alquinileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alquinileno.

"Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -arilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquileo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

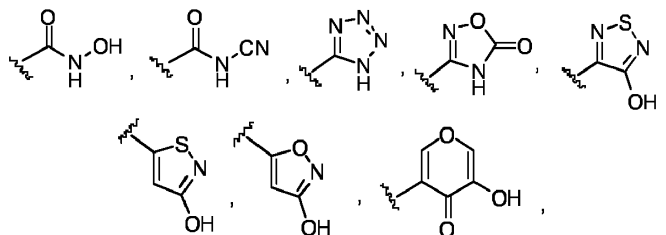
"Carbociclilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o con puentes, que tienen de tres a quince átomos de carbono. Un carbociclilo comprende tres a diez átomos de carbono. En otras modalidades, carbociclilo comprende cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo se une al resto de la molécula por un enlace simple. El carbociclilo puede estar saturado, (es decir, que contiene solamente enlaces C-C simples) o insaturado (es decir, que contiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples). De acuerdo con un aspecto de la invención, un radical carbocíclico completamente saturado también se conoce como "cicloalquilo". Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se conoce como "cicloalquenilo". Ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales policíclicos carbociclilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo,

7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y the similares. Donde se indique específicamente en la descripción, el término "carbociclilo" pretende incluir radicales carbociclilo que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-W^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada y R^c es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -carbociclilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. La cadena de alquileo y el radical carbociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Carbociclilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -carbociclilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. La cadena de alquileo y el radical carbociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

Como se usa en la presente descripción, "bioisótero de ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional o resto que exhibe propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares a las de un grupo de ácido carboxílico. Ejemplos de bioisótero de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a,



y similares.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que es sustituido por uno o más radicales fluoro como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, el radical heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o con puente. Los heteroátomos en el radical heterociclilo se pueden oxidar opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, son opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo se puede unir al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(de los) anillo(s). Ejemplos de los radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinucidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Donde se indique específicamente en la descripción, el término "heterociclilo" está destinado a incluir radicales heterociclilo como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicliualquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliualquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^p-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliualquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^p es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada y R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido, a menos que se indique lo contrario. "N-heterociclilo" o "heterociclilo unido a N" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heterociclilo. Ejemplos de los radicales N-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

"C-heterociclilo" o "heterociclilo unido a C" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heterociclilo. Ejemplos de los radicales C-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo y similares.

"Heterocicliualquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heterociclilo donde R^c es una cadena de alqueno como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alqueno del radical heterocicliualquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alqueno. La parte heterociclilo del radical heterocicliualquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo heterociclilo.

"Heterocicliualcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heterociclilo donde R^c es una cadena de alqueno como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alqueno del radical heterocicliualcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alqueno. La parte heterociclilo del radical heterocicliualcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical del anillo aromático de 3- a 18-miembros que comprende dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente descripción, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillo está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de π -electron cíclico, deslocalizado ($4n+2$) de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos fundidos o puenteados. El(los) heteroátomo(s) en el radical heteroarilo está opcionalmente oxidado. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, son opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(de los) anillo(s). Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirranilo, benzopirranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-

dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (es decir tienilo). Donde se indique específicamente en la descripción, el término "heteroarilo" está destinado a incluir radicales heteroarilo como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heteroarilo.

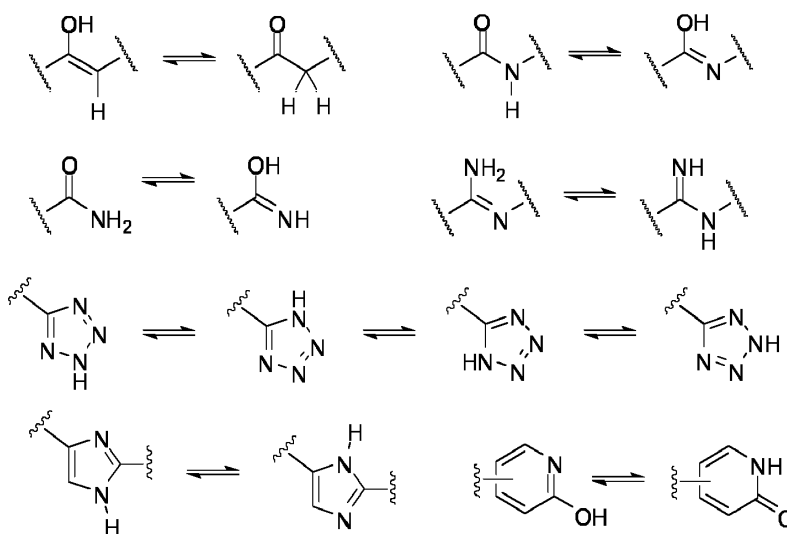
"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileo del radical heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente por una cadena alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo es opcionalmente sustituido como se definió anteriormente por un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo heteroarilo.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. A menos que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos descritos en la presente estén contempladas en esta descripción. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces de alqueno, y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta descripción incluya los isómeros geométricos E y Z (por ejemplo, cis o trans). Del mismo modo, todas las formas racémicas y ópticamente puras de los estereoisómeros y todas las formas tautoméricas también deben incluirse. El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, cis o trans) de un doble enlace alqueno. El término "isómero posicional" se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, como isómeros orto-, meta-, y para alrededor de un anillo benceno.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en donde es posible un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en la presente descripción pueden existir, en ciertas modalidades, como tautómeros. En circunstancias donde la tautomerización es posible, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluidos el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:

65



5

10

15

20

"Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia posteriormente descrito puede o no puede ocurrir y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no lo hace. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

25

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido como de base. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados de imidazol piridina sustituidos descritos en la presente descripción pretende abarcar todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en la presente son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

30

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanóicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales ilustrativas incluyen, por tanto, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, iodides, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinato suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos, tal como arginatos, gluconatos y galacturonatos (ver, por ejemplo, Berge S.M. y otros, "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de compuestos básicos pueden prepararse al poner en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con los métodos y técnicas con los que está familiarizado un experto en la técnica.

35

40

45

50

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, N,N-dibencil-etilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, etilendianilina, N-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Ver Berge y otros, supra.

55

60

Como se usa en la presente descripción, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se usa indistintamente en la presente descripción. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, entre otros, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o

65

mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente pueda aún estar aquejado con el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas psicológicos de una enfermedad, aun aunque puede no haberse hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

"Profármaco" pretende indicar un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo descrito en la presente descripción. Así, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (ver, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

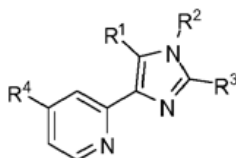
Una discusión de profármacos se proporciona en Higuchi, T., y otros, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier portador unido covalentemente, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en la presente descripción, pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de manera que las modificaciones se escindan, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto activo parental. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

Compuestos derivados de imidazol piridina sustituidos

En la presente descripción se describen compuestos derivados de imidazol piridina sustituidos que inhiben una enzima histona desmetilasa. Estos compuestos y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del cáncer y enfermedades neoplásicas. Los compuestos descritos en la presente pueden, por lo tanto, ser útiles para tratar el cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):



Fórmula (II);

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₅-C₁₈ arilo o C₂-C₁₇ heteroarilo;
 R² es C₁-C₅ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀cicloalquil(C₁-C₅ alquilen), C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilen), C₂-C₁₂heterociclilo, C₂-C₁₂ heterocicilil(C₁-C₅ alquilen) o C₂-C₁₇heteroaril(C₁-C₅ alquilen);
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es -CO₂H, -CO₂R⁶, -C(O)N(H)CN, -C(O)N(H)OH o tetrazolilo;
 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, C₁-C₅ alquilo, fluoroalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilen) o C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilen); y
 R⁶ es C₁-C₅ alquilo;
 en donde C₅-C₁₈ arilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OR⁵, -N(R⁵)₂, ciano, -CON(R⁵)₂, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquinilo, fluoroalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilen) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅alquilen), C₂-C₁₂ heterociclilo, C₂-C₁₇ heteroarilo;
 en donde el tetrazolilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de C₁-C₅ alquilo;
 en donde C₁-C₅ alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, (C₁-C₅alquil)-O-, (C₁-C₅ alquil)₂N-, (C₅-C₁₈ aril)(C₁-C₅ alquil)N-, (C₃-C₁₀cicloalquil)(C₁-C₅ alquil)N-, [C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilen)](C₁-C₅alquil)N-, [C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilen)](C₁-C₅ alquil)N-;
 en donde C₂-C₁₂ heterociclilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, ciano, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquinilo, fluoroalquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilen) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilen);
 en donde C₃-C₁₀ cicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, ciano, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquinilo, fluoroalquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilen) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilen);

en donde C₂-C₁₇ heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, OR⁵, -N(R⁵)₂, ciano, -CON(R⁵)₂, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquinilo, fluoroalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilen) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilen); y

en donde un grupo C₂-C₁₇ heteroarilo es un anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende 2 a 17 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un grupo C₂-C₁₂ heterociclilo es un anillo no aromático de 3 a 18 miembros que comprende 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En una modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno y R⁴ es -CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂R⁶. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂R⁶ y R⁶ es metilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂R⁶ y R⁶ es etilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -C(O)N(H)CN. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -C(O)N(H)OH.

En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H y R² es alquilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H y R² es metilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es alquilo sustituido con alcoxi. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es alquilo sustituido con dialquilamino. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es alquilo sustituido con (aril)(alquil)amino. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es alquilo sustituido con (carbocicilil)(alquil)amino. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es alquilo sustituido con (aralquil)(alquil)amino. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es alquilo sustituido con (carbocicililalquil)(alquil)amino. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es aralquilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es carbocicililalquilo.

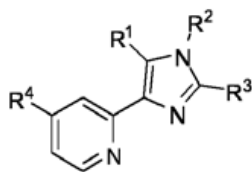
En otra modalidad de las modalidades antes mencionadas es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es arilo. En una modalidad adicional de las modalidades antes mencionadas es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido

con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, alquilo, alquinilo, carbocicililo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicililalquilo, aralquilo. En una modalidad adicional de las modalidades antes mencionadas es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OH, -OR⁵, alquilo, carbocicililo, heterociclilo y heteroarilo.

En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H y R² es alquilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H y R² es metilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es alquilo sustituido con alcoxi. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es alquilo sustituido con dialquilamino. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es alquilo sustituido con (aril)(alquil)amino. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es alquilo sustituido con (carbocicilil)(alquil)amino. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es alquilo sustituido con (aralquil)(alquil)amino. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es alquilo sustituido con (carbocicililalquil)(alquil)amino. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es aralquilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H, R² es carbocicililalquilo.

En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, alquilo, alquinilo, carbocicililo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicililalquilo, aralquilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H y R² es hidrógeno. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, alquilo, alquinilo, carbocicililo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicililalquilo, aralquilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H y R² es metilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es fenilo sustituido con un halógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H y R² es metilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es fenilo sustituido con un alquilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H y R² es metilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es fenilo sustituido con un heterociclilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H y R² es metilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) en donde R¹ es fenilo sustituido con un heteroarilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es -CO₂H y R² es metilo.

También se describe el compuesto de Fórmula (II) que tiene la estructura de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IIa),

en donde,

R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

R² es alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -NH(C1-C3alquil) o C1-C3alquilo;

R⁴ es un tetrazolilo adicionalmente sustituido con un metilo o -R^b-OC(O)-R^a en donde R^b es C₁-C₃ alquilenos y R^a es alquilo;

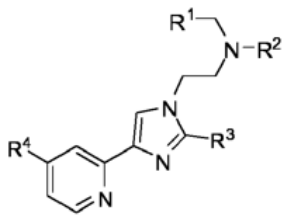
y

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo.

Además se describe un compuesto de Fórmula (IIa) en donde R³ es hidrógeno y R² es heterocicilalquilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa) en donde R³ es hidrógeno y R² es heteroarilalquilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa) en donde R³ es hidrógeno y R² es aralquilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R² es heterocicilalquilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R² es heteroarilalquilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R² es aralquilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa) en donde R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R² es carbocicilalquilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa) en donde R¹ es fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, alquilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo y heteroarilalquilo, R³ es hidrógeno y R² es metilo.

En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa) en donde R¹ es un fenilo opcionalmente sustituido, R³ es hidrógeno y R² es aralquilo. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa) en donde R¹ es un fenilo opcionalmente sustituido, R³ es hidrógeno y R² es carbocicilalquilo.

Además se describe un compuesto de Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (III)

en donde:

R¹ es carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

R² es alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, -CON(R⁵)₂, -CO₂R⁵, SO₂N(R⁵)₂, o SO₂R⁵;

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -NH(C1-C3alquil) o C1-C3alquilo;

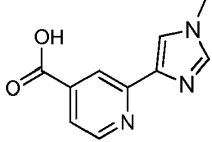
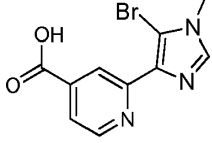
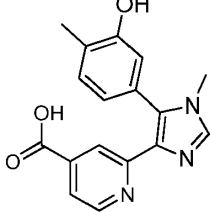
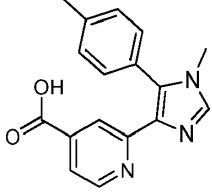
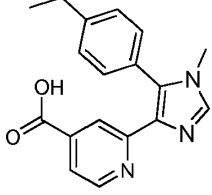
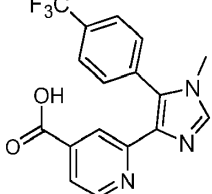
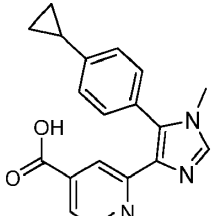
R⁴ es -CO₂H, -CO₂R⁶, -C(O)N(H)CN, -C(O)N(H)OH o tetrazolilo;

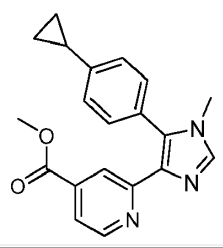
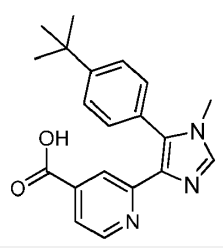
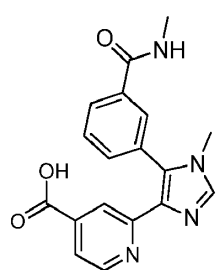
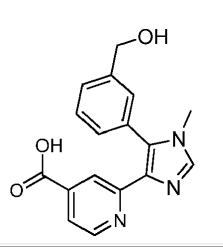
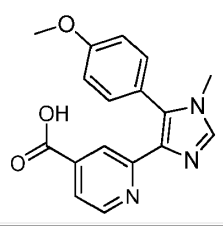
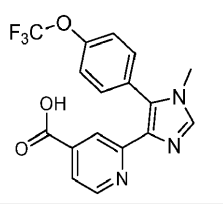
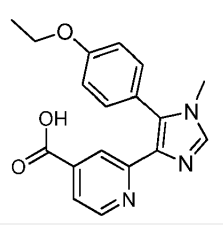
cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo; y R⁶ es alquilo.

Además se describe el compuesto de Fórmula (III), en donde R¹ es arilo, y el compuesto de Fórmula (III), en donde R³ es hidrógeno.

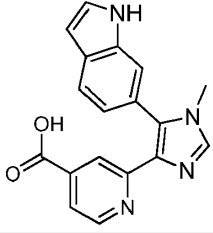
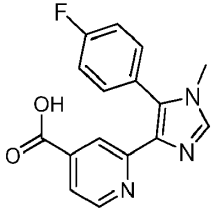
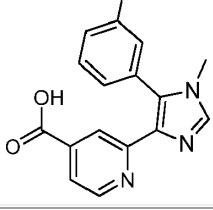
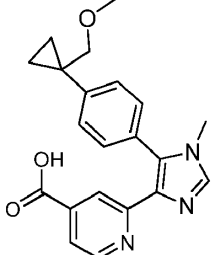
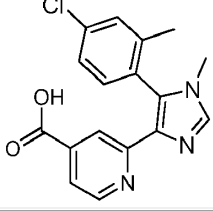
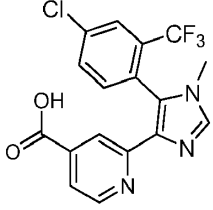
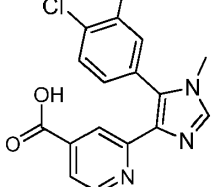
En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1.

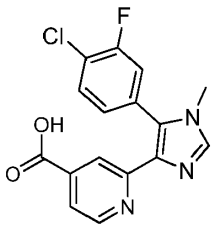
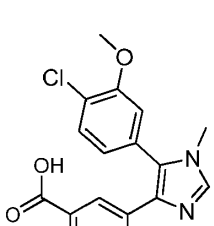
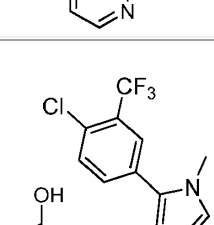
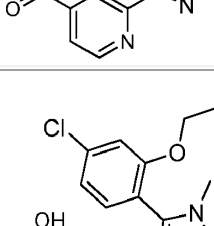
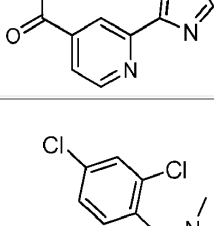
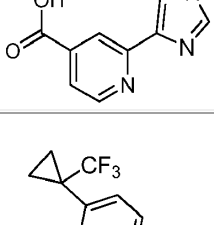
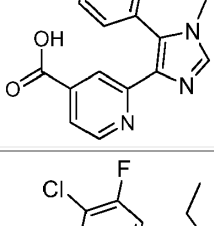
TABLA 1

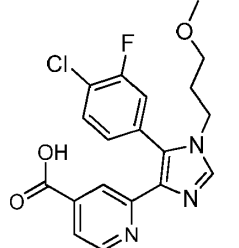
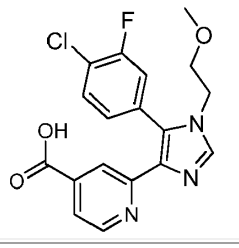
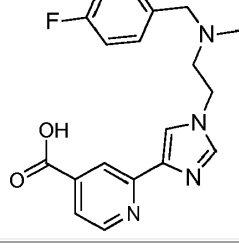
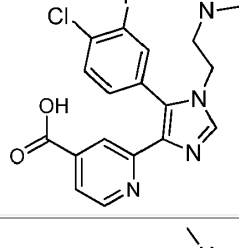
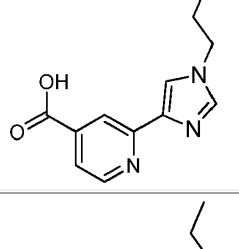
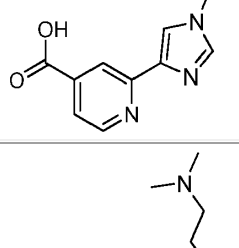
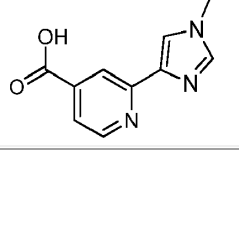
Ejemplo de síntesis química	de Estructura	Nombre
5 1		ácido 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
10 2		ácido 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
15 3		ácido 2-[5-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
20 4		ácido 2-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
25 5		ácido 2-[5-(4-etilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
30 6		ácido 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
35 7		ácido 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

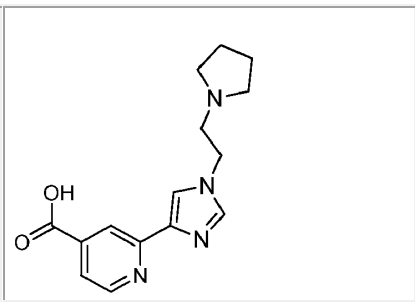
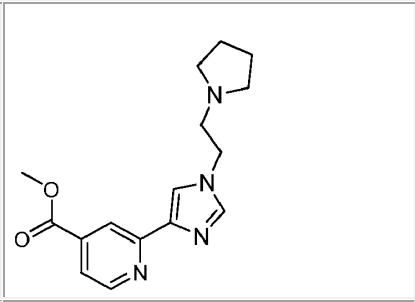
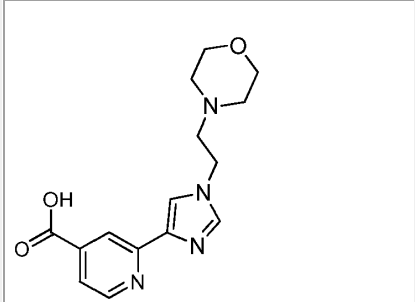
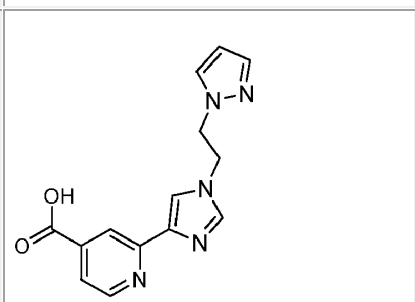
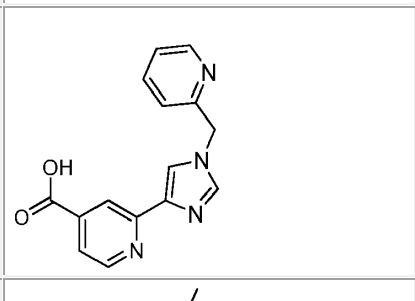
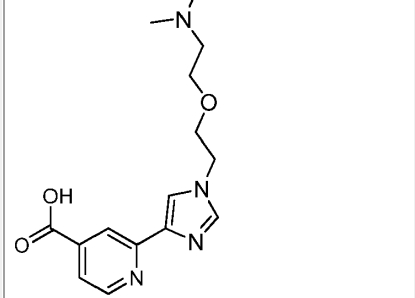
5	8		metil 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato
10			
15	9		ácido 2-[5-(4-terc-butilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
20			
25	10		ácido 2-{1-metil-5-[3-(metilcarbamoil)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
30			
35	11		ácido 2-{5-[3-(hidroximetil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
40			
45	12		ácido 2-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
50			
55	13		ácido 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
60			
65	14		ácido 2-[5-(4-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

5	15		ácido 2-{1-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
10	16		ácido 2-{5-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
15	17		ácido 2-(5-{4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil}-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
20	18		ácido 2-{1-metil-5-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
30	19		ácido 2-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
40	20		ácido 2-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
50	21		ácido 2-[5-(4-etinilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
55			
60			
65			

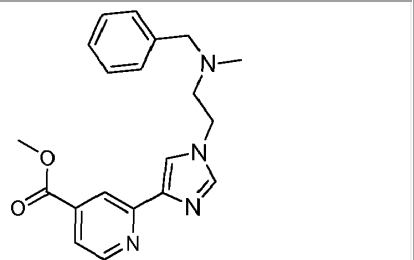
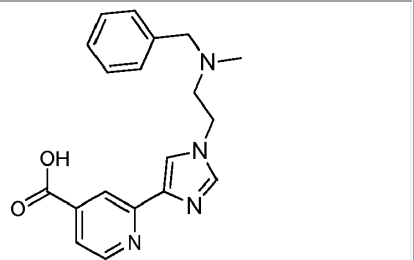
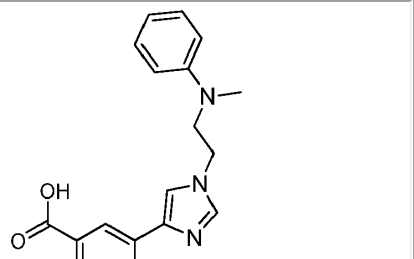
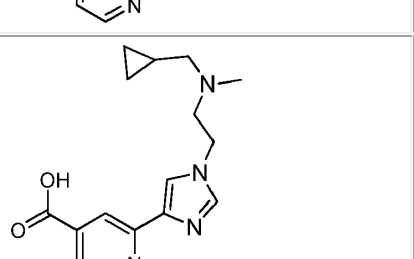
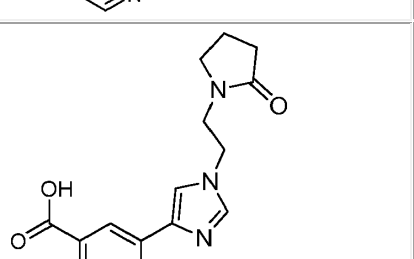
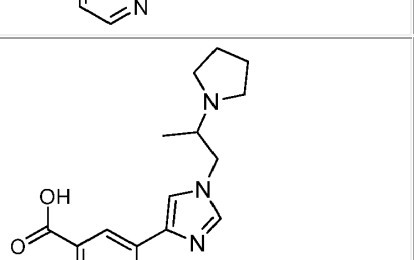
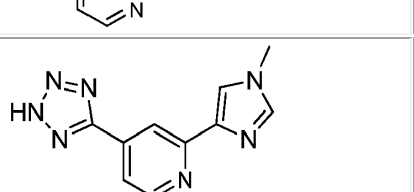
5	22		ácido 2-[5-(1H-indol-6-il)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
10	23		ácido 2-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
15	24		ácido 2-[5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
20	25		ácido 2-[5-{4-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
25	26		ácido 2-[5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
30	27		ácido 2-[5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
35	28		ácido 2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
40			
45			
50			
55			
60			
65			

5	29		ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
10	30		ácido 2-[5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
15	31		ácido 2-[5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
20	32		ácido 2-[5-(4-cloro-2-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
25	33		ácido 2-[5-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
30	34		ácido 2-(1-metil-5-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
35	35		ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-propil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
40			
45			
50			
55			
60			
65			

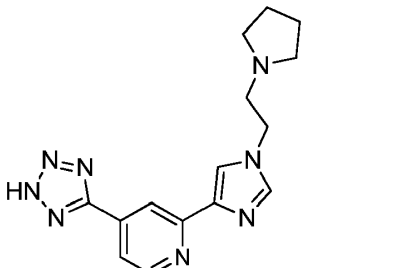
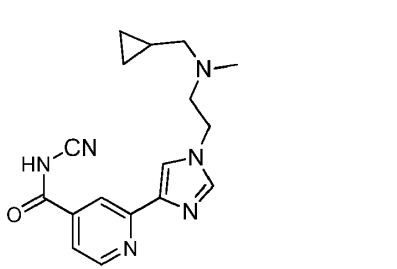
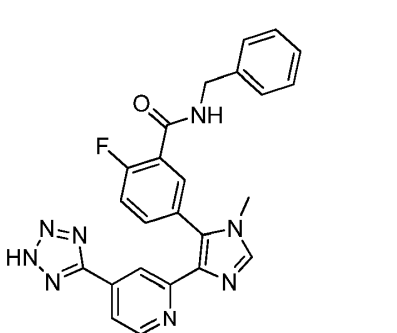
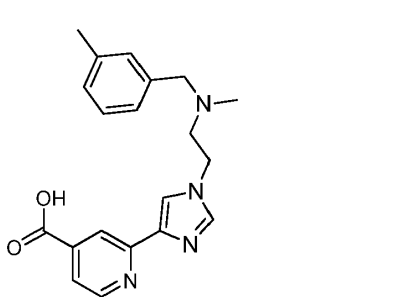
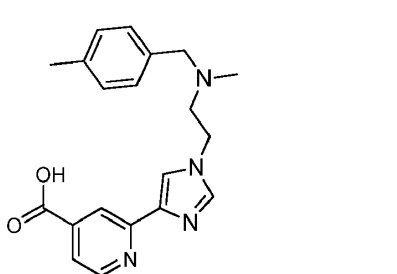
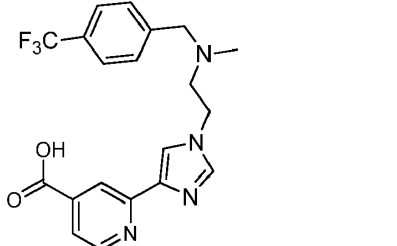
5	36		ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
10			
15	37		ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
20			
25	38		ácido 2-[1-[2-[(4-fluorofenil)metil-metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
30			
35	39		ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
40			
45	40		ácido 2-[1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
50			
55	41		ácido 2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
60			
65	42		ácido 2-[1-[3-(dimetilamino)propil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

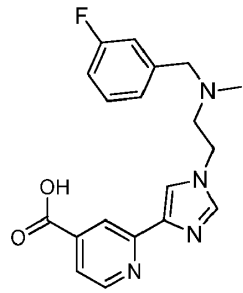
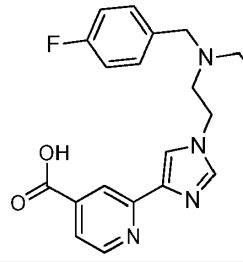
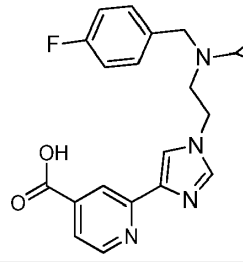
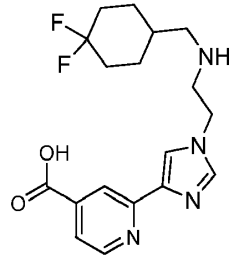
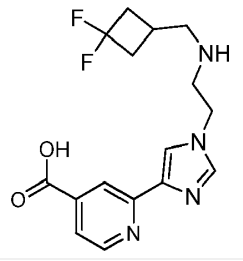
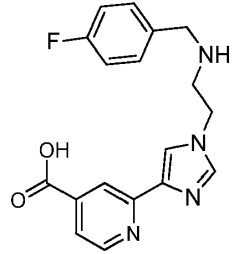
<p>5 10</p>	<p>43</p> 	<p>ácido 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico</p>
<p>15 20</p>	<p>44</p> 	<p>metil 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxilato</p>
<p>25 30</p>	<p>45</p> 	<p>ácido 2-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico</p>
<p>35 40</p>	<p>46</p> 	<p>ácido 2-{1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico</p>
<p>45 50</p>	<p>47</p> 	<p>ácido 2-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>55 60 65</p>	<p>48</p> 	<p>ácido 2-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil}-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico</p>

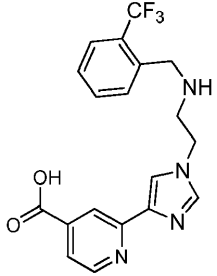
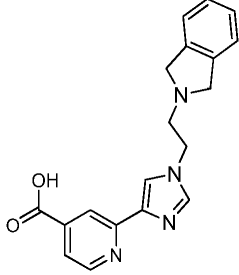
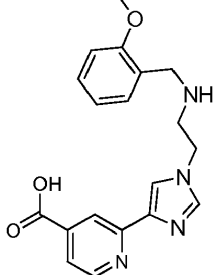
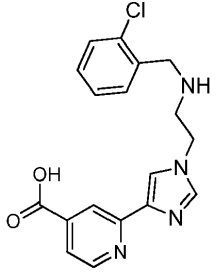
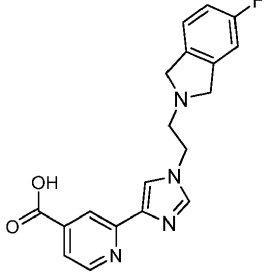
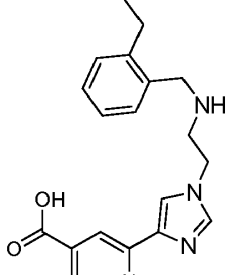
5	49		ácido 2-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
10	50		ácido 2-{1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
15	51		ácido 2-[1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
20	52		ácido 2-[1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
25	53		ácido 2-[1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
30	54		ácido 2-{1-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
35	55		ácido 2-{1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
40			
45			
50			
55			
60			
65			

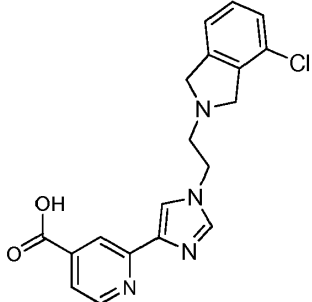
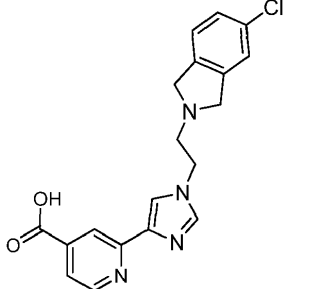
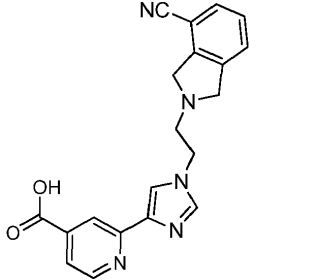
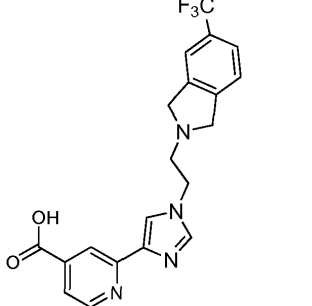
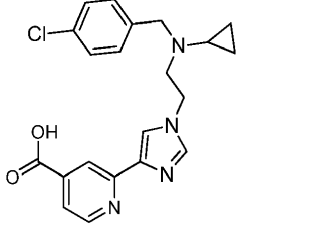
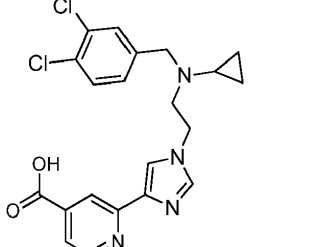
5	56		metil 2-(1-(2-[bencil(metil)amino]etil) -1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato
10	57		ácido 2-(1-(2-[bencil(metil)amino]etil)-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
15	58		ácido 2-(1-(2-[metil(fenil)amino]etil) -1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
20	59		ácido 2-(1-(2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]etil)-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
25	60		ácido 2-(1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
30	61		ácido 2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
35	62		2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
40			
45			
50			
55			
60			
65			

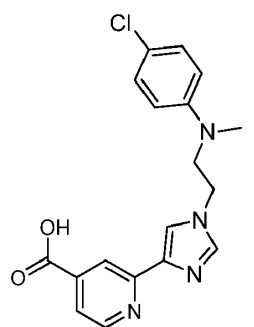
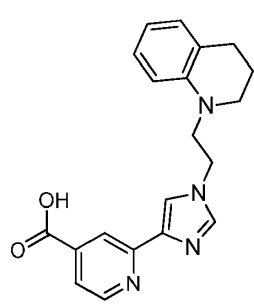
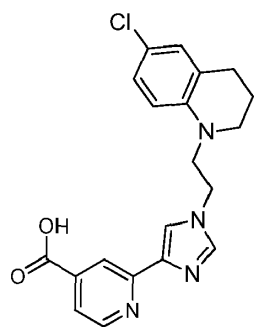
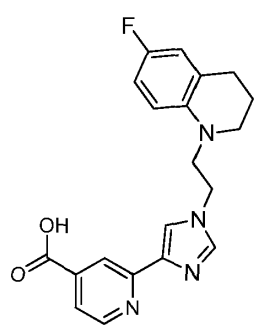
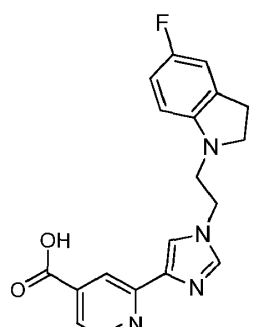
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

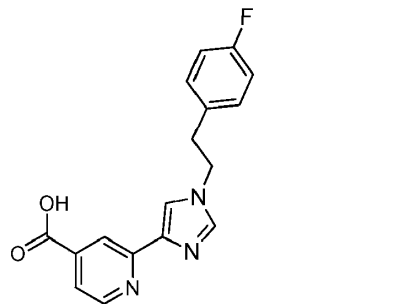
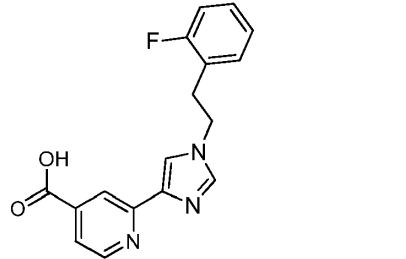
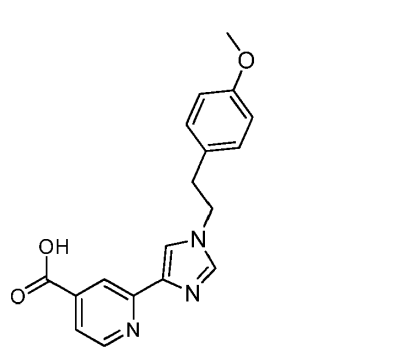
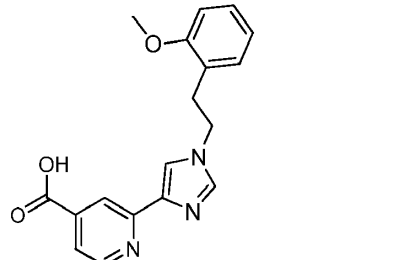
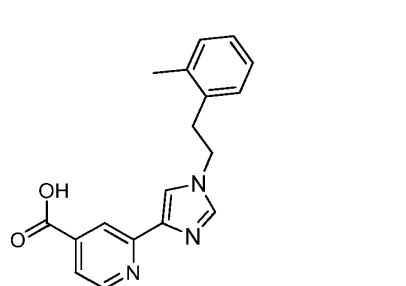
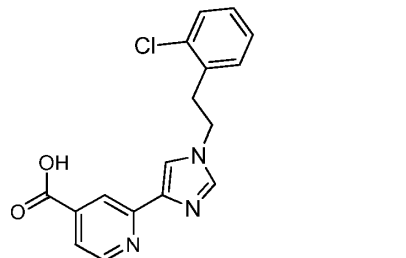
<p>63</p>		<p>2-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina</p>
<p>64</p>		<p>N-ciano-2-(1-[2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]etil]-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida</p>
<p>65</p>		<p>N-bencil-2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]benzamida</p>
<p>66</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[metil-[(3-metilfenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>67</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[metil-[(4-metilfenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>68</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>

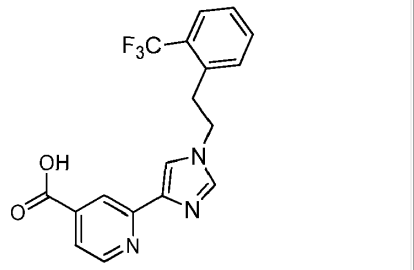
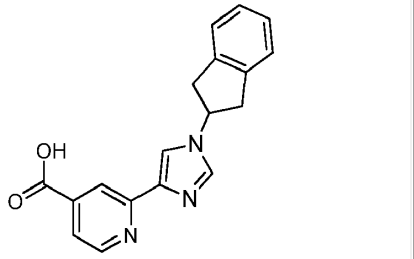
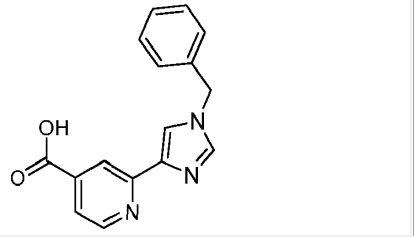
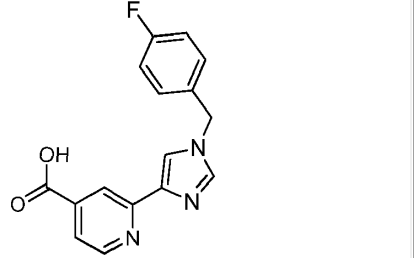
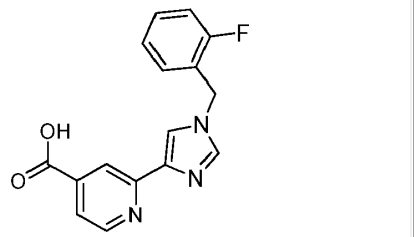
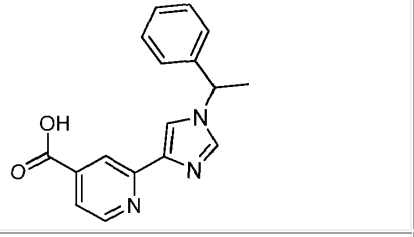
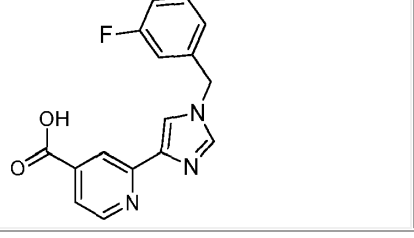
<p>5 69 10</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>15 70 20</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[etil-[(4-fluorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>25 71 30</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[ciclopropil-[(4-fluorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>35 72 40</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[(4,4-difluorociclohexil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>45 73 50</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>60 74 65</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[(4-fluorofenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>

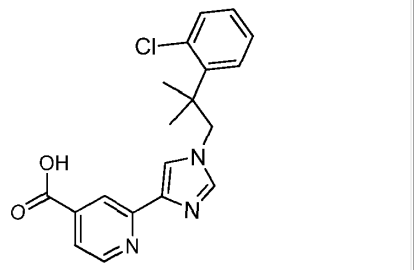
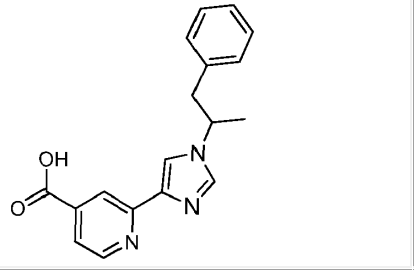
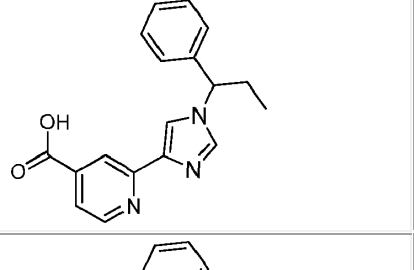
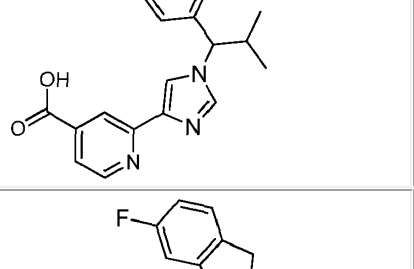
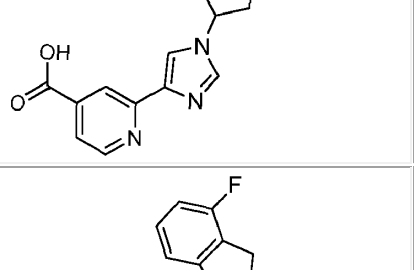
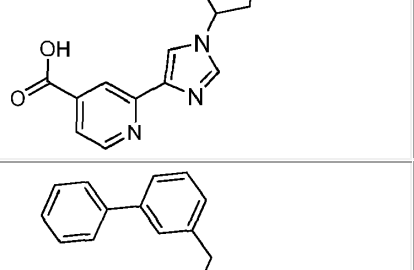
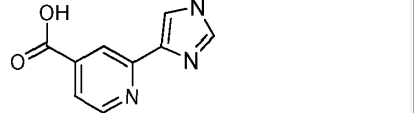
<p>5 75 10</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[[2-(trifluorometil)fenil]metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>15 76 20</p>		<p>ácido 2-[1-[2-(1,3-dihidroisindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>25 77 30</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[(2-metoxifenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>35 78 40</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[(2-clorofenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>45 79 50</p>		<p>ácido 2-[1-[2-(5-fluoro-1,3-dihidroisindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>55 80 60 65</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[(2-etilfenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>

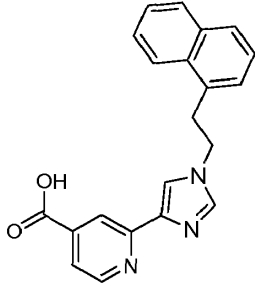
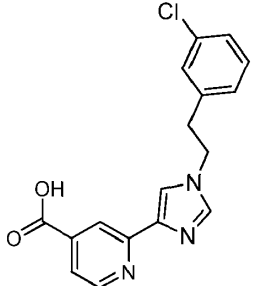
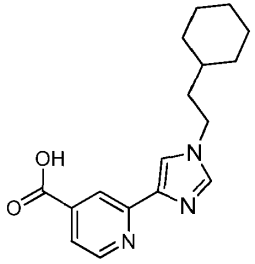
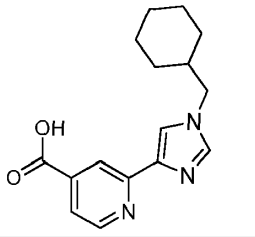
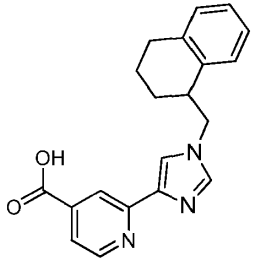
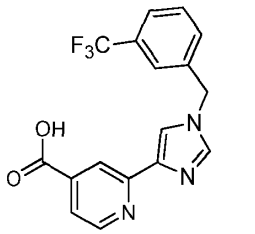
<p>5 81 10</p>		<p>ácido 2-[1-[2-(4-cloro-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>15 82 20</p>		<p>ácido 2-[1-[2-(5-cloro-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>25 83 30</p>		<p>ácido 2-[1-[2-(4-ciano-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>35 84 40 45</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[5-(trifluorometil)-1,3-dihidroisoindol-2-yl]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>50 85 55</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[(4-clorofenil)metil-ciclopropilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>60 86 65</p>		<p>ácido 2-[1-[2-[ciclopropil-[(3,4-diclorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>

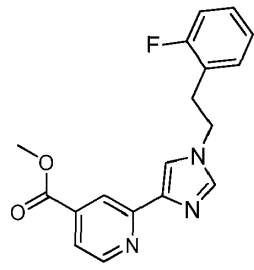
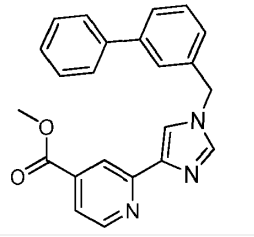
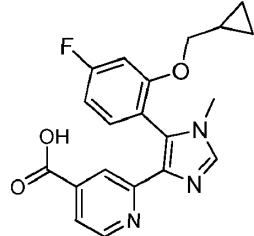
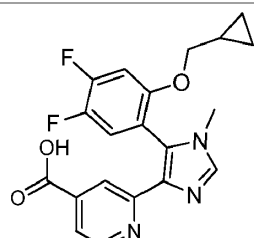
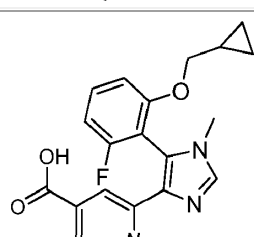
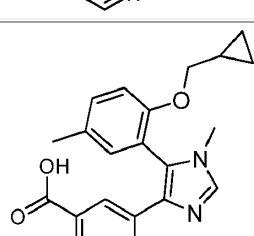
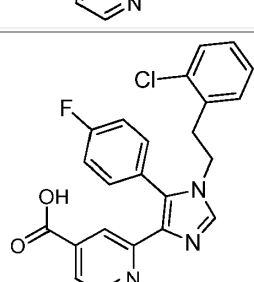
<p>5 87 10</p>		<p>ácido 2-[1-[2-(4-cloro-N-metilanilino)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>15 88 20 25</p>		<p>ácido 2-[1-[2-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>30 89 35 40</p>		<p>ácido 2-[1-[2-(6-cloro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>45 90 50</p>		<p>ácido 2-[1-[2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>55 91 60 65</p>		<p>ácido 2-[1-[2-(5-fluoro-2,3-dihidroindol-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>

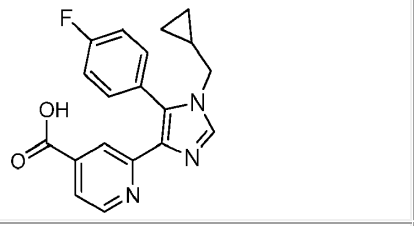
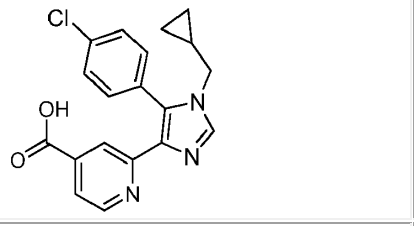
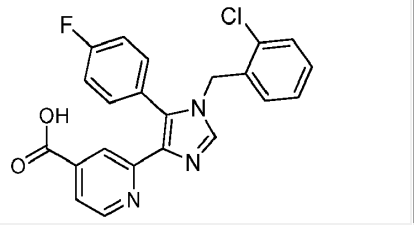
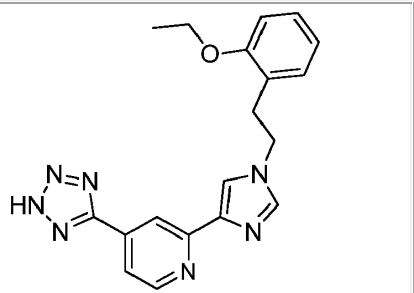
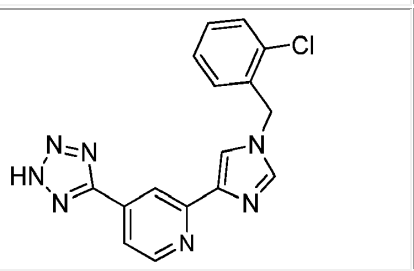
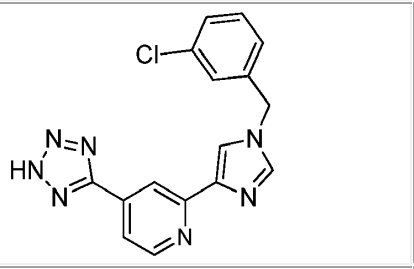
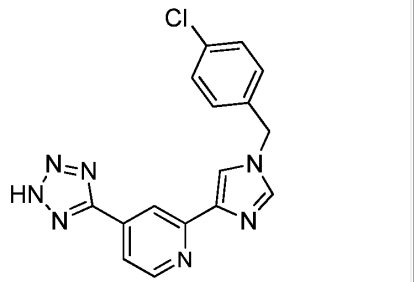
<p>5</p> <p>92</p> <p>10</p>		<p>ácido carboxílico</p> <p>2-[1-[2-(4-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-</p>
<p>15</p> <p>93</p> <p>20</p>		<p>ácido carboxílico</p> <p>2-[1-[2-(2-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-</p>
<p>25</p> <p>94</p> <p>30</p> <p>35</p>		<p>ácido carboxílico</p> <p>2-[1-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-</p>
<p>40</p> <p>95</p> <p>45</p>		<p>ácido carboxílico</p> <p>2-[1-[2-(2-metoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-</p>
<p>50</p> <p>96</p> <p>55</p>		<p>ácido carboxílico</p> <p>2-[1-[2-(2-metilfenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-</p>
<p>60</p> <p>97</p> <p>65</p>		<p>ácido carboxílico</p> <p>2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-</p>

5	98		ácido 2-[1-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
10			
15	99		ácido 2-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
20			
25	100		ácido 2-(1-bencilimidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
30			
35	101		ácido 2-[1-[(4-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
40			
45	102		ácido 2-[1-[(2-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
50			
55	103		ácido 2-[1-(1-feniletil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
60			
65	104		ácido 2-[1-[(3-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

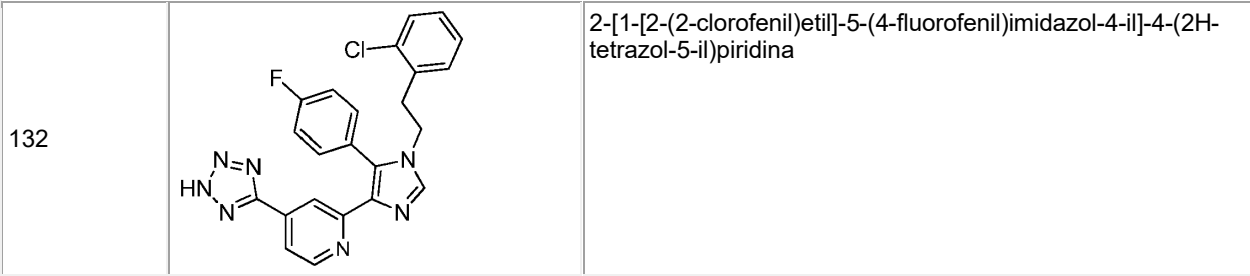
5	105		ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
10			
15	106		ácido 2-[1-(1-fenilpropan-2-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
20			
25	107		ácido 2-[1-(1-fenilpropil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
30			
35	108		ácido 2-[1-(2-metil-1-fenilpropil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
40			
45	109		ácido 2-[1-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
50			
55	110		ácido 2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
60			
65	111		ácido 2-[1-[(3-fenilfenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

<p>5</p> <p>10</p> <p>112</p>		<p>ácido 2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>113</p>		<p>ácido 2-[1-[2-(3-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>114</p>		<p>ácido 2-[1-(2-ciclohexilet)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>40</p> <p>45</p> <p>115</p>		<p>ácido 2-[1-(ciclohexilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>116</p>		<p>ácido 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>
<p>60</p> <p>65</p> <p>117</p>		<p>ácido 2-[1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico</p>

5	118		metil 2-[1-[2-(2-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato
10			
15	119		metil 2-[1-[(3-fenilfenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato
20			
25	120		ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
30			
35	121		ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4,5-difluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
40			
45	122		ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
50			
55	123		ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilfenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
60			
65	124		ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

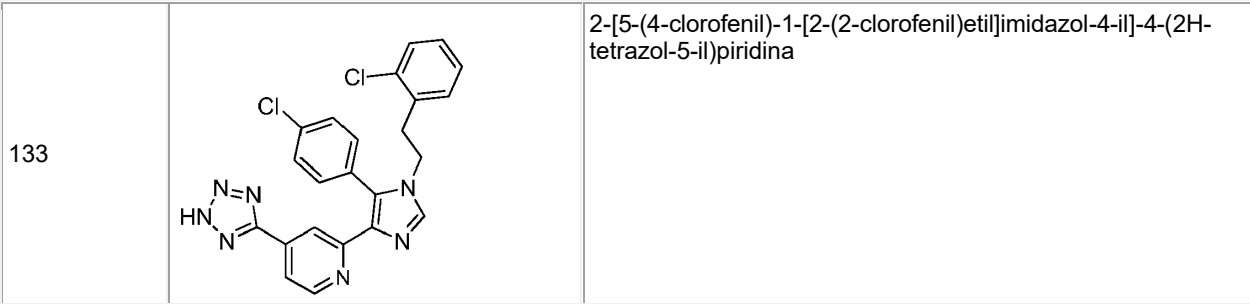
5	125		ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
10	126		ácido 2-[5-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
15	127		ácido 2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
20	128		2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
25	129		2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
30	130		2-[1-[2-(3-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
35	131		2-[1-[2-(4-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
40			
45			
50			
55			
60			
65			

5



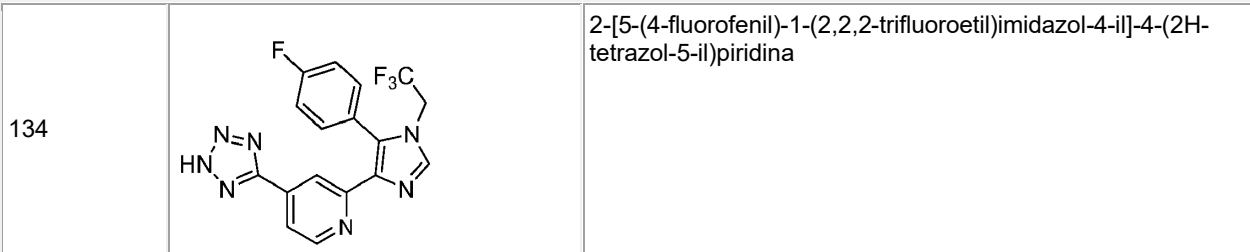
10

15



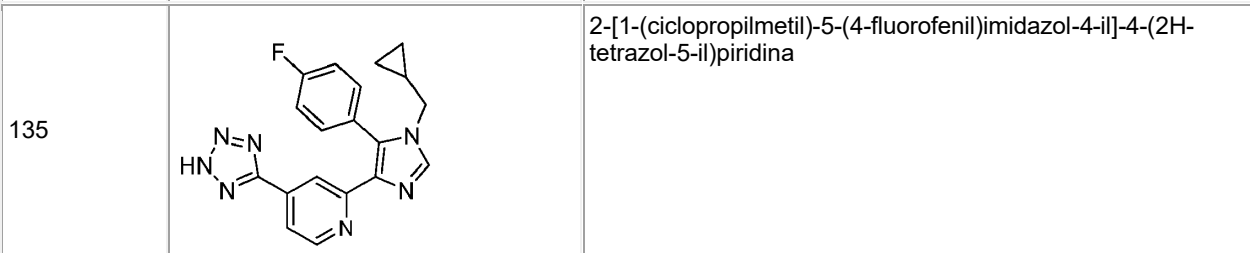
20

25



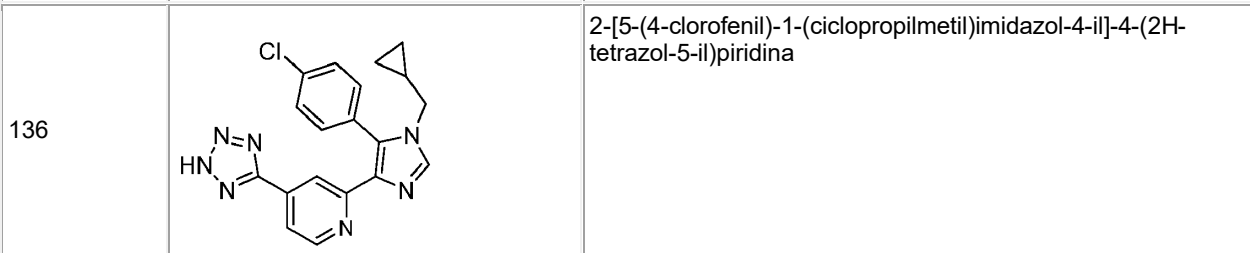
30

35



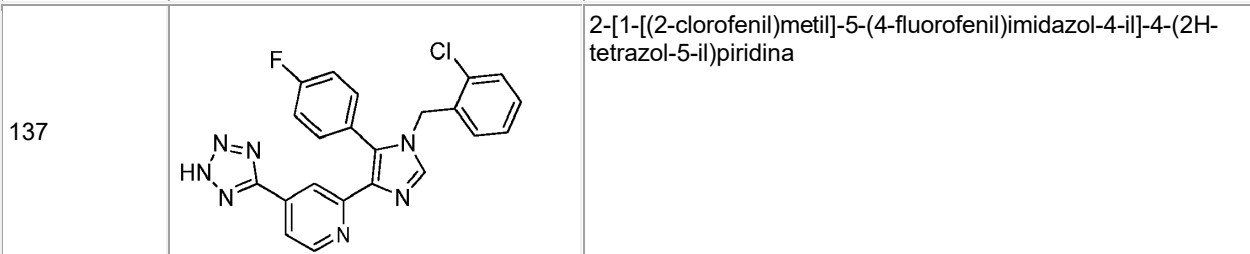
40

45



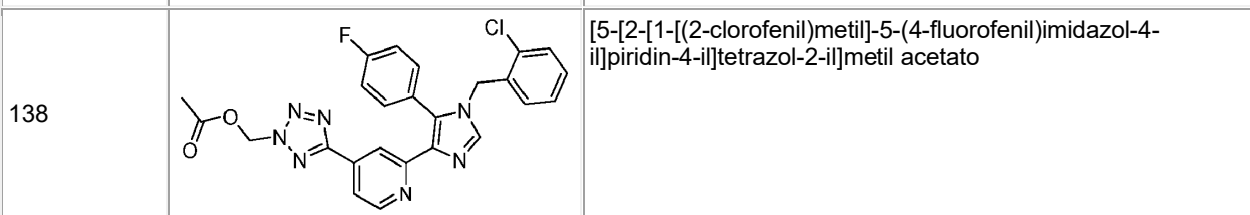
50

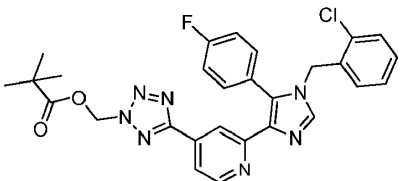
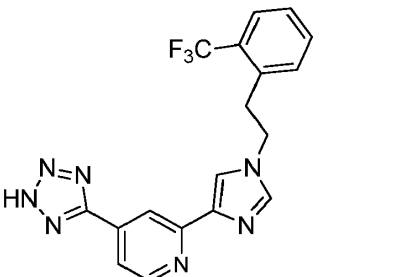
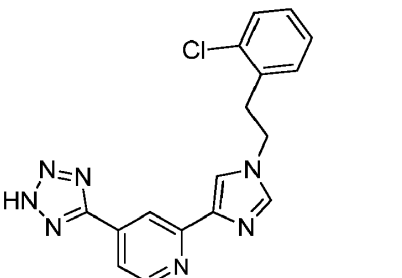
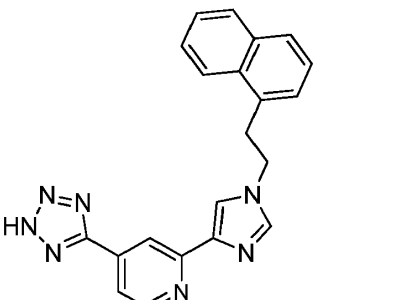
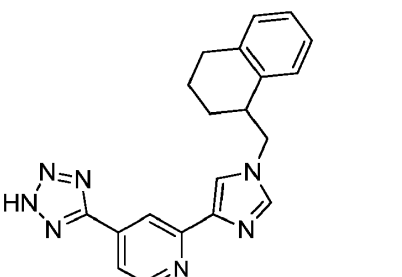
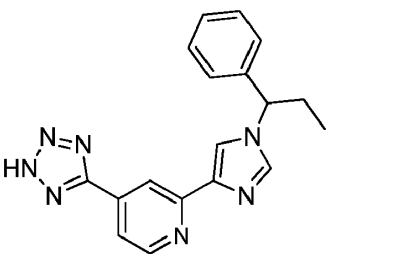
55



60

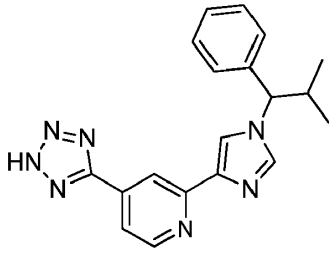
65



5 139		[5-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridin-4-il]tetrazol-2-il]metil 2,2-dimetilpropanoato
10 140		4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina
15 20 25 141		2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
30 35 40 142		2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
45 50 143		2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
55 60 144 65		2-[1-(1-fenilpropil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

5

145

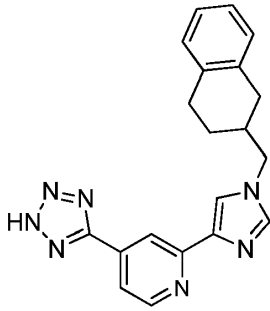


2-[1-(2-metil-1-fenilpropil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

10

15

146

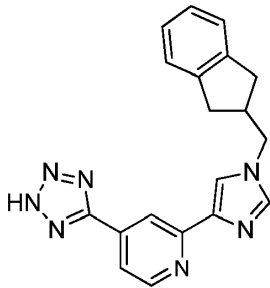


2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

20

25

147



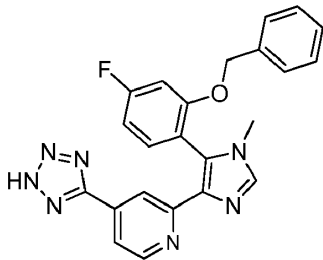
2-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

30

35

40

148

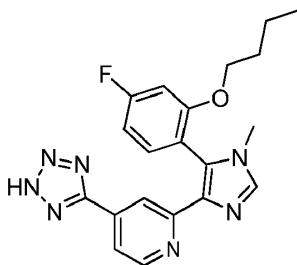


2-[5-(4-fluoro-2-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

45

50

149

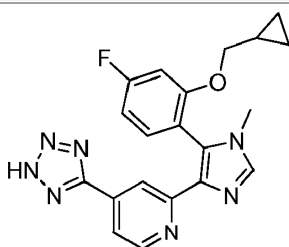


2-[5-(2-butoxi-4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

55

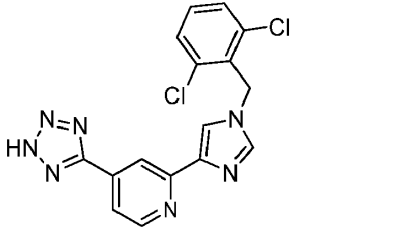
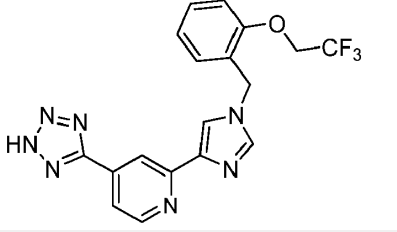
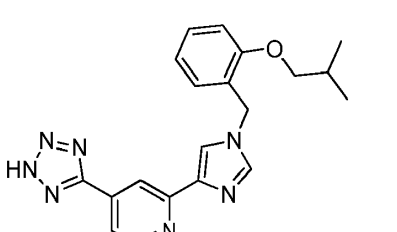
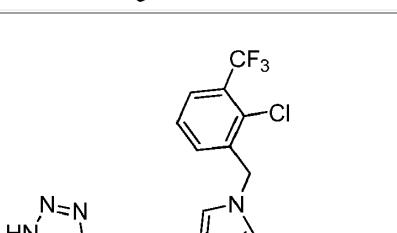
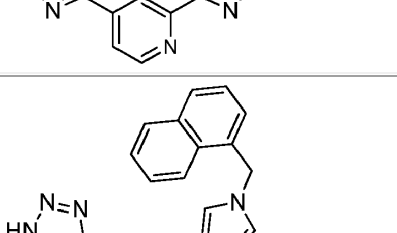
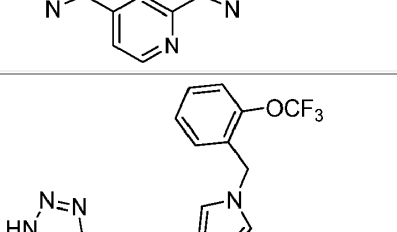
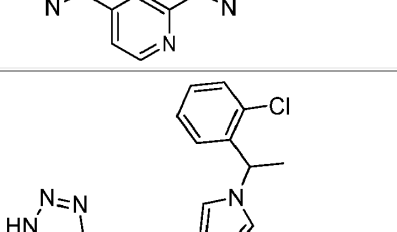
60

150

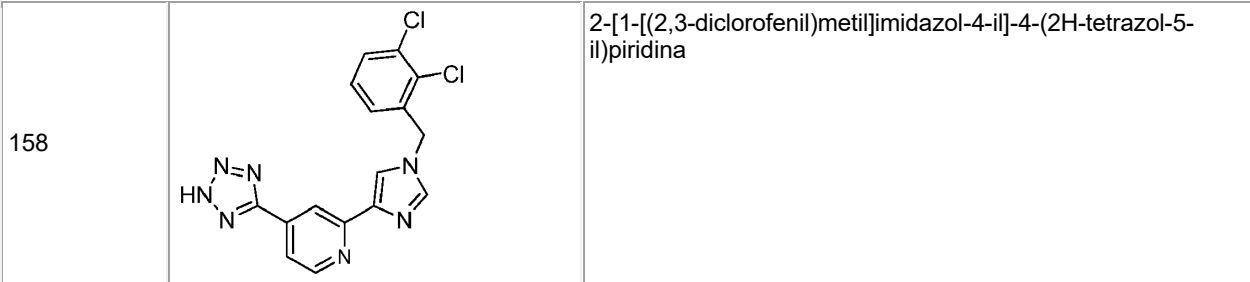


2-[5-(2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

65

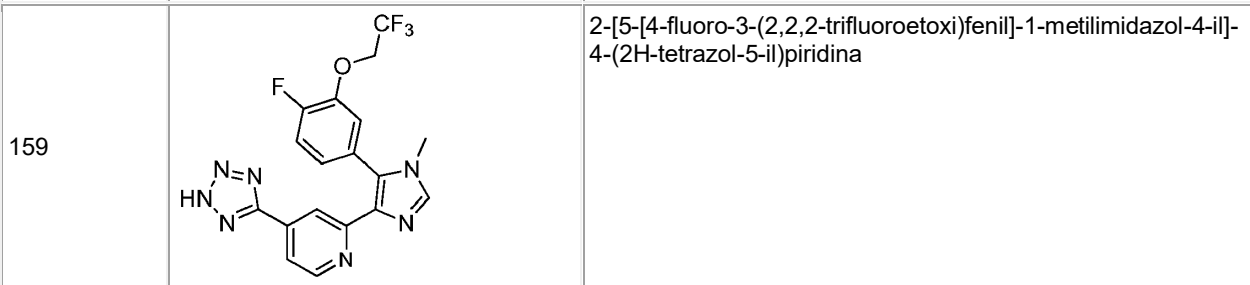
5	151		2-[1-[(2,6-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
10	152		4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina
15	153		2-[1-[[2-(2-metilpropoksi)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
20	154		2-[1-[[2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
25	155		2-[1-(naftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
30	156		4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[[2-(trifluorometoksi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina
35	157		2-[1-(1-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
40			
45			
50			
55			
60			
65			

5



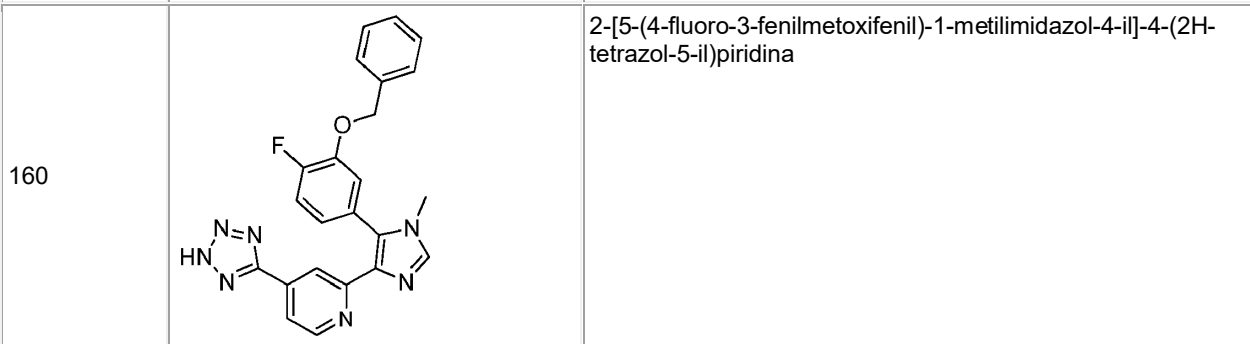
10

15



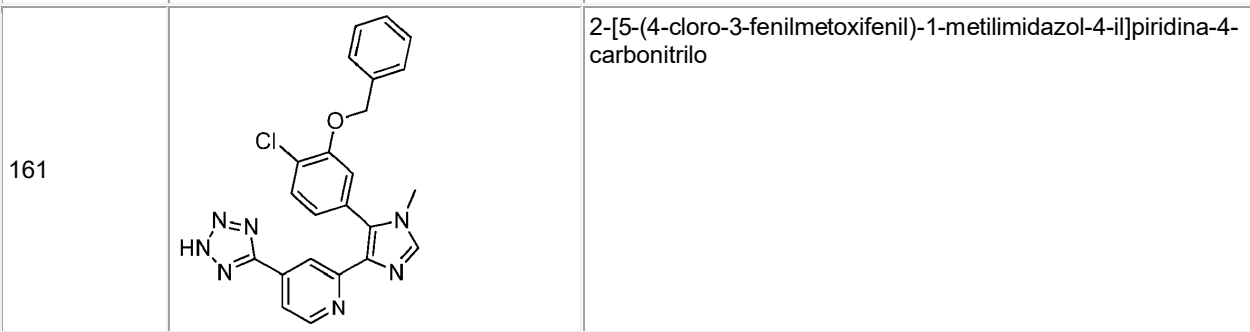
20

25



30

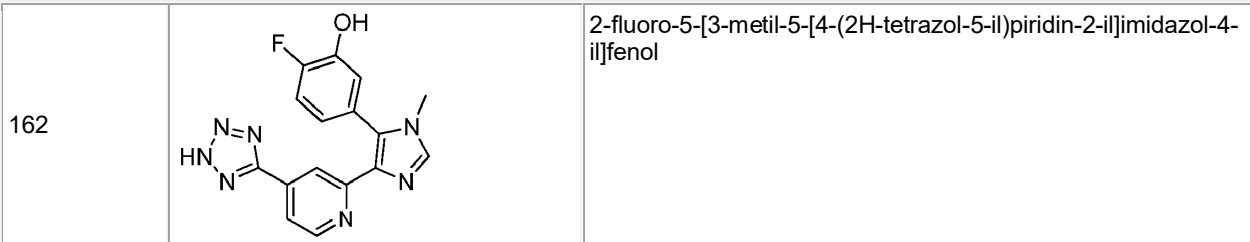
35



40

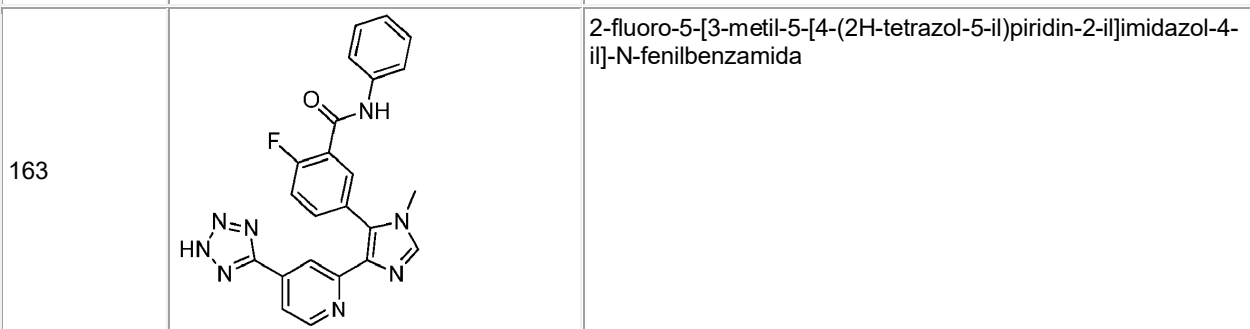
45

50

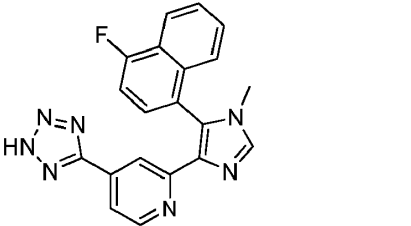
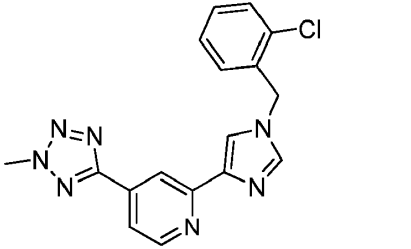
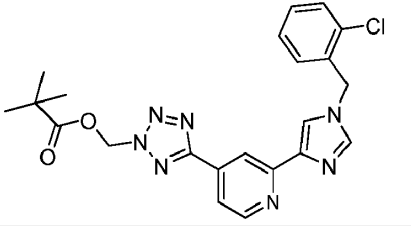
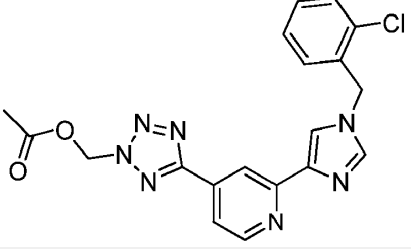
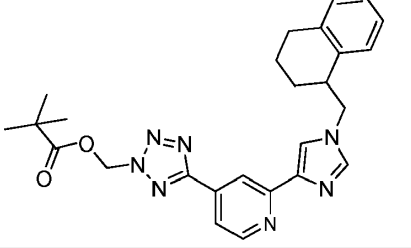
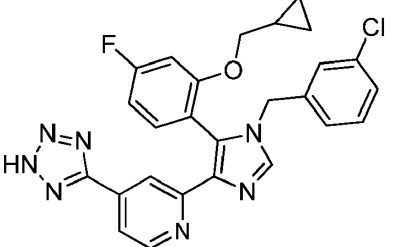


55

60

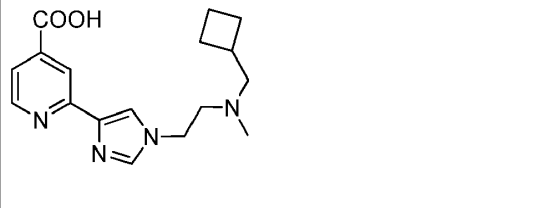
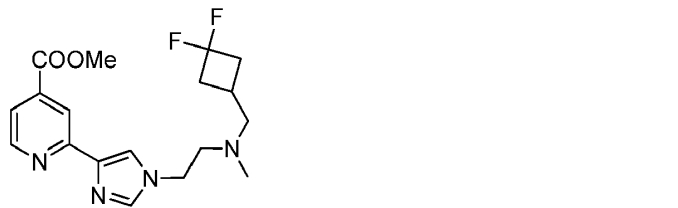
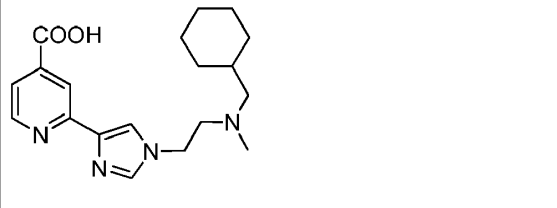
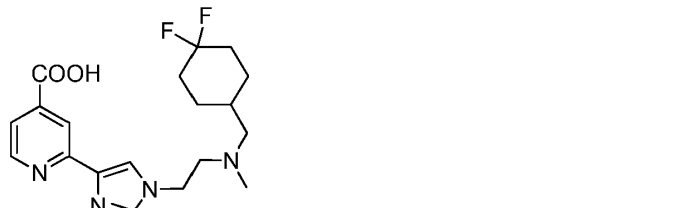
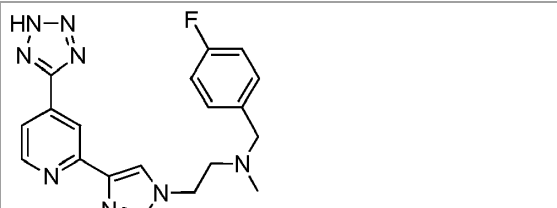
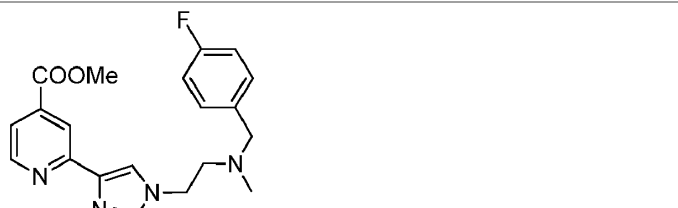
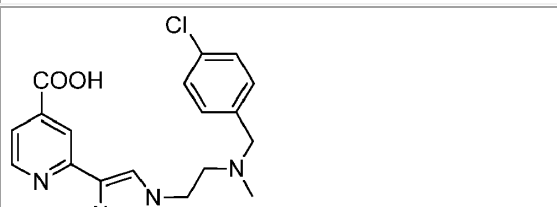
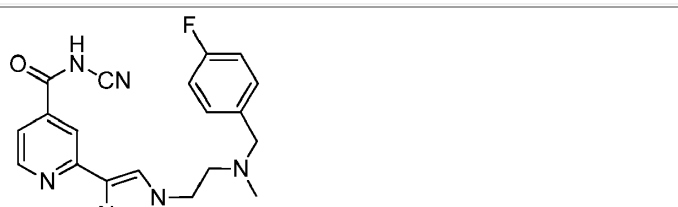
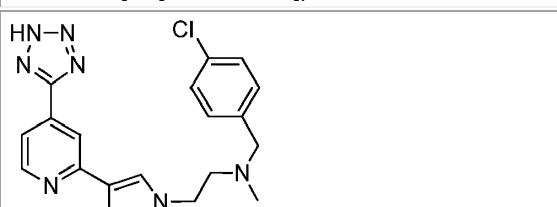
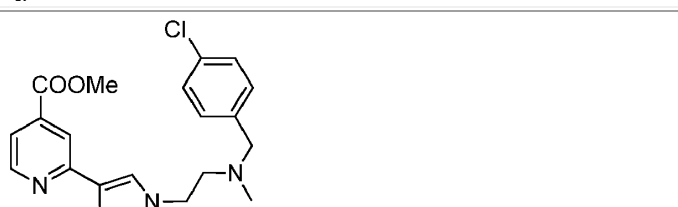
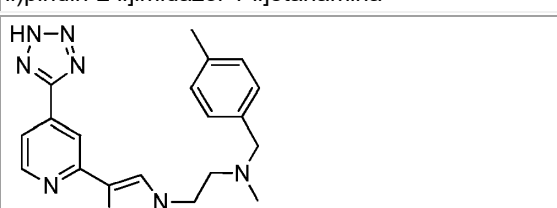
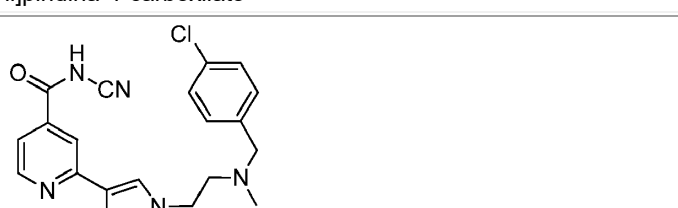


65

<p>5 10</p> <p>164</p>		<p>2-[5-(4-fluoronaftalen-1-il)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina</p>
<p>15 20</p> <p>165</p>		<p>2-(1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridina</p>
<p>25 30</p> <p>166</p>		<p>(5-(2-(1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il)metil pivalato</p>
<p>35 40</p> <p>167</p>		<p>(5-(2-(1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il)metil acetato</p>
<p>45 50</p> <p>168</p>		<p>(5-(2-(1-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il)metil pivalato</p>
<p>55 60</p> <p>169</p>		<p>2-(1-(3-clorobencil)-5-(2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina</p>

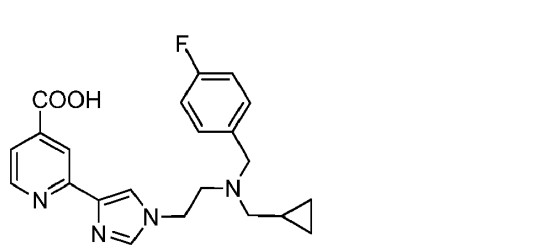
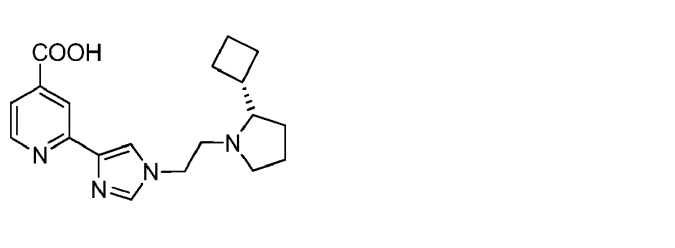
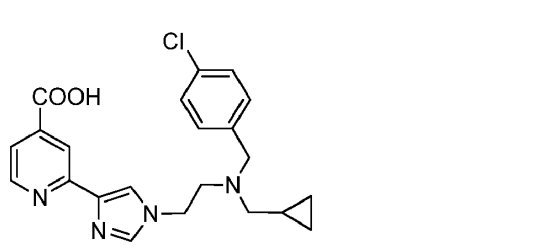
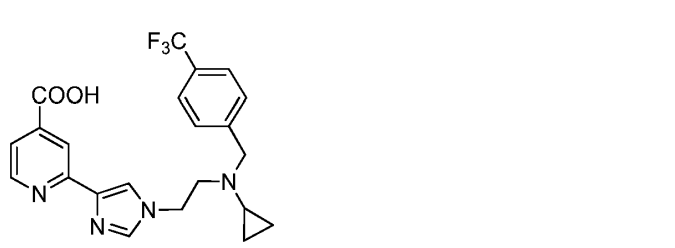
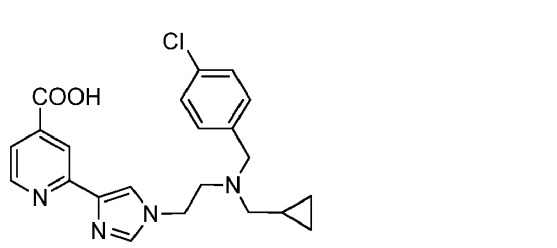
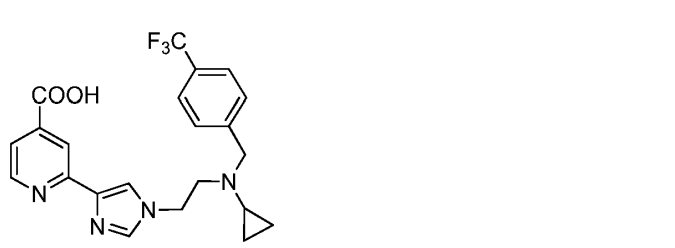
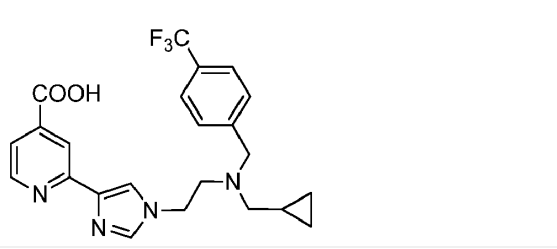
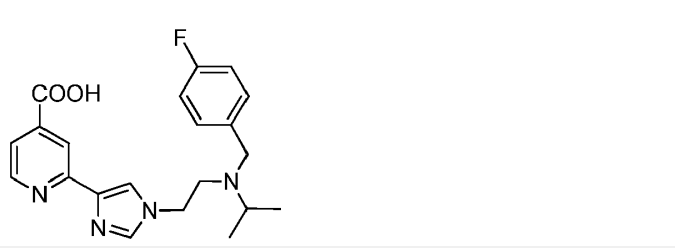
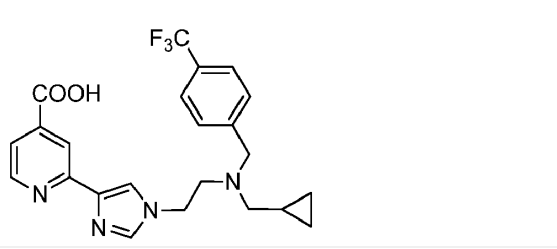
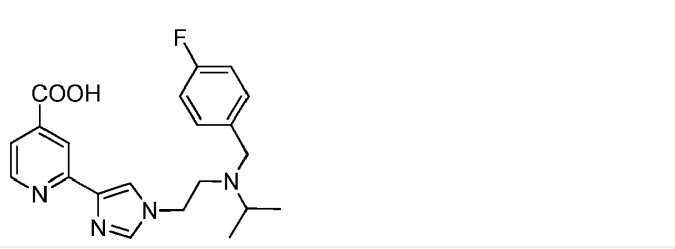
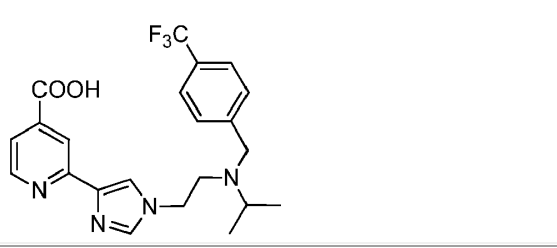
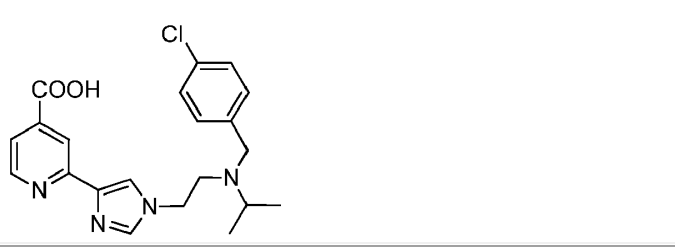
65 En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente tiene la estructura proporcionada en la Tabla 2.

TABLA 2

5		
10	ácido 2-[1-[2-[ciclobutilmetil(metil)amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	metil 2-[1-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metil(metil)amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato
15		
20	ácido 2-[1-[2-[ciclohexilmetil(metil)amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	ácido 2-[1-[2-[(4,4-difluorociclohexil)metil(metil)amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
25		
30	N-[(4-fluorofenil)metil]-N-metil-2-[4-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-1-il]etanamina	metil 2-[1-[2-[(4-fluorofenil)metil(metil)amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato
35		
40	ácido 2-[1-[2-[(4-clorofenil)metil(metil)amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	N-ciano-2-[1-[2-[(4-fluorofenil)metil(metil)amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida
45		
50	N-[(4-clorofenil)metil]-N-metil-2-[4-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-1-il]etanamina	metil 2-[1-[2-[(4-clorofenil)metil(metil)amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato
55		
60	N-metil-N-[(4-metilfenil)metil]-2-[4-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-1-il]etanamina	2-[1-[2-[(4-clorofenil)metil(metil)amino]etil]imidazol-4-il]-N-cianopiridina-4-carboxamida
65		

5		
10	N-metil-2-[4-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-1-il]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]etana mina	metil 2-[1-[2-[metil-[(4-metilfenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato
15		
20		
25	ácido 2-[1-[2-[(4-ciclopropilfenil)metil]metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	N-ciano-2-[1-[2-[metil-[(4-metilfenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida
30		
35		
40	N-[[4-ciclopropilfenil]metil]-N-metil-2-[4-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-1-il]etana mina	metil (trifluorometil)fenil]metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato
45		
50	ácido 2-[1-[2-[(2R)-2-fenilpirrolidin-1-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	N-ciano-2-[1-[2-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida
55		
60		
65	ácido 2-[1-[2-[(2R)-2-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	metil 2-[1-[2-[(4-ciclopropilfenil)metil]metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato

5		
10	ácido 2-[1-[2-[(2R)-2-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	N-ciano-2-[1-[2-[(4-ciclopropilfenil)metilmetilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida
15		
20	ácido 2-[1-[2-[(2R)-2-(4-metilfenil)pirrolidin-1-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	ácido 2-[1-[2-[(2S)-2-fenilpirrolidin-1-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
25		
30	ácido 2-[1-[2-[(2R)-2-ciclopropilpirrolidin-1-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	ácido 2-[1-[2-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
35		
40	ácido 2-[1-[2-[(2R)-2-ciclobutilpirrolidin-1-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	ácido 2-[1-[2-[(2S)-2-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
45		
50	ácido 2-[1-[2-[(4-clorofenil)metil-etilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	ácido 2-[1-[2-[(2S)-2-(4-metilfenil)pirrolidin-1-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
55		
60	ácido 2-[1-[2-[(4-trifluorometilfenil)metil-etilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	ácido 2-[1-[2-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
65	ácido 2-[1-[2-[(4-trifluorometilfenil)metil-etilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	ácido 2-[1-[2-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

5		
10	ácido 2-[1-[2-[(4-fluorofenil)metil-ciclopropilmetilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	ácido 2-[1-[2-(2-ciclobutilpirrolidin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
15		
20		
25	ácido 2-[1-[2-[(4-clorofenil)metil-ciclopropilmetilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	ácido 2-[1-[2-[(4-trifluorometilfenil)metil-ciclopropilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
30		
35		
40	ácido 2-[1-[2-[(4-trifluorometilfenil)metil-ciclopropilmetilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	ácido 2-[1-[2-[(4-fluorofenil)metil-isopropilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
45		
50	ácido 2-[1-[2-[(4-trifluorometilfenil)metil-isopropilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	ácido 2-[1-[2-[(4-clorofenil)metil-isopropilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

Preparación de los compuestos derivados de imidazol piridina sustituidos

55

Los compuestos usados en las reacciones descritas en la presente se preparan de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en esta técnica, a partir de productos químicos disponibles comercialmente y/o de compuestos descritos en la bibliografía química. Los "productos químicos comercialmente disponibles" se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New

65

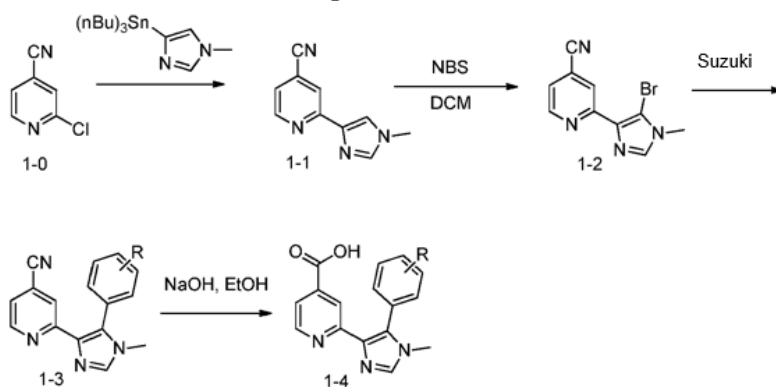
Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

Los métodos conocidos por los expertos en la técnica se identifican a través de varios libros de referencia y bases de datos. Los libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en la presente descripción o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler y otros, "Organic Functional Group Preparations," 2da Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2da Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2da Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ta Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Los libros de referencia y tratados adicionales adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en la presente descripción, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Segunda edición revisada y ampliada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2da Edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; Marzo, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4ta Edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7ma Edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2da Edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Enciclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

Los reactivos análogos y específicos también pueden identificarse a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (para más detalles puede contactarse a la American Chemical Society, Washington, DC). Las sustancias químicas conocidas pero no disponibles comercialmente en catálogos pueden prepararse por empresas de síntesis química personalizada, donde muchas de las casas de suministro de sustancias químicas estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de imidazol piridina sustituidos descritos en la presente descripción es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

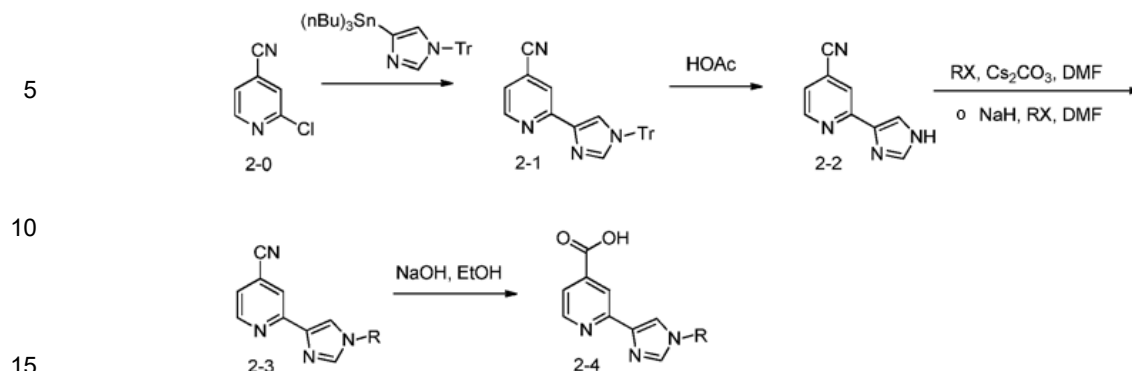
Los compuestos derivados de imidazol piridina sustituidos se preparan mediante las rutas sintéticas generales que se describen a continuación en los Esquemas 1-5.

Esquema 1



En el Esquema 1 se proporciona un método para preparar compuestos de Fórmula 1-4. A través del acoplamiento de Stille, 2-cloro-4-piridinonitrilo se trata con N-metil-4-(tributilestannilo)imidazol en un solvente orgánico, como tolueno, bajo calentamiento por microondas (por ejemplo, aproximadamente 120 °C), en presencia de un catalizador de Pd (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0)) para dar el intermedio 1-1. La reacción posterior con una cantidad estequiométrica de NBS proporciona un solo producto bromado 1-2. Usando la condición de Suzuki, se obtienen intermedios de fenil imidazol sustituidos 1-3, que al calentarse usando una solución acuosa de NaOH (5-10 N) en un solvente alcohólico como el EtOH producen los compuestos de ácido carboxílico de Fórmula 1-4.

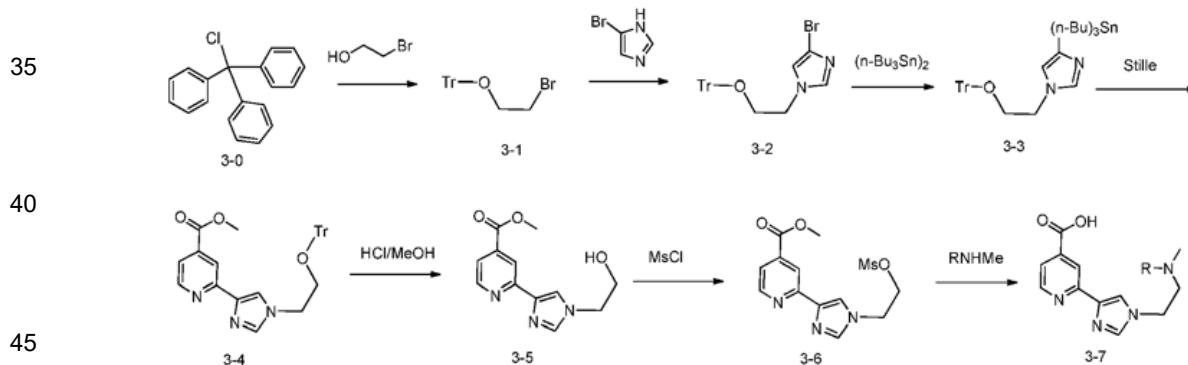
Esquema 2



En el Esquema 2 se proporciona un método para preparar compuestos de Fórmula 2-4. 2-Cloro-4-piridinonitrilo se trata con 4-(tributilestannilo)-1-tritilimidazol usando una condición de acoplamiento de Stille similar a la descrita en el Esquema 1 para obtener el intermedio de imidazol protegido con tritilo 2-1. Luego se trata con ácido acético a temperatura elevada (por ejemplo, 90 °C) para desproteger el grupo tritilo. El intermedio 2-2 se alquila luego con haluro de alquilo (cloro alquilo o bromo alquilo) usando una base, tal como hidruro de sodio o carbonato de cesio, en un solvente orgánico, como DMF, a temperatura ambiente (cuando se usa NaH) o bajo condiciones de calentamiento (por ejemplo, 90-120 °C, cuando se usa carbonato de cesio) para dar 2-3. La hidrólisis usando solución de hidróxido de sodio concentrado (por ejemplo, 5-10 N) en etanol al calentar (por ejemplo, 90 °C) proporciona los compuestos de ácido carboxílico de Fórmula 2-4.

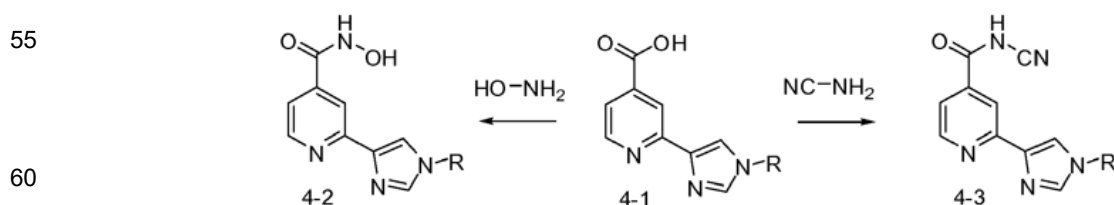
En el Esquema 3 se proporciona un método para preparar imidazol piridinas sustituidas con N-etilamino de Fórmula 3-7. 2-Bromoetanol se trata primero con cloruro de tritilo en presencia de una base, tal como TEA, en un solvente orgánico anhidro, tal como DCM, para dar 3-1. La alquilación de bromoimidazol (obtenido por bromación en imidazol usando bromo) usando 3-1, bajo tratamiento con hidruro de sodio da 3-2. Luego se convierte en reactivo de estaño usando bis (tributilestano), trifenil fosfina, acetato de paladio y una base (por ejemplo, carbonato de sodio)

Esquema 3



bajo condiciones de calentamiento. Mediante el acoplamiento de Stille como se describe en el Esquema 1, se obtiene imidazolo piridina 3-4 sustituida. El grupo protector de tritilo se elimina mediante tratamiento con un ácido, tal como HCl. El alcohol intermedio 3-5 se convierte luego en el mesilato, seguido por desplazamiento con aminas N-metil sustituidas en condiciones de calentamiento (por ejemplo, 110 °C) en un solvente orgánico, tal como tolueno. Tras la hidrólisis usando una solución de hidróxido de sodio (5-10 N), se obtienen los compuestos de ácido carboxílico de Fórmula 3-7.

Esquema 4

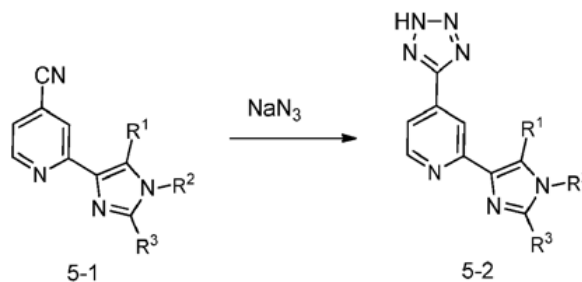


Los métodos para preparar los compuestos de Fórmula 4-2 y 4-3 se proporcionan en el Esquema 4. El tratamiento del ácido 4-1 con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, en un solvente, tal como DMF, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas proporciona los compuestos 4-2. El compuesto 4-1 también puede usarse para preparar N-acilcianamidas tal como el compuesto 4-3. El tratamiento de 4-1 con cianamida en

presencia de un reactivo de acoplamiento ácido, tal como HATU, en un solvente, tal como DMF, a una temperatura ambiente de 1 a 24 horas proporciona los compuestos 4-3.

Un método para preparar los compuestos de Fórmula 5-2 se proporciona en el Esquema 5. El tratamiento del nitrilo intermedio 5-1 con azida de sodio y cloruro de amonio en DMF seguido por calentamiento hasta 90 °C por 2 a 24 horas proporciona el derivado de tetrazol deseado 5-2.

Esquema 5



En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse entre los diversos sustituyentes descritos de otro modo en la presente descripción.

Composiciones Farmacéuticas

En ciertas modalidades, el compuesto derivado de imidazol piridina sustituido como se describe en la presente descripción se administra como un producto químico puro. En otras modalidades, el compuesto derivado de imidazol piridina sustituido como se describe en la presente descripción se combina con un portador farmacéuticamente adecuado o aceptable (también mencionado en la presente descripción como un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado sobre la base de una vía de administración elegida y una práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ra Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

En la presente descripción se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado de imidazol piridina sustituido, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o N-óxido del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El portador(es) (o excipiente(s)) es aceptable o adecuado si el portador es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Además se describe una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto derivado de imidazol piridina sustituido como se describe en la Fórmula (I) o (III) puede ser sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5 %, o menos de aproximadamente 1 %, o menos de aproximadamente 0,1 %, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como intermedios contaminantes o subproductos que se crean, por ejemplo, en uno o más de las etapas de un método de síntesis.

Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, sobres o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa u otro material adecuado que se disuelve fácilmente en el tracto digestivo. Se pueden usar portadores sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. (Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ra Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado de imidazol piridina sustituido como se describe en la presente puede diferir, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, humano), es decir, etapa de la enfermedad, estado general de salud, edad y otros factores que una persona experta en la técnica médica usará para determinar la dosis.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de una manera apropiada para la enfermedad a tratar (o prevenir) según lo determinen los expertos en la técnica médica. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas serán determinadas por factores tales como el estado del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis y régimen de tratamiento apropiado proporcionan la(s) composición(es) en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, como las remisiones completas o parciales más

frecuentes, o una mayor supervivencia libre de enfermedad y/o supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente pueden determinarse usando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen de sangre del paciente.

- 5 Las dosis orales pueden estar típicamente en el intervalo entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

Histona Desmetilasa

- 10 La cromatina es el complejo de ADN y proteínas que conforma los cromosomas. Las histonas son el principal componente proteico de la cromatina, que actúa como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por modificaciones covalentes de proteínas de histona y por proteínas no unidas a histona. Se conocen varias clases de enzimas que pueden modificar de manera covalente las histonas en varios sitios.

- 15 Las proteínas pueden modificarse post-traduccionalmente mediante la metilación en grupos amino de lisinas y grupos guanidino de argininas o carboximetilarse en aspartato, glutamato, o en el extremo C de la proteína. La metilación de proteínas post-traduccionales se ha implicado en una variedad de procesos celulares como el procesamiento de ARN, la señalización mediada por receptores y la diferenciación celular. Se conoce ampliamente que la metilación de proteínas post-traduccionales ocurre en las histonas y se sabe que tales reacciones son catalizadas por las metiltransferasas de las histonas, que transfieren los grupos metilo de la S-adenosil metionina (SAM) a histonas. Se conoce que la metilación de histona participa en un intervalo diverso de procesos biológicos que incluye la formación de heterocromatina, inactivación del cromosoma X y regulación transcripcional (Lachner y otros, (2003) J. Cell Sci. 116:2117-2124; Margueron y otros, (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15:163-176).

- 25 A diferencia de la acetilación, que generalmente se correlaciona con la activación transcripcional, si la metilación de la histona conduce a la activación de la transcripción o la represión depende del sitio particular de la metilación y el grado de metilación (por ejemplo, si un residuo de histona lisina particular es mono-, di- o trimetilado). Sin embargo, generalmente, la metilación en H3K9, H3K27 y H4K20 está vinculada al silenciamiento génico, mientras que la metilación en H3K4, H3K36 y H3K79 generalmente está asociada con la expresión activa de genes. Además, la tri- y dimetilación de H3K4 generalmente marca los sitios de inicio de la transcripción de los genes transcritos activamente, mientras que la mono-metilación de H3K4 se asocia con secuencias potenciadoras.

- Una "desmetilasa" o "proteína desmetilasa", como se menciona en la presente descripción, se refiere a una enzima que elimina al menos un grupo metilo de una cadena lateral de aminoácido. Algunas desmetilasas actúan sobre las histonas, por ejemplo, actúan como una histona H3 o H4 desmetilasa. Por ejemplo, una desmetilasa H3 puede desmetilar uno o más de H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 y/o H3K79. Alternativamente, una desmetilasa H4 puede desmetilar la histona H4K20. Se conocen desmetilasas que pueden desmetilar un sustrato mono, di y/o tri-metilado. Además, las histonas desmetilasas pueden actuar sobre un sustrato de histonas de núcleo metilado, un sustrato mononucleosoma, un sustrato dinucleosoma y/o un sustrato oligonucleosoma, sustrato peptídico y/o cromatina (por ejemplo, en un ensayo basado en células).

- La primera lisina desmetilasa descubierta fue la lisina desmetilasa específica 1 (LSD1/KDM1), que desmetila H3K4 o H3K9 mono- y dimetilada, usando flavina como un cofactor. Se predijo una segunda clase de dominio Jumonji C (JmjC) que contiene histonas desmetilasas, y se confirmó cuando se encontró una desmetilasa H3K36 usando un ensayo de liberación de formaldehído, que se denominó dominio JmjC que contiene histona desmetilasa 1 (JMJD1/KDM2A).

- Posteriormente se identificaron más proteínas que contenían el dominio JmjC y se pueden agrupar filogenéticamente en siete subfamilias: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY, y dominio JmjC solamente.

- 50 Familia JMJD2

- La familia JMJD2 de proteínas son una familia de histona desmetilasas que se sabe que desmetilan H3-K9 trimetiladas y dimetiladas, y fueron las primeras trimetil histona desmetilasas identificadas. En particular, se encontró que la expresión ectópica de los miembros de la familia JMJD2 disminuía dramáticamente los niveles de H3-K9 tri- y dimetilada, mientras aumentaba los niveles de H3-K9 monometilada, que deslocalizó la proteína 1 de la heterocromatina (HP1) y redujo los niveles generales de heterocromatina in vivo. Los miembros de la subfamilia JMJD2 de proteínas jumonji incluyen JMJD2C y sus homólogos JMJD2A, JMJD2B, JMJD2D y JMJD2E. Las características estructurales comunes encontradas en la subfamilia JMJD2 de proteínas Jumonji incluyen las secuencias JmjN, JmjC, PHD y Tdr.

- 60 Se sabe que JMJD2C, conocido además como GASC1 y KDM4C, desmetila la H3K9 y H3K36 trimetilada. La desmetilación de histonas por JMJD2C ocurre a través de una reacción de hidroxilación dependiente de hierro y α -cetoglutarato, en donde la descarboxilación oxidativa de α -cetoglutarato por JMJD2C produce dióxido de carbono, succinato y ferrilo y posteriormente el ferrilo hidroxila un grupo metilo de la lisina H3K9, liberando formaldehído. Se sabe que JMJD2C modula la regulación de la adipogénesis por el receptor nuclear PPAP γ y se sabe que está involucrado en la regulación de la autorrenovación en células madre embrionarias.

Familia JARID

Como se usa en la presente descripción, una "proteína JARID" incluye las proteínas de la subfamilia de JARID1 (por ejemplo, proteínas JARID1A, JARID1B, JARID 1C y JARID1D) y la subfamilia JARID2, así como sus homólogos. Una descripción y lista adicional de las proteínas JARID se puede encontrar en Klose y otros. (2006) Nature Reviews/Genetics 7:715-727. La familia JARID1 contiene varios dominios conservados: JmjN, ARID, JmjC, PHD y un dedo de zinc C5HC2.

JARID1A, también llamado KDM5A o RBP2, se encontró inicialmente como un ligando de la proteína retinoblastoma (Rb). Posteriormente, se descubrió que JARID1A funcionaba como una desmetilasa de H3K4 tri y dimetilada, y se encontró que promueve el crecimiento celular, mientras que inhibe la senescencia y la diferenciación. Por ejemplo, la anulación de JARID1A a partir de células de ratón inhibe el crecimiento celular, induce la senescencia y la diferenciación y causa la pérdida de pluripotencia de células madre embrionarias in vitro. Se encontró que JARID1A se sobreexpresa en el cáncer gástrico y se encontró que la pérdida de JARID1A reduce la tumorigénesis en un modelo de cáncer de ratón. Además, los estudios demostraron que la pérdida de la histona desmetilasa de la proteína de unión al retinoblastoma 2 (RBP2) suprime la tumorigénesis en ratones que carecen de Rb1 o Men1 (Lin y otros. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 16 de agosto de 2011, 108(33),13379-86; doi: 10.1073/pnas.1110104108) y llevan a la conclusión de que los fármacos inhibidores de la RBP2 tendrían actividad anticancerígena.

JARID1B, también conocido como KDM5B y PLU1, se encontró originalmente en experimentos para descubrir genes regulados por la tirosina quinasa HER2. Se encontró consistentemente que JARID1B se expresa en líneas celulares de cáncer de mama, aunque la restricción de JARID1B se encontró en tejidos adultos normales, con la excepción de los testículos. Además, se encontró que el 90 % de los carcinomas ductales invasivos expresan JARID1B. Además, se encontró que JARID1B está regulado al alza en los cánceres de próstata, mientras que tiene una expresión más limitada en la próstata benigna, y también se encontró que está regulado al alza en el cáncer de vejiga y cáncer de pulmón (tanto SCLC como NSCLC). Se encontró que JARID1B reprime los genes supresores de tumores, como BRCA1, CAV1 y 14-3-3σ y se descubrió que la destrucción de JARID1B aumenta los niveles de H3K4 trimetilado en estos genes.

FBXL10 y FBXL11

Las proteínas de repetición F-box y ricas en leucina 10 (FBXL10) y las proteínas de repetición F-box y ricas en leucina 11 (FBXL11) son proteínas multifuncionales de la familia F-box que desmetilan la histona H3 a través de un mecanismo basado en la hidroxilación. FBXL10, también conocida como desmetilasa 2B específica para lisina (K) (KDM2B) o histona desmetilasa 1B que contiene el dominio Jumonji C (JHDM1B), preferentemente desmetila la K4 trimetilada y la K36 dimetilada de la histona H3, pero contiene una actividad débil o nula para la H3-K36 mono y trimetiladas. FBXL10 contiene tres dominios, un dominio catalítico JMJC, un dominio F-box y un dominio de unión a ADN CXXC. El dominio JMJC N-terminal coordina el hierro y el α-cetoglutarato para catalizar la desmetilación a través del mecanismo basado en la hidroxilación. El dominio de unión al ADN CXXC permite que FBXL10 se una preferentemente a la región transcrita del ARN ribosomal, lo que conduce a la represión de la transcripción del gen del ARN ribosomal y, en última instancia, conduce a la inhibición del crecimiento y la proliferación celular. Se encontró que la FBXL10 está sobreexpresada en la leucemia mieloide aguda, el carcinoma de vejiga y el adenocarcinoma ductal pancreático. Recientemente, se demostró que FBXL10 regula la expresión de los genes diana de Polycomb, esas proteínas son reguladores epigenéticos esenciales para la diferenciación de las células madre. Esta regulación implica la participación de FBXL10 en la tumorigénesis a través de la regulación de estos genes objetivo de Polycomb.

FBXL11, conocida además como KDM2A o JHDM1A, desmetila la K36 mono- y dimetilada de la histona H3. El dominio de unión al ADN CXXC reconoce el ADN no metilado y se dirige a las regiones de la isla CpG donde elimina específicamente la metilación de H3K3. Además, se requiere que FBXL11 mantenga un estado heterocromático, mantenga la integridad centromérica y la estabilidad genómica durante la mitosis. Además, FBXL11 es un regulador negativo clave de NF-KB. La sobreexpresión de FBXL11 se observa en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) donde FBXL11 regula al alza la fosfo-ERK1/2 al reprimir la expresión de DUSP3 en líneas celulares de NSCLC. La regulación negativa de la expresión del gen gluconeogénico por FBXL11 da como resultado la supresión de dos enzimas gluconeogénicas que limitan la velocidad, que son críticas para mantener la homeostasis de la glucosa en la sangre.

También se describe un método para inhibir una enzima de histona desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima de histona desmetilasa con un compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además se describe un método para inhibir una enzima de histona desmetilasa, en donde la enzima de histona desmetilasa comprende un dominio JmjC y el método para inhibir una enzima de histona desmetilasa, en donde la enzima de histona desmetilasa se selecciona de JARID1A, JARID1B, JMJD2C, JMJD2A o FBXL10.

Métodos de tratamiento

En la presente descripción se describen métodos para modular la desmetilación en una célula o en un sujeto, generalmente o con respecto a uno o más genes diana específicos. La dimetilación puede modularse para controlar una variedad de funciones celulares, que incluyen, sin limitación: diferenciación; proliferación; apoptosis; tumorigénesis,

leucemogénesis u otros eventos de transformación oncogénica; pérdida de cabello; o diferenciación sexual. Por ejemplo, en la presente descripción se describe un método para tratar una enfermedad regulada por metilación y/o desmetilación de histonas en un sujeto que lo necesita al modular la actividad de una desmetilasa que comprende un dominio JmjC (por ejemplo, una histona desmetilasa tal como una proteína(s) JHDM).

También se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además se describe el método para tratar cáncer en un sujeto en donde el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma.

Además se describe un método para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el tumor se caracteriza por una pérdida de la función del gen del retinoblastoma (RB1).

Además se describe un método para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el tumor se caracteriza por una pérdida de la función del gene de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (Men1).

Otras modalidades y usos resultarán evidentes para un experto en la técnica a la luz de las presentes descripciones. Los siguientes ejemplos se proporcionan meramente como ilustrativos de varias modalidades y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

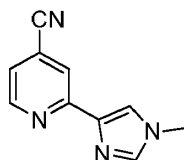
Ejemplos

I. Síntesis química

A menos que se indique lo contrario, los reactivos y solventes se usaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Se usaron solventes anhidros y artículos de vidrio secados al horno para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/u oxígeno. Los rendimientos no fueron optimizados. Los tiempos de reacción son aproximados y no fueron optimizados. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron en gel de sílice, a menos que se indique lo contrario. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J se reportan en Hertz. Para los espectros de protones, el pico del solvente se usó como el pico de referencia.

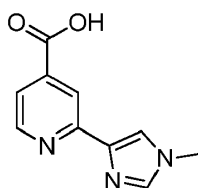
Ejemplo 1: ácido 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico

A: 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo



A una solución de 2-cloro-4-piridinanitrilo (300 mg, 2,16 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió N-metil-4-(tributylestannilo)imidazol (964 mg, 2,6 mmol), seguido por tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (150 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un iniciador de microondas por 1 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, el sólido se filtró y se secó para dar 250 mg de 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo como un sólido blanco. El filtrado se purificó por cromatografía rápida de columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$) para dar 100 mg adicionales del producto (total 350 mg, 88 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,73 (3H, s), 7,59 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,82 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,72 (1H, d, $J = 5$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcul. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4$, 185; Encontrado, 185.

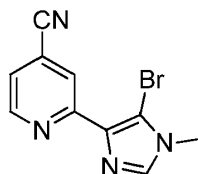
B: ácido 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico



Una solución de 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (50 mg, 0,3 mmol) en EtOH (2 mL) se trató con NaOH 10 N (0,5 ml) y se agitó a 90 °C por 2 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 40 %) como un sólido rosa claro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,72 (3H, s), 7,57 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,72 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J = 4,9$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcul. para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, 204; Encontrado, 204.

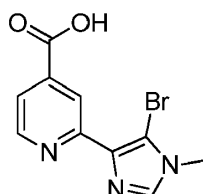
Ejemplo 2: ácido 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico

A: 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo



A una solución de 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (100 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió N-bromosuccinimida (102 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Se purificó después por cromatografía rápida de columna (EtOAc/Hexano) para proporcionar 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (140 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,67 (3H, s), 7,70 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 8,04 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,81 (1H, d, $J=4,2$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_4$, 264; Encontrado, 263, 265.

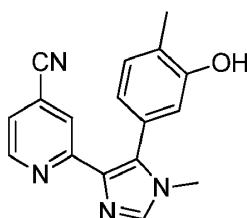
B. ácido 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 28 % de rendimiento a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,66 (3H, s), 7,65 (1H, dd, $J=1,4$ Hz y 4,9 Hz), 8,01 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,72 (1H, d, $J=4,9$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_2$, 283; Encontrado, 282, 284

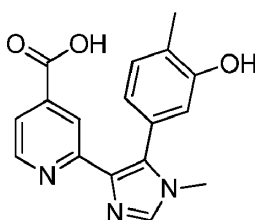
Ejemplo 3: ácido 2-[5-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



A un recipiente de microondas se añadió 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (79 mg, 0,3 mmol), ácido 3-hidroxi-4-metilfenil borónico (55 mg, 0,36 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (22 mg, 0,03 mmol), Na_2CO_3 2M (0,3 mL, 0,6 mmol) en 2 mL de dioxano. La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas a 120 °C por 1 h. Se purificó después por columna rápida ISCO (MeOH/DCM=0-5 %) para dar 60 mg del producto (69 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,11 (3H, s), 3,46 (3H, s), 6,71 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,75 (1H, s), 7,12 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 7,85 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J=5$ Hz), 9,36 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$, 291; Encontrado, 291.

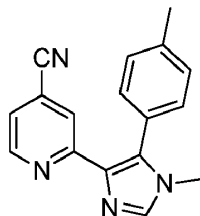
B. ácido 2-[5-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 28 % de rendimiento a partir de 2-[5-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,11 (3H, s), 3,44 (3H, s), 6,67 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 6,71 (1H, s), 7,07 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,48 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,43 (1H, d, $J=3,3$ Hz), 9,33 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$, 310; Encontrado, 310.

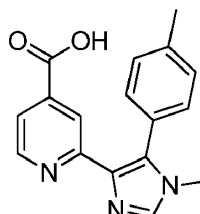
Ejemplo 4: ácido 2-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con 54 % de rendimiento a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido p-tolilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para C₁₇H₁₄N₄, 275; Encontrado, 275.

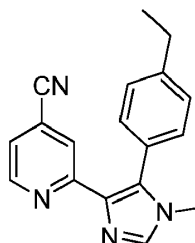
B. ácido 2-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 13 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,30 (3H, s), 3,40 (3H, s), 7,16-7,24 (4H, m), 7,41 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,76 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]Calcul. para C₁₇H₁₅N₃O₂, 294; Encontrado, 294.

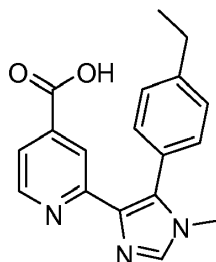
Ejemplo 5: ácido 2-[5-(4-etilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(4-etilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con 90 % de rendimiento a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-etilfenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para C₁₈H₁₆N₄, 289; Encontrado, 289.

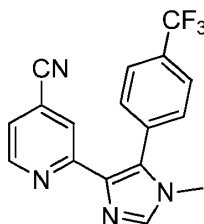
B. ácido 2-[5-(4-etilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 25 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-etilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,17 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,41 (3H, s), 7,19-7,27 (4H, m), 7,41 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,77 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]Calcul. para C₁₈H₁₇N₃O₂, 308; Encontrado, 308.

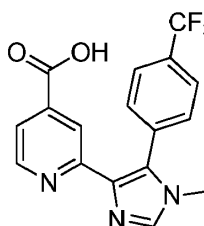
Ejemplo 6: 2-[1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico ácido

A. 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con 93 % de rendimiento a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para $C_{17}H_{11}F_3N_4$, 329; Encontrado, 329.

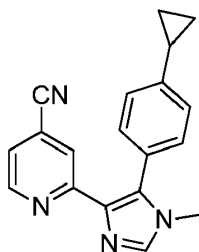
B. ácido 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 20 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,46 (3H, s), 7,60 (2H, d&s, J = 8 Hz), 7,72 (2H, d&s, J = 8,2 Hz), 7,86 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]Calcul. para $C_{17}H_{12}N_3F_3O_2$, 348; Encontrado, 348.

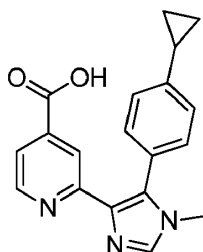
Ejemplo 7: ácido 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



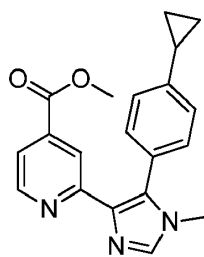
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-ciclopropilfenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para $C_{19}H_{16}N_4$, 301; Encontrado, 301.

B. ácido 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 24 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,75 (2H, m), 1,02 (2H, m), 1,99 (1H, m), 3,52 (3H, s), 7,17 (2H, d&s, J = 7,8 Hz), 7,31 (2H, d&s, J = 8,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 3,8 Hz), 8,13 (2H, s), 8,50 (1H, s). [M+H]Calcul. para $C_{19}H_{17}N_3O_2$, 320; Encontrado, 320.

Ejemplo 8: metil 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato



5

10

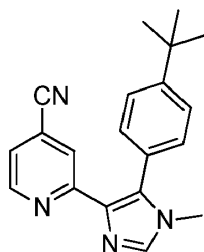
15

A una mezcla de ácido 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico (26 mg, 0,08 mmol, Ejemplo 7) en MeOH (5 mL) se añadió 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo por 1 h. Se concentró, se separó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido rosa claro (25 mg, 94 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,77 (2H, m), 1,02 (2H, m), 2,02 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,85 (3H, s), 7,22 (2H, d&s, $J=7,8$ Hz), 7,36 (2H, d&s, $J=8,1$ Hz), 7,64 (1H, d, $J=4,4$ Hz), 7,98 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,63 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 334; Encontrado, 334.

Ejemplo 9: ácido 2-[5-(4-terc-butilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

20

A. 2-[5-(4-terc-butilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



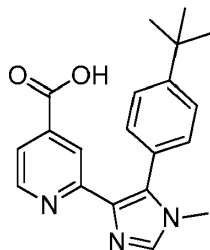
25

30

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-terc-butilfenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4$, 317; Encontrado, 317.

35

B. ácido 2-[5-(4-terc-butilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



40

45

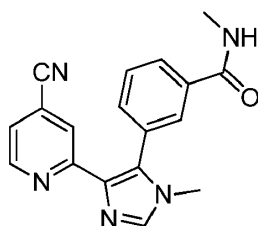
El compuesto del título se preparó con 13 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-terc-butilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,33 (9H, s), 3,48 (3H, s), 7,34 (2H, d&s, $J=8,1$ Hz), 7,44 (2H, d&s, $J=8,1$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=5,2$ Hz), 7,82 (1H, s), 8,26 (2H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, 336; Encontrado, 336.

50

Ejemplo 10: ácido 2-[1-metil-5-[3-(metilcarbamoil)fenil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 3-[4-(4-cianopiridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il]-N-metilbenzamida

55

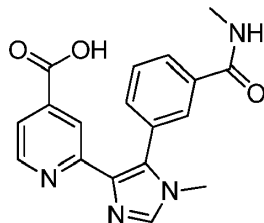


60

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 3-(N-metilaminocarbonyl)fenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$, 318; Encontrado, 318.

65

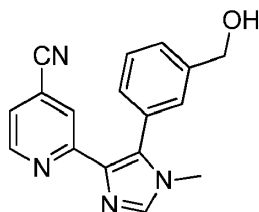
B. ácido 2-{1-metil-5-[3-(metilcarbamoil)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 26 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 3-[4-(4-cianopiridin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il]-N-metilbenzamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 2,78 (3H, d, J = 4,5 Hz), 3,67 (3H, s), 7,66 (3H, m), 7,86 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,60 (1H, s), 8,66 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₆N₄O₃, 337; Encontrado, 337.

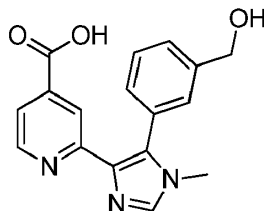
Ejemplo 11: ácido 2-{5-[3-(hidroximetil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

A. 2-{5-[3-(hidroximetil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 3-hidroximetilfenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₄N₄O, 291; Encontrado, 291.

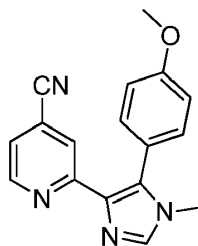
B. ácido 2-{5-[3-(hidroximetil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 32 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{5-[3-(hidroximetil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 3,70 (3H, s), 4,58 (2H, s), 7,14-7,51 (4H, m), 7,72 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,77 (1H, d, J = 4,1 Hz), 9,17 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₅N₃O₃, 310; Encontrado, 310.

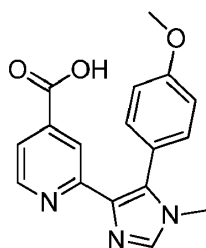
Ejemplo 12: ácido 2-{5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

A. 2-{5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y 4-metoxifenilborónico ácido de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₄N₄O, 291; Encontrado, 291.

B. ácido 2-{5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico



5

10

El compuesto del título se preparó con 24 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3,59 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,15 (2H, d&s, $J = 8,5$ Hz), 7,49 (2H, d&s, $J = 8,6$ Hz), 7,74 (2H, d, $J = 4,1$ Hz), 8,77 (1H, s),

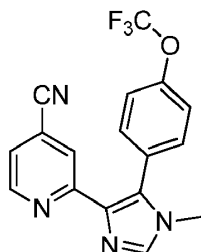
15

Ejemplo 13: ácido 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

A. 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo

20

25



30

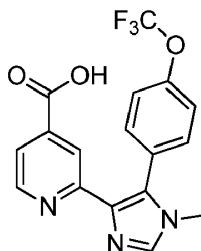
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, 345; Encontrado, 345.

35

B. ácido 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

40

45



50

El compuesto del título se preparó con 24 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3,51 (3H, s), 7,42 (2H, d&s, $J = 8,5$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 7,58 (2H, d & s, $J = 8,4$ Hz), 7,90 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,38 (1H, d, $J = 4,5$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 364; Encontrado, 364.

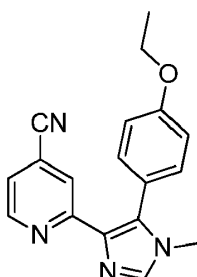
Ejemplo 14: ácido 2-[5-(4-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(4-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

55

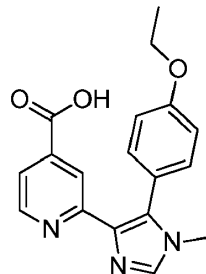
60

65



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-etoxifenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para $C_{18}H_{16}N_4O$, 305; Encontrado, 305.

5 B. ácido 2-[5-(4-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



10

15

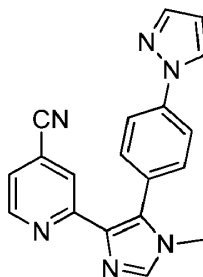
El compuesto del título se preparó con 34 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,38 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,59 (3H, s), 4,12 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,12 (2H, d&s, J = 8,3 Hz), 7,47 (2H, d&s, J = 8,2 Hz), 7,73 (2H, d, J = 4,3 Hz), 8,76 (1H, s), 9,01 (1H, s). [M+H]Calcul. para $C_{18}H_{17}N_3O_3$, 324; Encontrado, 324.

20

Ejemplo 15: ácido 2-{1-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

25

A. 2-{1-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo



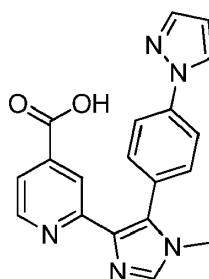
30

35

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-pirazol-1-il-fenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para $C_{19}H_{14}N_6$, 327; Encontrado, 327.

40

B. ácido 2-{1-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico



45

50

El compuesto del título se preparó con 31 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{1-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,53 (3H, s), 6,58 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,53 (2H, d&s, J = 8,6 Hz), 7,78 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,89 (2H, d&s, J = 8,6 Hz), 8,30 (2H, s), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz). [M+H]Calcul. para $C_{19}H_{15}N_5O_2$, 346; Encontrado, 346.

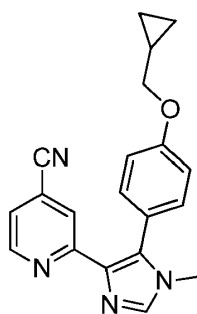
55

Ejemplo 16: ácido 2-{5-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

60

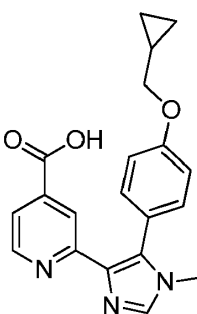
A. 2-{5-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo

65



15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-(ciclopropilmetoxi)fenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₈N₄O, 331; Encontrado, 331.

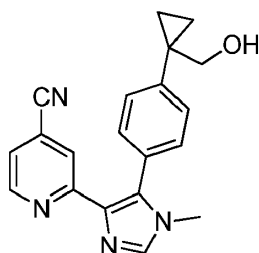
B. ácido 2-(5-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico



30 El compuesto del título se preparó con 31 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-(5-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,34 (2H, d, J = 5,0 Hz), 0,58 (2H, d, J = 5,8 Hz), 1,22 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,86 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,95 (2H, d&s, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, d&s, J = 8,7 Hz), 7,45 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,31 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₉N₃O₃, 350; Encontrado, 350.

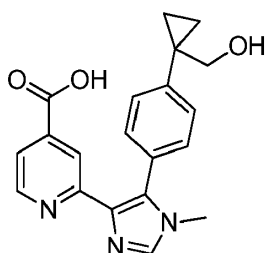
35 Ejemplo 17: ácido 2-(5-[4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico

A. 2-(5-[4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo



50 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₈N₄O, 331; Encontrado, 331.

B. ácido 2-(5-[4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico

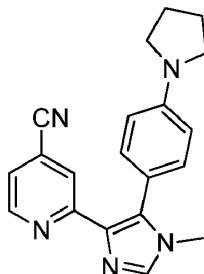


65 El compuesto del título se preparó con 27 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-(5-[4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,80 (2H, m), 0,88 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,55 (2H, s), 7,31

(4H, m), 7,44 (1H, d&d, J = 1,2 Hz y 4,9 Hz), 7,81 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]Calcul. para C₂₀H₁₉N₃O₃, 350; Encontrado, 350.

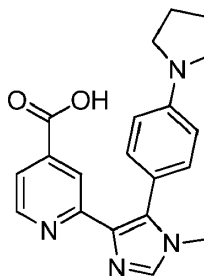
Ejemplo 18: ácido 2-{1-metil-5-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

A. 2-{1-metil-5-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-pirrolidinofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para C₂₀H₁₉N₅, 330; Encontrado, 330.

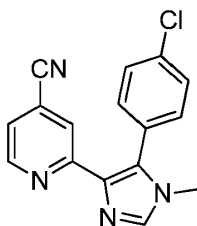
B. ácido 2-{1-metil-5-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 50 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{1-metil-5-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,97 (4H, m), 3,29 (4H, m), 3,45 (3H, s), 6,56 (2H, d&s, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d&s, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,77 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]Calcul. para C₂₀H₂₀N₄O₂, 349; Encontrado, 349.

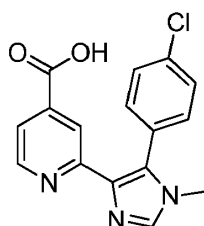
Ejemplo 19: ácido 2-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-clorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para C₁₆H₁₁ClN₄, 296; Encontrado, 295, 297.

B. ácido 2-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

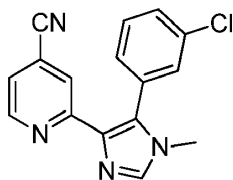


El compuesto del título se preparó con 30 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,49 (3H, s), 7,45 (5H, m), 7,85 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,27 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₂ClN₃O₂, 315; Encontrado, 314, 316.

5

Ejemplo 20: ácido 2-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



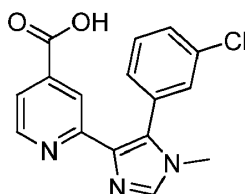
10

15

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 3-clorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₁ClN₄, 296; Encontrado, 295, 297.

20

B. ácido 2-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



25

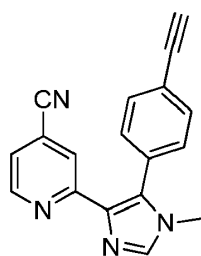
30

El compuesto del título se preparó con 26 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,51 (3H, s), 7,37 (1H, m), 7,44 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,28 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₂ClN₃O₂, 315; Encontrado, 314, 316.

35

Ejemplo 21: ácido 2-[5-(4-etinilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(4-etinilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



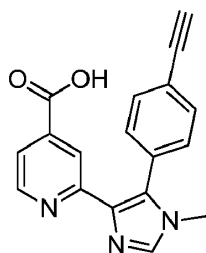
40

45

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y 4-(dihidroxiborofenil)acetileno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₂N₄, 285; Encontrado, 285.

50

B. ácido 2-[5-(4-etinilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



55

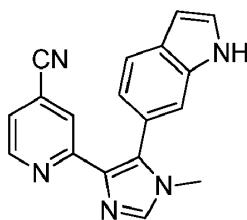
60

El compuesto del título se preparó con 6 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-etinilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,42 (3H, s), 3,70 (1H, s), 4,25 (1H, s), 7,41 (2H, d&s, J = 8,3 Hz), 7,50 (2H, d&s, J = 8,0 Hz), 7,65 (1H, m), 7,83 (1H, s), 8,21 (2H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₃N₃O₂, 304; Encontrado, 304.

65

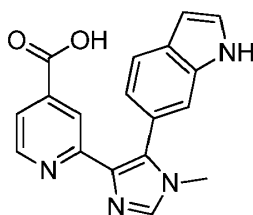
Ejemplo 22: ácido 2-[5-(1H-indol-6-il)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(1H-indol-6-il)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 6-indolilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₃N₅, 300; Encontrado, 300.

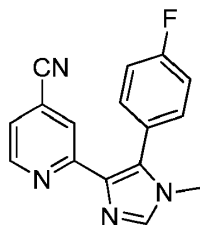
B. ácido 2-[5-(1H-indol-6-il)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 20 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(1H-indol-6-il)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 3,42 (3H, s), 6,47 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J = 1,3 Hz y 8,2 Hz), 7,41 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,81 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 4,4 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₄N₄O₂, 319; Encontrado, 319.

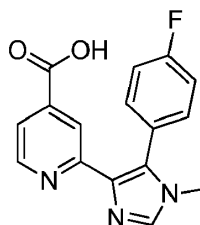
Ejemplo 23: ácido 2-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₁FN₄, 279; Encontrado, 279.

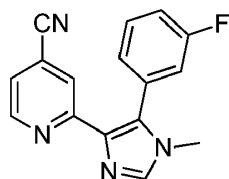
B. ácido 2-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 23 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 3,48 (3H, s), 7,25 (2H, m), 7,47 (3H, m), 7,84 (1H, s), 8,26 (2H, m). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₂FN₃O₂, 298; Encontrado, 298.

Ejemplo 24: ácido 2-[5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

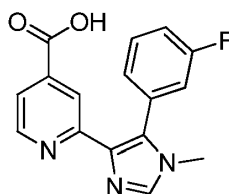


5

10

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 3-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para $C_{16}H_{11}FN_4$, 279; Encontrado, 279.

B. ácido 2-[5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



15

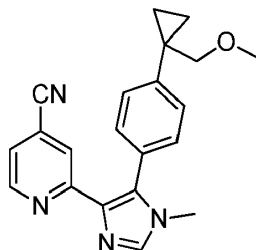
20

El compuesto del título se preparó con 34 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,51 (3H, s), 7,23-7,31 (3H, m), 7,46-7,49 (2H, m), 7,87 (1H, s), 8,29-8,32 (2H, m). [M+H]Calcul. para $C_{16}H_{12}FN_3O_2$, 298; Encontrado, 298.

25

Ejemplo 25: ácido 2-(5-{4-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico

A. 2-(5-{4-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo



30

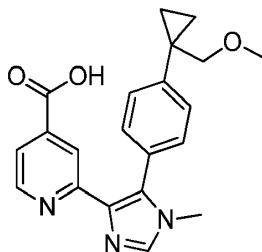
35

A una solución de 2-(5-{4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil}-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (30 mg, 0,09 mmol; Ejemplo 17, parte A) en DMF anhidro (2 mL) a 0°C se añadió 60 % NaH (6 mg, 0,136 mmol). Después de agitar por 10 minutos, MeI (10 μ L, 0,136 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por 3 h. Se purificó después por cromatografía de columna rápida ISCO (MeOH/DCM=0-5 %) para dar el producto del título el cual se usó para la siguiente etapa. [M+H]Calcul. para $C_{21}H_{20}N_4O$, 345; Encontrado, 345.

40

45

B. ácido 2-(5-{4-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico



50

55

El compuesto del título se preparó con 15 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-(5-{4-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,90 (4H, s), 3,26 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (2H, s), 7,29 (4H, m), 7,41 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,78 (1H, s), 8,18 (2H, d&s, $J = 5,9$ Hz), 8,38 (1H, s). [M+H]Calcul. para $C_{21}H_{21}N_3O_3$, 364; Encontrado, 364.

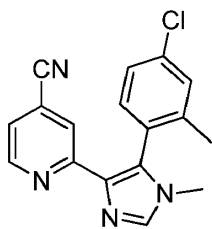
60

Ejemplo 26: ácido 2-[5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

65

A. 2-[5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

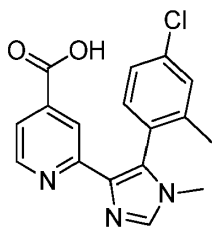
5



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₃ClN₄, 310; Encontrado, 309, 311.

15 B. ácido 2-[5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

15



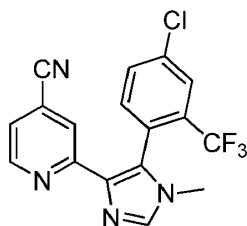
20

25 El compuesto del título se preparó con 3 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₄ClN₃O₂, 329; Encontrado, 328, 330.

Ejemplo 27: ácido 2-[5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

30 A. 2-[5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

30

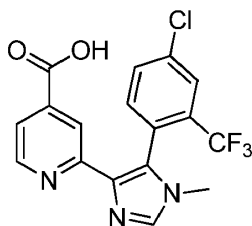


35

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-cloro-2-trifluorometilfenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₀ClF₃N₄, 364; Encontrado, 363, 365.

45 B. ácido 2-[5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

45



50

55 El compuesto del título se preparó con 2 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₁ClF₃N₃O₂, 383; Encontrado, 382, 384.

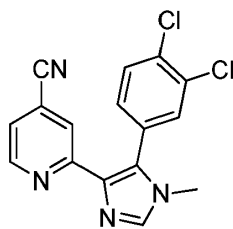
Ejemplo 28: ácido 2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

60 A. 2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

60

65

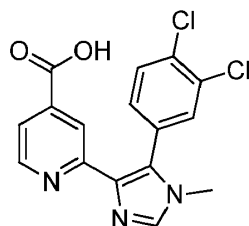
5



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 3,4-diclorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₀Cl₂N₄, 330; Encontrado, 329, 331.

15 B. ácido 2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

15



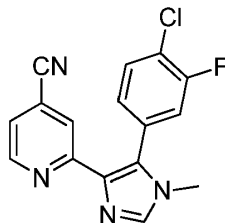
20

25 El compuesto del título se preparó con 12 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 3,53 (3H, s), 7,43 (1H, dd, J = 2,0 Hz y 8,3 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 1,8 Hz y 5,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,90 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₂, 349; Encontrado, 348, 350.

30 Ejemplo 29: ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

35



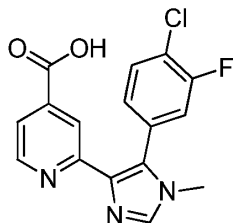
40

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₀ClFN₄, 314; Encontrado, 313, 315.

45

B. ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

50



55

El compuesto del título se preparó con 3 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 3,57 (3H, s), 7,27 (1H, dd, J = 8,7 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 4,2 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,85 (1H, s), 8,20 (1H, m), 8,28 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₁ClFN₃O₂, 333; Encontrado, 332, 334.

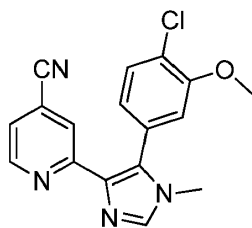
60

Ejemplo 30: ácido 2-[5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

65

5

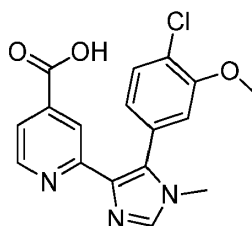


10

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-cloro-3-metoxifenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₃ClN₄O, 326; Encontrado, 325, 327.

B. ácido 2-[5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

15



20

25

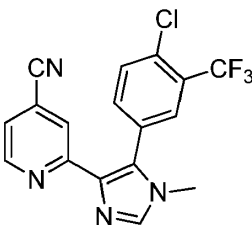
El compuesto del título se preparó con 8 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 3,53 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,00 (1H, dd, J = 1,7 Hz y 8,3 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 1,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 4,1 Hz), 7,87 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 4,4 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₄ClN₃O₃, 345; Encontrado, 344, 346.

30

Ejemplo 31: ácido 2-[5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4 il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

35



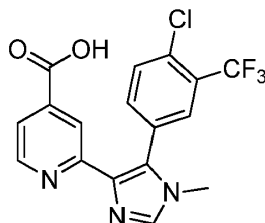
40

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-cloro-3-trifluorometilfenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₀ClF₃N₄, 364; Encontrado, 363, 365.

45

B. ácido 2-[5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

50



55

El compuesto del título se preparó con 5 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 3,55 (3H, s), 7,49 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,78 (2H, s), 7,91 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,35 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₁ClF₃N₃O₂, 383; Encontrado, 382, 384.

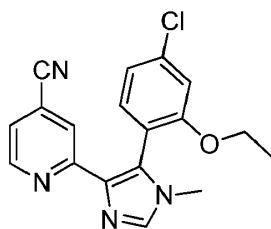
60

Ejemplo 32: ácido 2-[5-(4-cloro-2-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(4-cloro-2-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

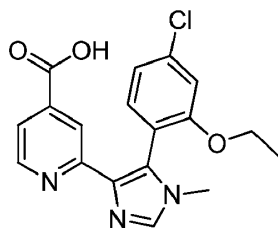
65

5



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-cloro-2-etoxifenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₅ClN₄O, 340; Encontrado, 339, 341.

15 B. ácido 2-[5-(4-cloro-2-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



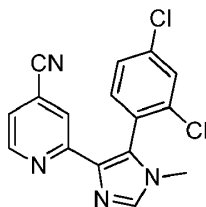
20

25 El compuesto del título se preparó con 2 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-cloro-2-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 0,96 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,48 (3H, s), 3,86 (1H, m), 4,02 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J = 2,0 Hz y 8,1 Hz), 7,14 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,84 (1H, s), 8,28 (2H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₆ClN₃O₃, 359; Encontrado, 358, 360.

30 Ejemplo 33: ácido 2-[5-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

35

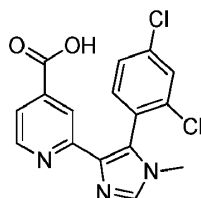


40

45 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 2,4-diclorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₀Cl₂N₄, 330; Encontrado, 329, 331.

B. ácido 2-[5-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

50

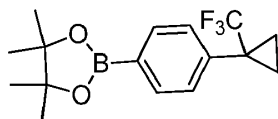


55 El compuesto del título se preparó con 2 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 3,41 (3H, s), 7,44 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 1,8 Hz y 8,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,90 (1H, s), 8,26 (1H, m), 8,33 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₂, 349; Encontrado, 348, 350.

60 Ejemplo 34: ácido 2-(1-metil-5-[4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico

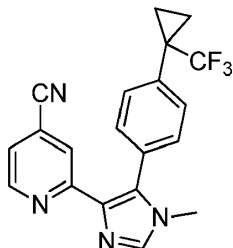
4,4,5,5-tetrametil-2-[4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1,3,2-dioxaborolano

65



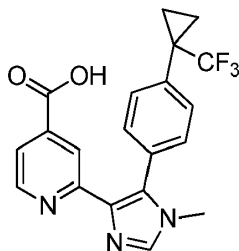
A una solución de 1-bromo-4-(1-trifluorometil-ciclopropil)benzeno (265 mg, 1 mmol) en 10 mL de dioxano, se añadió bis(pinacolato)diboro (305 mg, 1,2 mmol), PdCl₂(dppf) (40 mg, 0,05 mmol) y acetato de potasio (294 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 90°C bajo nitrógeno por 18 h. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de columna rápida ISCO (EtOAc/Hexano=0-50 %) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (250 mg, 80 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,03 (4H, m), 1,31 (12 H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,1 Hz).

A. 2-(1-metil-5-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₅F₃N₄, 369; Encontrado, 369.

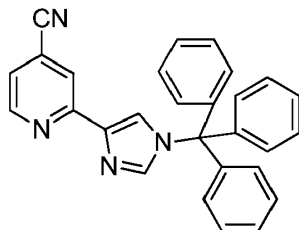
B. ácido 2-(1-metil-5-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 34 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-(1-metil-5-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,19 (2H, m), 1,38 (2H, m), 3,51 (3H, s), 7,44-7,51 (5H, m), 7,85 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,27 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₆F₃N₃O₂, 388; Encontrado, 388.

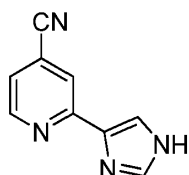
Ejemplo 35: ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-propil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo

Etapas 1: 2-[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con 77 % de rendimiento a partir de 2-cloro-4-piridinonitrilo y 4-(tributylestannilo)-1-tritilimidazol de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1, parte A. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 7,17 (5H, m), 7,40-7,47 (10 H, m), 7,49 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 1,5 Hz y 5,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,67 (1H, d, 5,0 Hz).

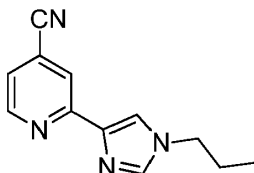
Etapas 2: 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo



Una solución de 2-[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo (510 mg, 1,2 mmol) en ácido acético (10 ml) se calentó a 90°C por 18 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de columna rápida ISCO (EtOAc/Hexano=0-

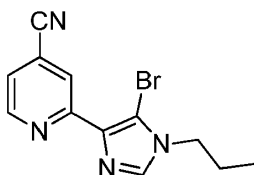
100 %) para obtener 130 mg del producto. Ningún material de partida se recuperó y se calentó en ácido acético nuevamente durante la noche a 90°C. Se obtuvo producto adicional para dar un total de 160 mg del producto como un sólido amarillo claro (78 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 7,62 (1H, dd, J = 1,2 Hz y 4,9 Hz), 7,81 (2H, s), 8,13 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₉H₆N₄, 171; Encontrado, 171.

A. 2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo



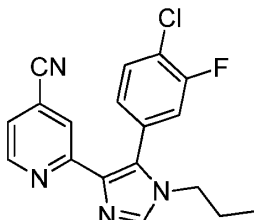
Una solución de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (90 mg, 0,53 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se enfrió en un baño de agua helada. Hidruro de sodio (60 %, 32 mg, 0,8 mmol) se añadió cuidadosamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos, después de lo cual 1-bromopropano (73 µL, 0,8 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. y se agitó por 1 h y se purificó después por columna rápida ISCO (MeOH/ DCM=0-5 %). 80 mg del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (71 %). [M+H]⁺Calcul. para C₁₂H₁₂N₄, 213; Encontrado, 213.

B. 2-(5-bromo-1-propil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo



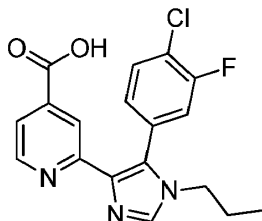
El compuesto del título se preparó con 62 % de rendimiento a partir de 2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,76 (2H, q, J = 7,3 Hz y 7,2 Hz), 4,02 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 1,4 Hz y 5,0 Hz), 8,08 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,81 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₂H₁₁BrN₄, 292; Encontrado, 291, 293.

C. 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-propil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-propil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₄ClFN₄, 342; Encontrado, 341, 343.

D. ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-propil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

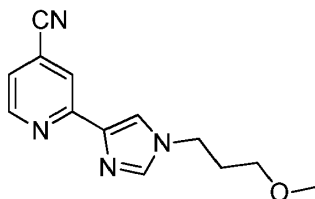


El compuesto del título se preparó con 37 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-propil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 0,72 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (2H, q, J = 7,4 Hz y 7,2 Hz), 3,85 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 1,3 Hz y 8,2 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 1,2 Hz y 6,2 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 1,7 Hz y 10,2 Hz), 7,64 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,92 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,31 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₅ClFN₃O₂, 361; Encontrado, 360, 362.

Ejemplo 36: ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

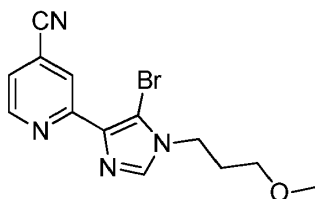
5



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y 1-bromo-3-metoxipropano de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 35, parte A. [M+H]Calcul. para $C_{13}H_{14}N_4O$, 243; Encontrado, 243.

B. 2-[5-bromo-1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

15



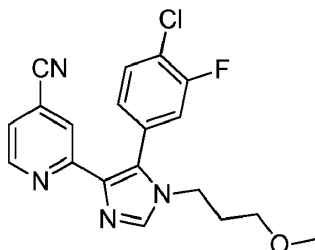
20

25 El compuesto del título se preparó con 83 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 2. [M+H]Calcul. para $C_{13}H_{13}BrN_4O$, 322; Encontrado, 321, 323.

25

C. 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

30



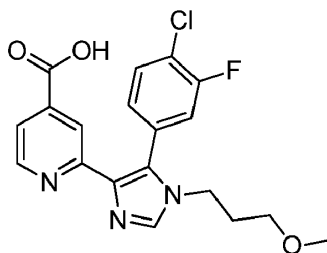
35

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-bromo-1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para $C_{19}H_{16}ClFN_4O$, 372; Encontrado, 371, 373.

40

D. ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

45



50

55 El compuesto del título se preparó con 15 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,73 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,16 (3H, s), 3,21 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,93 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 1,4 Hz y 9,0 Hz), 7,63 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,89 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,28 (1H, s). [M+H]Calcul. para $C_{19}H_{17}ClFN_3O_3$, 391; Encontrado, 390, 392.

55

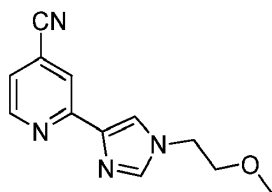
Ejemplo 37: ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

60

A. 2-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

65

5

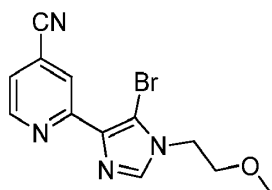


10

El compuesto del título se preparó 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y 2-bromo-etilmetiléter de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 35, parte A. [M+H]Calcul. para $C_{12}H_{12}N_4O$, 229; Encontrado, 229.

B. 2-[5-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

15



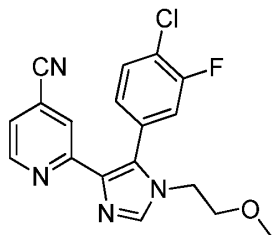
20

El compuesto del título se preparó con 54 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 2. [M+H]Calcul. para $C_{12}H_{11}BrN_4O$, 308; Encontrado, 307, 309.

25

C. 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

30



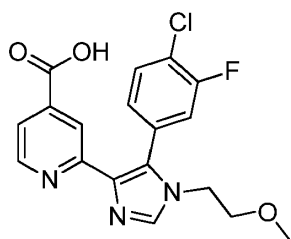
35

El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para $C_{18}H_{14}ClFN_4O$, 358; Encontrado, 357, 359.

40

D. ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

45



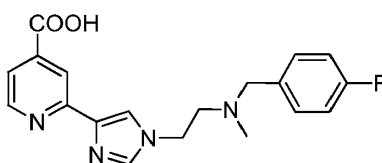
50

El compuesto del título se preparó con 42 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,19 (3H, s), 3,43 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,01 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 1,6 Hz y 10,3 Hz), 7,62 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,88 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,24 (1H, s). [M+H]Calcul. para $C_{18}H_{15}ClFN_3O_3$, 377; Encontrado, 376, 378.

55

Ejemplo 38: ácido 2-[1-[2-(4-fluorofenil)metil-metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

60



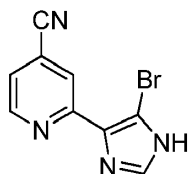
65

El compuesto del título se preparó con 23 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-(metilsulfonil)oxi]etil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato y 4-fluoro-N-metilbencilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo

58. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 2,18 (3H, s), 2,69 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,51 (2H, s), 4,00 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,15 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 7,03 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 7,20 (2H, dd, $J = 8,7$ Hz y 2,8 Hz), 7,52 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,78 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J = 4,3$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$, 355; Encontrado, 355.

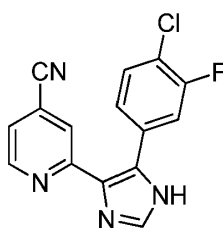
5 Ejemplo 39: ácido 2-{5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

A. 2-(5-bromo-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo



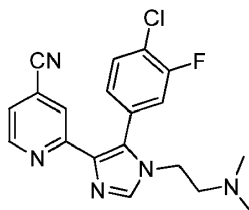
15 El compuesto del título se preparó con 91 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 2. $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrN}_4$, 250; Encontrado, 249, 251.

20 B. 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



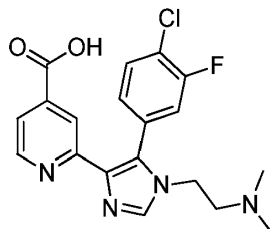
25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClFN}_4$, 300; Encontrado, 299, 301.

30 C. 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo (ver anteriormente) e hidrógeno bromuro de dimetilaminometilo sal de bromuro de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 35, parte A. $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClFN}_5$, 371; Encontrado, 370, 372.

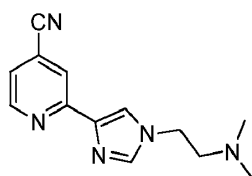
40 D. ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



45 El compuesto del título se preparó con 6 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,03 (6H, s), 2,33 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,93 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J = 10,2$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 1,5$ Hz y 5,02 Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 1,9$ Hz y 10,6 Hz), 7,62 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,89 (1H, s), 8,11 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,21 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}_2$, 390; Encontrado, 389, 391.

50 Ejemplo 40: ácido 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

55 A. 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo

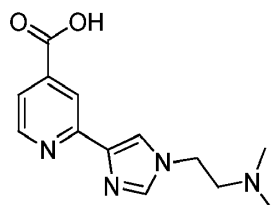


5

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo e hidrógeno bromuro de dimetilaminometilo sal de bromuro de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 35, parte A. [M+H]Calcul. para $C_{13}H_{15}N_5$, 242; Encontrado, 242.

10

B. ácido 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico



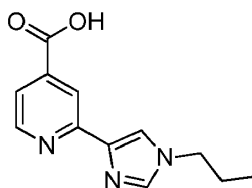
15

20

El compuesto del título se preparó con 45 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,20 (6H, s), 2,58 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 1,4 Hz y 4,8 Hz), 7,69 (2H, 2s), 8,20 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]Calcul. para $C_{13}H_{16}N_4O_2$, 261; Encontrado, 261.

25

Ejemplo 41: ácido 2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico



30

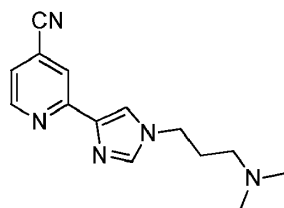
35

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Ejemplo 35A) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,85 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,77 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,97 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,73 (2H, 2s), 8,27 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 4,4 Hz). [M+H]Calcul. para $C_{12}H_{13}N_3O_2$, 232; Encontrado, 232.

40

Ejemplo 42: ácido 2-{1-[3-(dimetilamino)propil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

A. 2-{1-[3-(dimetilamino)propil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo



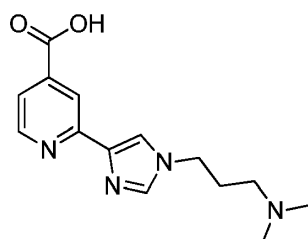
45

50

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo e hidrógeno bromuro de (3-bromopropil)dimetilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 35, parte A. [M+H]Calcul. para $C_{14}H_{17}N_5$, 256; Encontrado, 256.

55

B. ácido 2-{1-[3-(dimetilamino)propil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico



60

65

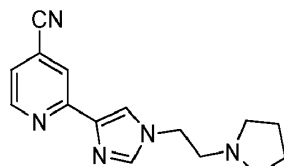
El compuesto del título se preparó con 21 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{1-[3-(dimetilamino)propil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,90 (2H, m), 2,12 (6H, s), 2,16 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,02 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 1,6 Hz y 4,9 Hz), 7,68 (2H, s), 8,21 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₄H₁₈N₄O₂, 275; Encontrado, 275.

5

Ejemplo 43: ácido 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

A. 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo

10



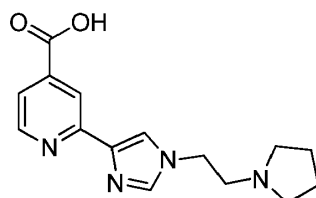
15

Una mezcla de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (20 mg, 0,12 mmol), hidrógeno cloruro de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (34 mg, 0,2 mmol) y carbonato de cesio (130 mg, 0,4 mmol) en 2 mL de DMF se calentó a 90°C por 2 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de columna rápida ISCO (MeOH/DCM=0-100 %). [M+H]⁺Calcul. para C₁₅H₁₇N₅, 268; Encontrado, 268.

20

B. ácido 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

25



30

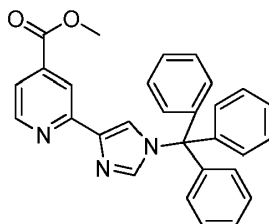
El compuesto del título se preparó con 30 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,66 (4H, m), 2,50 (4H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 1,4 Hz y 4,9 Hz), 7,70 (2H, s), 8,21 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₅H₁₈N₄O₂, 287; Encontrado, 287.

35

Ejemplo 44: metil 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxilato metil 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato

A. metil 2-[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato

40

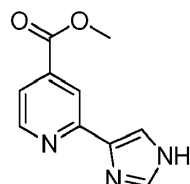


45

El compuesto del título se preparó a partir de metil 2-cloropiridina-4-carboxilato y 4-(tributylestannilo)-1-tritilimidazol de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 3,92 (3H, s), 7,16 (5H, m), 7,38-7,46 (11H, m), 7,60 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 1,6 Hz y 5,0 Hz), 8,32 (1H, s), 8,64 (1H, d, 5,0 Hz). B. metil 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato

50

55



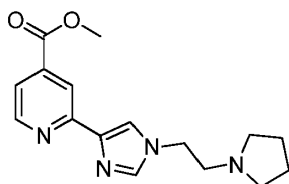
60

El compuesto del título se preparó con 44 % de rendimiento (dos etapas) a partir de metil 2-[1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato de acuerdo con el procedimiento para 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo en el Ejemplo 35. [M+H]⁺Calcul. para C₁₀H₉N₃O₂, 204; Encontrado, 204.

C. metil 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxilato

65

5



10

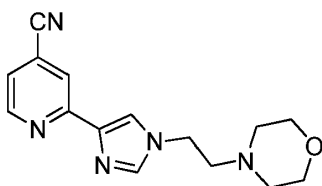
Una mezcla de metil 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (20 mg, 0,10 mmol), hidrógeno cloruro de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (34 mg, 0,2 mmol) y carbonato de cesio (130 mg, 0,4 mmol) en 2 mL de DMF se calentó a 120 °C por 2 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de columna rápida ISCO (MeOH/DCM=0-100 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,77 (4H, m), 2,67 (4H, m), 2,74 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,92 (3H, s), 4,17 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 1,3 Hz y 5,0 Hz), 7,79 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₂₀N₄O₂, 301; Encontrado, 301.

15

Ejemplo 45: ácido 2-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

A. 2-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo

20



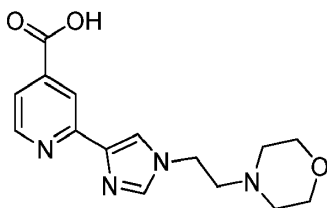
25

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo e hidrógeno cloruro de 4-(2-cloroetil)morfolina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₅H₁₇N₅O, 284; Encontrado, 284.

30

B. ácido 2-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

35



40

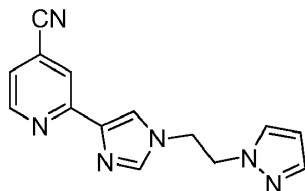
El compuesto del título se preparó con 74 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,66 (4H, m), 2,50 (4H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 1,6 Hz y 5,0 Hz), 7,78 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₅H₁₈N₄O₃, 303; Encontrado, 303.

45

Ejemplo 46: ácido 2-{1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

A. 2-{1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo

50



55

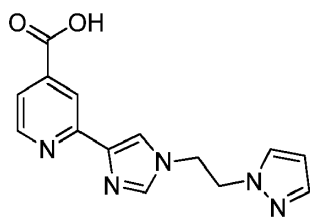
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y 4-(2-cloroetil)-1H-pirazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₄H₁₂N₆, 265; Encontrado, 265.

60

B. ácido 2-{1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

65

5



10

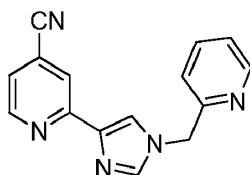
El compuesto del título se preparó con 47 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,51 (4H, dd, $J = 5,7$ Hz y 16,6 Hz), 6,19 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,53 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,61 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,27 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,42 (1H, s), 8,57 (1H, d, $J = 5,0$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$, 284; Encontrado, 284.

15

Ejemplo 47: ácido 2-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

20



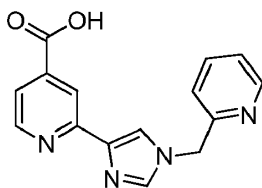
25

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo e hidrógeno cloruro de 2-(cloroetil)piridina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A. $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5$, 262; Encontrado, 262.

30

B. ácido 2-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

35



40

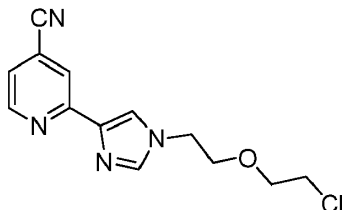
El compuesto del título se preparó con 60 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5,36 (2H, s), 7,29 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,34 (1H, m), 7,49 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,72 (1H, s), 7,82 (1H, dd, $J = 1,3$ Hz y 7,7 Hz), 7,84 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,57 (1H, dd, $J = 0,72$ Hz y 4,8 Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$, 281; Encontrado, 281.

45

Ejemplo 48: ácido 2-(1-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[1-[2-(2-cloroetoxi)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

50



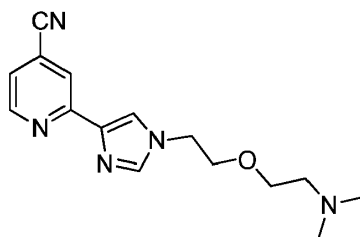
55

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y bis(2-cloroetil)éter de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A. $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$, 278; Encontrado, 277, 279.

60

B. 2-(1-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

65

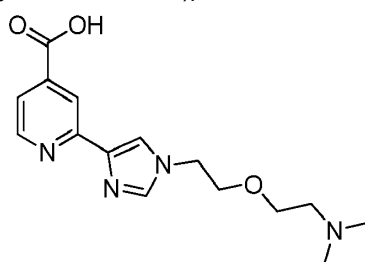


5

10 A una solución de 2-{1-[2-(2-cloroetoxi)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo obtenido a partir de la parte A en 2 mL de THF se añadió hidrógeno cloruro de N,N-dimetilamina (121 mg, 1,5 mmol), carbonato de potasio (276 mg, 2 mmol) y yoduro de potasio (66 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 90°C por 18 h. Después de lo cual, esta se purificó por cromatografía de columna rápida ISCO (MeOH/DCM=0-100 %). [M+H]Calcul. para C₁₅H₁₉N₅O, 286; Encontrado, 286.

15

C. ácido 2-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico



20

25

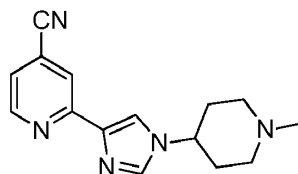
El compuesto del título se preparó con 20 % de rendimiento (tres etapas) a partir de 2-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,48 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,70 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,16 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,68 (1H, s), 7,70 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]Calcul. para C₁₅H₂₀N₄O₃, 305; Encontrado, 305.

30

Ejemplo 49: ácido 2-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

35

A. 2-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



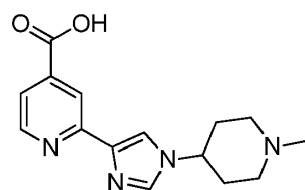
40

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y 4-cloro-1-metilpiperidina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A. [M+H]Calcul. para C₁₅H₁₇N₅, 268; Encontrado, 268.

45

B. ácido 2-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

50



55

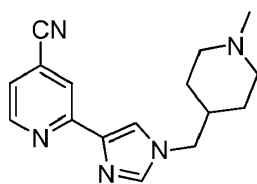
El compuesto del título se preparó con 14 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,91-2,08 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,59 (2H, m), 2,85 (2H, m), 4,06 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 4,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]Calcul. para C₁₅H₁₈N₄O₂, 287; Encontrado, 287.

60

Ejemplo 50: ácido 2-{1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

65

A. 2-{1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo

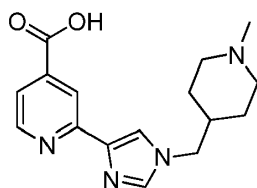


5

10

El compuesto del título se preparó a partir de 2-((1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo e hidrógeno bromuro de 4-bromometil-1-metilpiperidina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A (calentando hasta 120°). [M+H]Calcul. para C₁₆H₁₉N₅, 282; Encontrado, 282.

B. ácido 2-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



15

20

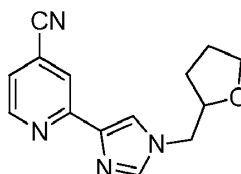
El compuesto del título se preparó con 28 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,81 (2H, m), 1,92 (2H, m), 2,07 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,37 (1H, m), 2,54 (2H, m), 3,98 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 1,4 Hz y 4,9 Hz), 7,69 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]Calcul. para C₁₆H₂₀N₄O₂, 301; Encontrado, 301.

25

Ejemplo 51: ácido 2-[[1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[[1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

30



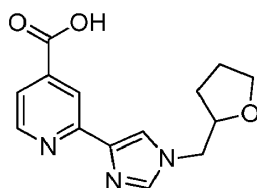
35

El compuesto del título se preparó a partir de 2-((1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y bromuro de tetrahidrofurfurilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A (calentando hasta 120°). [M+H]Calcul. para C₁₄H₁₄N₄O, 255; Encontrado, 255.

40

B. ácido 2-[[1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

45



50

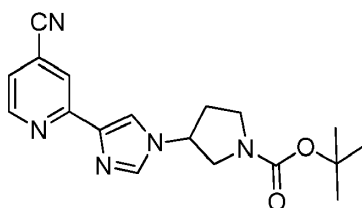
El compuesto del título se preparó con 27 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[[1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,53 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,92 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,79 (1H, m), 4,00 (1H, m), 4,10 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 4,1 Hz), 7,69 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 4,2 Hz). [M+H]Calcul. para C₁₄H₁₅N₃O₃, 274; Encontrado, 274.

55

Ejemplo 52: ácido 2-[[1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. terc-butil 3-[4-(4-cianopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]pirrolidina-1-carboxilato

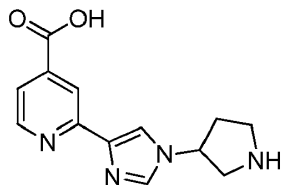
60



65

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y 1-boc-3-bromopirrolidina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A (calentando hasta 120°). [M+H]Calcul. para C₁₈H₂₁N₅O₂, 340; Encontrado, 340.

5 B. ácido 2-[1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



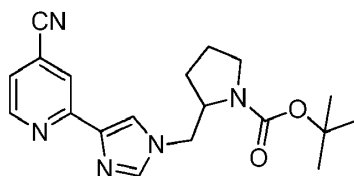
10

15 El compuesto anteriormente obtenido (terc-butil 3-[4-(4-cianopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]pirrolidina-1-carboxilato) se trató primero con NaOH 10N/EtOH (0,5 mL/2 mL) a 90°C por 1 h para dar el intermediario del ácido. Después de la purificación con cromatografía de columna rápida ISCO (MeOH/DCM=0-100 %), el producto se disolvió en MeOH y se trató con HCl en dioxano para dar el compuesto del título, después de la purificación en columna rápida, como un sólido rosa claro (5mg, 16 % en dos etapas). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 3,35 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,72 (2H, m), 5,10 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,36 (1H, s), 8,46 (1H, br s), 8,78 (1H, d, J = 4,8 Hz), 9,51 (1H, br s). [M+H]Calcul. para C₁₃H₁₄N₄O₂, 259; Encontrado, 259.

20

Ejemplo 53: ácido 2-[1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

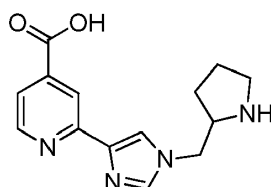
25 A. terc-butil 2-[[4-(4-cianopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato



30

35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y terc-butil-2-(bromometil)pirrolidina-1-carboxilato de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A (calentando hasta 120°). [M+H]Calcul. para C₁₉H₂₃N₅O₂, 354; Encontrado, 354.

40 B. ácido 2-[1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

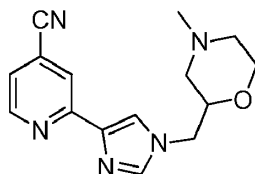


45

50 El compuesto del título se preparó con 49 % de rendimiento a partir de terc-butil 2-[[4-(4-cianopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 52, parte B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,81 (2H, m), 1,92 (2H, m), 2,07 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,37 (1H, m), 2,54 (2H, m), 3,98 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,86 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,39 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 5,0 Hz), 9,20 (1H, br s), 9,73 (1H, br s), 10,04 (1H, br s). [M+H]Calcul. para C₁₄H₁₆N₄O₂, 273; Encontrado, 273.

Ejemplo 54: ácido 2-[1-(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

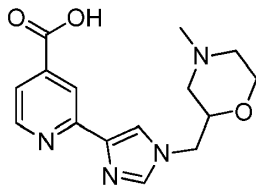
55 A. 2-[1-(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



60

65 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y 2-(clorometil)-4-metilmorfolina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A (calentando hasta 120°). [M+H]Calcul. para C₁₅H₁₇N₅O, 284; Encontrado, 284.

B. ácido 2-{1-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico



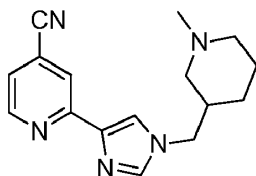
5

10 El compuesto del título se preparó con 47 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{1-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,69 (1H, t, J = 10,6 Hz), 1,95 (1H, dt, J = 3,2 Hz y 11,3 Hz), 2,55 (1H, m), 2,66 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,45 (3H, s), 3,48 (1H, dt, J = 2,2 Hz y 11,1 Hz), 3,73 (1H, m), 3,80 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,02 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 1,4 Hz y 4,9 Hz), 7,65 (2H, s), 8,21 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₅H₁₈N₄O₃, 303; Encontrado, 303.

15

Ejemplo 55: ácido 2-{1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

A. 2-{1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo



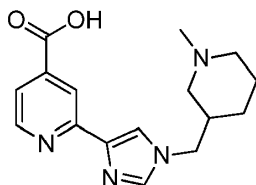
20

25

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y 3-clorometil-metil piperidina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A (calentando hasta 120°). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₉N₅, 282; Encontrado, 282.

30

B. ácido 2-{1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico



35

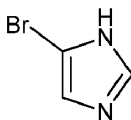
40 El compuesto del título se preparó con 42 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 0,92 (1H, m), 1,40-1,88 (5 H, m), 1,91 (1H, m), 1,96 (1H, m), 2,11 (1H, m), 2,16 (3H, s), 3,92 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 1,4 Hz y 4,9 Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,22 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₂₀N₄O₂, 301; Encontrado, 301.

45

Ejemplo 56: metil 2-(1-{2-[bencil(metil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato metil 2-(1-{2-[(metilsulfonyl)oxi]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato

A. 5-bromo-1H-imidazol

50



55

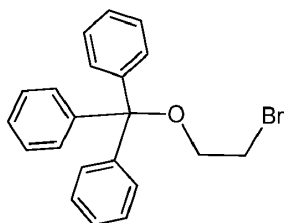
A una solución de imidazol (30 g, 0,44 mol) en cloroformo (180 mL) se añadió bromo (69 g, 500 mmol) en cloroformo (50 mL) en forma de gotas a temperatura ambiente. Después la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla se filtró y los sólidos se suspendieron en agua y se agitaron por 30 min. La suspensión se filtró y el sólido beige se secó para dar 22 g de un sólido blancuzco.

60

B. 1,1'-[(2-bromoetoxi)metanotriil]tribenceno

65

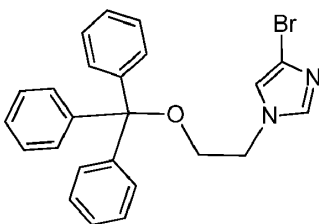
5



10 2-Bromo-etanol (6,3 g, 5,0 mmol), Et₃N (10 mL, 72 mmol) y cloruro de tritilo (14,6 g, 52,5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/EtOAc, 4:1) para dar el producto del título (12 g).

15 C. 4-bromo-1-[2-(tritoloxi)etil]-1H-imidazol

15



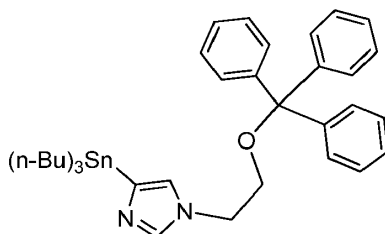
20

25 A una solución de 5-bromo-1H-imidazol como se preparó en la parte A (2,2 g, 15 mmol) en DMF (22 mL) a 0°C se añadió NaH (658 mg, 60 % de dispersión, 2,42 mmol) en pequeñas porciones. La solución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. y después se agitó por 1 h. La solución se enfrió hasta 0°C y 1,1',1''-[2-bromoetoxi]metanotriil]tribenceno (5,5 g, 15 mmol) en DMF (10 mL) se añadió en forma de gotas. La solución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. donde la agitación continuó hasta que la reacción se calificó como completa por TLC (16 hr). La suspensión se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los productos orgánicos se secaron (MgSO₄), filtraron, y concentraron hasta un sólido que se recrystalizó (EtOAc/Hex) para dar 4,47 g del compuesto del título (69 %).

30

35 D. 4-tri-n-butiltin-1-[2-(tritoloxi)etil]-1H-imidazol

35



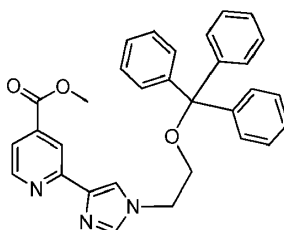
40

45 Bis(tributiltin) (13,93 g, 24 mmol), trifenilfosfina (314 mg, 1,2 mmol), carbonato de sodio (1,27 g, 12 mmol), y acetato de paladio (134 mg, 0,6 mmol) se añadieron a una solución de 4-bromo-1-[2-(tritoloxi)etil]-1H-imidazol (5,2 g, 12 mmol) en DMF/tolueno (1:1, 50 mL). La suspensión se desgasificó con argón por 10 minutos y después se calentó hasta 100°C en un recipiente de vidrio sellado por 15 h. La solución de color verde oscuro se enfrió hasta la temperatura ambiente. y se filtró a través de una almohadilla de celita; lavando con EtOAc. El filtrado se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los productos orgánicos se lavaron con agua (2 x 100 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en gel de sílice (EtOAc:Hex, 1:1) para dar el compuesto del título (5,2 g) como un aceite espeso. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,9-1,7 (27H, m), 3,34 (2H, t, J = 5Hz), 4,08 (2H, t, J = 5Hz), 7,19-7,31 (15H, m).

50

55 E. metil 2-{1-[2-(tritoloxi)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxilato

55

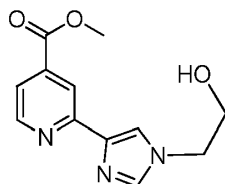


60

65 A una solución de metil 2-cloro-4-piridinacarboxilato (934 mg, 5,43 mmol) y 4-tri-n-butiltin-1-[2-(tritoloxi)etil]-1H-imidazol (3,5 g, 5,43 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (314 mg, 0,27 mmol). La solución se

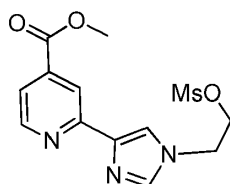
desgasificó con argón por 5 minutos y se selló en un tubo de vidrio de alta presión equipado con una barra de agitación. El tubo se sumergió en un baño de aceite precalentado (115°C). La solución se agitó por 7 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (EtOAc:Hex, 1:1) para dar el compuesto del título (2,07 g) como un aceite espeso el cual se cristalizó hasta un sólido blanco en reposo a temperatura ambiente.

F. metil 2-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato



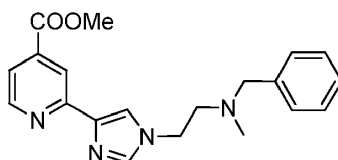
A una solución de metil 2-[1-(2-(triflilo)etil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (2 g, 4,1 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió HCl 2N (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente por 3 hr, se diluyó con agua (100 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los productos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ (5 % solution, 50 mL), y salmuera (50 mL). Los productos orgánicos se secaron después (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron hasta un sólido blanco el cual se trituró con éter/hexanos (10:90) para dar el compuesto del título (700 mg).

G. metil 2-(1-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato



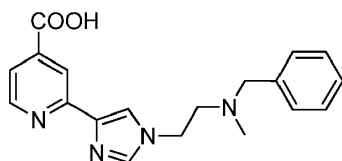
A una solución a 0°C de metil 2-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (500 mg, 2 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TEA (255 mg, 2,5 mmol) seguido por la adición en forma de gotas de una solución de cloruro de metanosulfonilo (255 mg, 2,22 mmol) en DCM (2 mL). La solución se agitó a 0°C por 1 h y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, donde la agitación se continuó por 1 h. MeOH (1 mL) se añadió después y la agitación se continuó por 30 min. La solución se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con agua (50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título como un residuo aceitoso (649 mg).

H. metil 2-(1-{2-[bencil(metil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato



Una solución de metil 2-(1-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (150 mg, 0,46 mmol) y N-metilbencilamina (558 mg, 4,6 mmol) en tolueno (8 mL) se calentó a 110°C en un tubo sellado por 7 h. La solución se concentró hasta un residuo aceitoso y se sometió a cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex, 1:1) para dar el compuesto del título (118 mg) como un aceite ámbar: ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,28 (3H, s), 2,78 (2H, t, J = 4,2 Hz), 3,61 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 4,2 Hz), 7,19-7,27 (5H, m), 7,58 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,64 (1H, m), 8,47 (1H, s), 8,63 (1H, m). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₂₂N₄O₂ 351; Encontrado, 351.

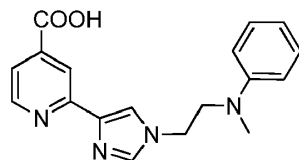
Ejemplo 57: ácido 2-(1-{2-[bencil(metil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



A una solución de metil 2-(1-{2-[bencil(metil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (100 mg, 0,26 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió solución de NaOH 10 N (1 g). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo por 1 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El pH se ajustó cuidadosamente a 6,5 y la mezcla resultante se concentró hasta un residuo. El residuo se diluyó con MeOH (10 mL) y se filtró. Los sólidos se lavaron con MeOH adicional (10 mL). El filtrado se concentró hasta un residuo aceitoso y se sometió a cromatografía en gel de sílice (90 % MeOH, 10 % tampón pH 7 [basado en fosfato de potasio]) para dar un aceite ámbar. Este aceite se sometió después a cromatografía de fase inversa

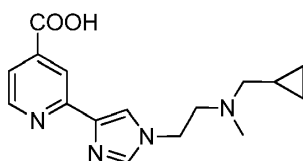
C18 gel de sílice [40 - 63 micras (malla 230 - 400); 60 Å; 500 m²/g; volumen del poro 0,8 ml/g] usando 80 % MeOH/10 % H₂O DI para dar el compuesto del título (28 mg) como un sólido beige: ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,18 (3H, s), 2,69 (2H, m), 3,51 (2H, m), 4,18 (2H, m), 7,17-7,23 (5H, m), 7,58 (1H, s), 7,73 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,54 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₂₀N₄O₂, 337; Encontrado, 337.

Ejemplo 58: ácido 2-(1-{2-[metil(fenil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico



Una solución de metil 2-(1-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (100 mg, 0,31 mmol) y N-metilanilina (328 mg, 3,1 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a 110°C en un tubo sellado por 36 h. La solución se concentró hasta un residuo aceitoso el cual se disolvió en MeOH (5 mL). A esta solución se añadió solución de NaOH 10 N (1 g). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo por 1 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El pH se ajustó cuidadosamente a 7 después de lo cual se formó un precipitado. El sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título (41 mg) como un sólido blancuzco: ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2,79 (3H, s), 3,64 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,21 (2H, t, J = 4,4 Hz), 6,62 (1H, m), 6,68 (2H, m), 7,18 (2H, m), 7,57 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,63 (1H, m). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₈N₄O₂, 323; Encontrado, 323.

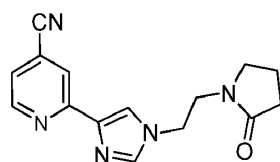
Ejemplo 59: ácido 2-(1-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico



Una solución de metil 2-(1-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (100 mg, 0,31 mmol) y ciclopropilmetil(metil)amina (260 mg, 3,1 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a 110°C en un tubo sellado por 24 h. La solución se concentró hasta un residuo aceitoso el cual se disolvió en MeOH (5 mL). A esta solución se añadió solución de NaOH 10 N (1g). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo por 1 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El pH se ajustó cuidadosamente a 6,5 y la mezcla resultante se concentró hasta un residuo. El residuo se diluyó con MeOH (10 mL) y se filtró. Los sólidos se lavaron con MeOH adicional (10 mL). El filtrado se concentró hasta un residuo aceitoso y se sometió a cromatografía en gel de sílice (90 % MeOH, 10 % tampón pH 7 [basado en fosfato de potasio]) para dar una espuma. La espuma se sometió después a cromatografía de fase inversa C18 gel de sílice [40 - 63 micras (malla 230 - 400); 60 Å; 500 m²/g; volumen del poro 0,8 ml/g] usando 80 % MeOH/10 % H₂O DI para dar el compuesto del título (32 mg) como un sólido beige: ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0,29 (2H, s), 0,73 (2H, s), 1,05 (1H, m), 2,77 (5H, m), 3,51 (2H, t, J = 4,2 Hz), 4,45 (2H, t, J = 4,2 Hz), 7,79 (1H, s), 7,92 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,64 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₂₀N₄O₂, 301; Encontrado, 301.

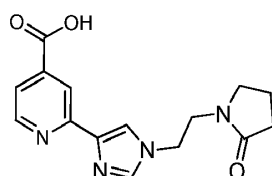
Ejemplo 60: ácido 2-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

A. 2-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo y 1-(2-cloroetil)-2-pirrolidinona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A (calentando hasta 120°). [M+H]⁺Calcul. para C₁₅H₁₅N₅O, 282; Encontrado, 282.

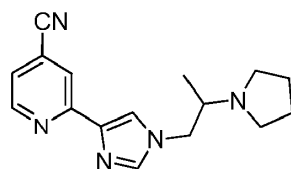
B. ácido 2-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 58 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 2,16 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,78 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,19 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,56 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,15 (2H, t, J = 5,7 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 1,3 Hz y 4,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,73 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₅H₁₆N₄O₃, 301; Encontrado, 301.

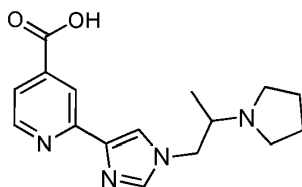
Ejemplo 61: ácido 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)propil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico

A. 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)propil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo



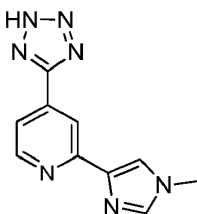
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo e hidrógeno cloruro de 1-(2-cloro-1-metiletil)pirrolidina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A (calentando hasta 120°). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₉N₅, 282; Encontrado, 282.

B. ácido 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)propil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico



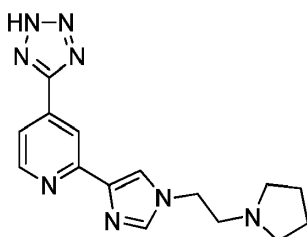
El compuesto del título se preparó con 69 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)propil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 0,93 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,67 (4H, m), 2,59 (4H, m), 2,79 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J = 6,0 Hz y 6,1 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 5,1 Hz y 5,1 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 1,3 Hz y 4,9 Hz), 7,71 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₂₀N₄O₂, 301; Encontrado, 301.

Ejemplo 62: 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



A una solución de 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (50 mg, 0,36 mmol) en 2 mL de DMF se añadió azida de sodio (65 mg, 1 mmol) y cloruro de amonio (54 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C por 20 h con agitación vigorosa. Se purificó después por cromatografía de columna rápida ISCO (MeOH/DCM=0-100 %) para dar el compuesto del título como un sólido rosa claro (45 mg, 73 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 3,73 (3H, s), 7,71 (1H, dd, J = 1,5 Hz y 5,1 Hz), 7,74 (2H, s), 8,46 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₀H₉N₇, 228; Encontrado, 228.

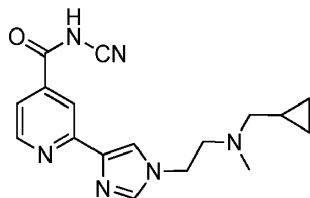
Ejemplo 63: 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



El compuesto del título se preparó con 27 % de rendimiento a partir de 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carbonitrilo (Ejemplo 43, parte A) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 62. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ

1,72 (4H, m), 2,55 (4H, m), 2,93 (2H, m), 4,18 (2H, t, J = 5,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 1,6 Hz y 4,9 Hz), 7,77 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,45 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₅H₁₈N₈, 311; Encontrado, 311.

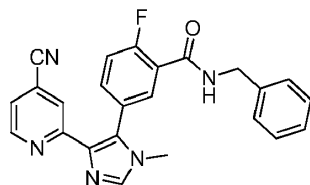
Ejemplo 64: N-ciano-2-(1-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida



Una mezcla de ácido 2-(1-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico (10 mg, 0,03 mmol, Ejemplo 59), cianamida (4 mg, 0,1 mmol), HATU (38 mg, 0,1 mmol), TEA (29 µL, 0,2 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía rápida de columna ISCO (MeOH/DCM=0-50 %) para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (6 mg, 60 %). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,43 (2H, m), 0,79 (2H, m), 1,15 (1H, m), 2,30 (5H, m), 2,76 (2H, m), 4,11 (2H, t, J = 4,2 Hz), 7,29 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 11,4 Hz), 8,27 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,49 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₂₀N₆O, 325; Encontrado, 325.

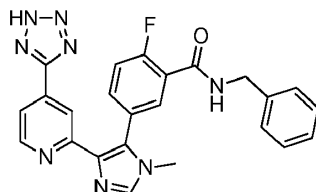
Ejemplo 65: N-bencil-2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]benzamida

A. N-bencil-5-[5-(4-cianopiridin-2-il)-3-metilimidazol-4-il]-2-fluorobenzamida



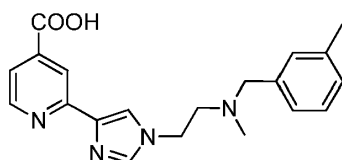
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 2) y ácido 3-(bencilcarbamoil)-4-fluorofenil borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₂₄H₁₈FN₅O, 412; Encontrado, 412.

B. N-bencil-2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]benzamida



El compuesto del título se preparó con 9 % de rendimiento (dos etapas) a partir de N-bencil-5-[5-(4-cianopiridin-2-il)-3-metilimidazol-4-il]-2-fluorobenzamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 3,54 (3H, s), 4,47 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,24 (1H, m), 7,32 (4H, d), 7,40 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,64 (1H, m), 7,73 (2H, d, J = 5,1 Hz), 8,00 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,54 (1H, s), 8,97 (1H, br s). [M+H]⁺Calcul. para C₂₄H₁₉FN₈O, 455; Encontrado, 455.

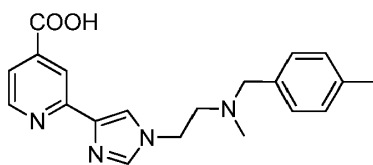
Ejemplo 66: ácido 2-[1-{2-[metil-[(3-metilfenil)metil]amino]etil}imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 57 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 3-metil-N-metilbencilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,20 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 6 Hz), 3,85 (2H, s), 4,02 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,96 (1H, m), 7,11 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,18-7,27 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,74 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₂₂N₄O₂, 351; Encontrado, 351.

Ejemplo 67: ácido 2-[1-{2-[metil-[(4-metilfenil)metil]amino]etil}imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

5



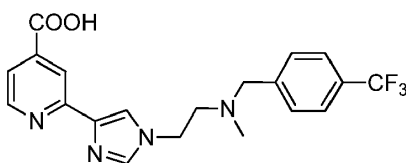
10

El compuesto del título se preparó con 71 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 4-metil-N-metilbencilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,33 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,69 (2H, t, J = 6 Hz), 3,80 (2H, s), 4,00 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,13 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,44 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,52 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,24 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₂₂N₄O₂, 351; Encontrado, 351.

15

Ejemplo 68: ácido 2-[1-(2-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]etil]imidazol-4-il)]piridina-4-carboxílico

20



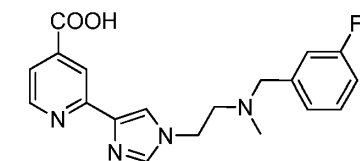
25

El compuesto del título se preparó con 5 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 4-trifluorometil-N-metilbencilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,22 (3H, s), 2,73 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,62 (2H, s), 4,16 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,12 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,38 (2H, d, J=7,8Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,75 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₉F₃N₄O₂, 405; Encontrado, 405.

30

Ejemplo 69: ácido 2-[1-(2-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]etil]imidazol-4-il)]piridina-4-carboxílico

35



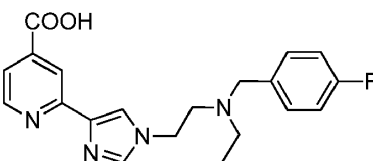
40

El compuesto del título se preparó con 9 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 3-fluoro-N-metilbencilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,20 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,02 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,39 (1H, t, J=5,9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=4,2 Hz), 8,30 (1H, s), 8,59 (1H, m). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₉FN₄O₂, 355; Encontrado, 355.

45

Ejemplo 70: ácido 2-[1-(2-[etil-[(4-fluorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il)]piridina-4-carboxílico

50



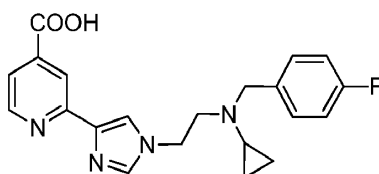
55

El compuesto del título se preparó con 14 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 4-fluoro-N-etilbencilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 0,90 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,74 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,58 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,23 (2H, dd, J = 7,0 Hz y 2,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,21 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,54 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₂₁FN₄O₂, 369; Encontrado, 369.

60

Ejemplo 71: ácido 2-[1-(2-[ciclopropil-[(4-fluorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il)]piridina-4-carboxílico

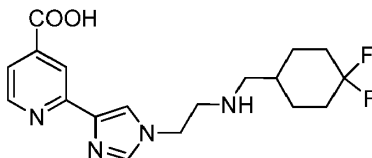
65



El compuesto del título se preparó con 9 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y N-[(4-fluorofenil)metil]ciclopropilamina de acuerdo con el procedimiento para

la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 0,16 (2H, m), 0,39 (2H, m), 1,82 (1H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,74 (2H, s), 4,10 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,09 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,28 (2H, dd, J = 7,1 Hz y 2,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,67 (2H, d, J = 1,6 Hz), 8,25 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₁H₂₁FN₄O₂, 381; Encontrado, 381.

5 Ejemplo 72: ácido 2-[1-[2-[(4,4-difluorociclohexil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

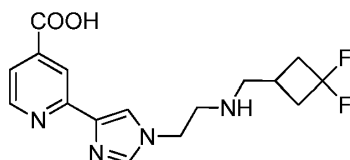


10

El compuesto del título se preparó con 13 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) e hidrógeno cloruro de (4,4-difluorociclohexil)metanamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 1,13 (2H, m), 1,75 (4H, m), 1,96 (2H, m), 2,42 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,88 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 4,9 Hz), 7,73 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₂₂F₂N₄O₂, 365; Encontrado, 365.

15

20 Ejemplo 73: ácido 2-[1-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

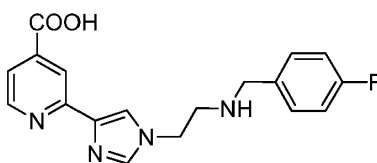


25

El compuesto del título se preparó con 7 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) e hidrógeno cloruro de (4,4-difluorociclobutil)metanamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,24 (5H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,05 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 4,7 Hz), 7,72 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,6 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₈F₂N₄O₂, 337; Encontrado, 337.

30

35 Ejemplo 74: ácido 2-[1-[2-[(4-fluorofenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

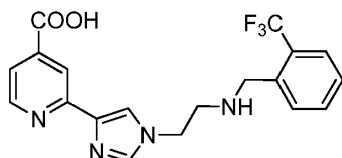


40

El compuesto del título se preparó con 20 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 4-fluorobencilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,86 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,70 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,08 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 7,1 Hz y 2,6 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 3,2 Hz y 1,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,81 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₇FN₄O₂, 341; Encontrado, 341.

45

50 Ejemplo 75: ácido 2-[1-[2-[[2-(trifluorometil)fenil]metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

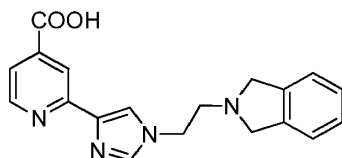


55

El compuesto del título se preparó con 6 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 2-(trifluorometil)bencilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,89 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,88 (2H, s), 4,10 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₉F₃N₄O₂, 391; Encontrado, 391.

60

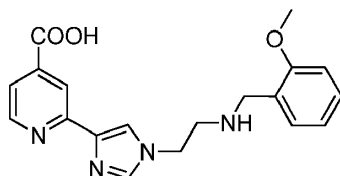
65 Ejemplo 76: ácido 2-[1-[2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



65

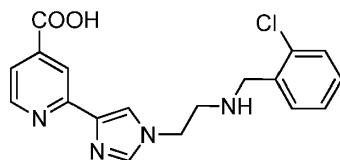
El compuesto del título se preparó con 15 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-{2-[(metilsulfonyl)oxi]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) e isoindolina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,10 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,99 (4H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,17-7,24 (4H, m), 7,56 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,82 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₈N₄O₂, 335; Encontrado, 335.

Ejemplo 77: ácido 2-[1-[2-[(2-metoxifenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



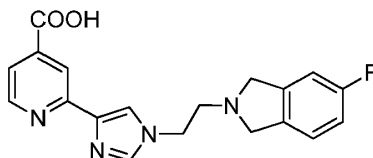
El compuesto del título se preparó con 19 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-{2-[(metilsulfonyl)oxi]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 2-metoxibencilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,91 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,72 (2H, s), 3,75 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,20 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 6,4 y 1,4 Hz), 7,75 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₂₀N₄O₃, 353; Encontrado, 353.

Ejemplo 78: ácido 2-[1-[2-[(2-clorofenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



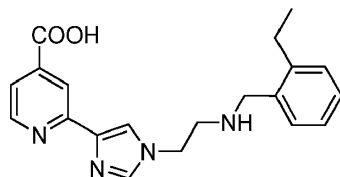
El compuesto del título se preparó con 8 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-{2-[(metilsulfonyl)oxi]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 2-clorobencilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,90 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,80 (2H, s), 4,11 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,23-7,27 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 4,5 y 1,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 4,6 y 2,2 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 3,2 y 1,5 Hz), 7,76 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₇ClN₄O₂, 358; Encontrado, 358.

Ejemplo 79: ácido 2-[1-[2-(5-fluoro-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 76 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-{2-[(metilsulfonyl)oxi]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,08 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,88 (2H, s), 3,92 (2H, s), 4,19 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,98 (1H, td, J = 9,6 y 2,5 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 5,5 y 2,0 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 6,7 y 3,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,80 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₇FN₄O₂, 353; Encontrado, 353.

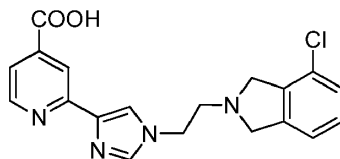
Ejemplo 80: ácido 2-[1-[2-[(2-etilfenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 87 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-{2-[(metilsulfonyl)oxi]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 2-etilbencilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 1,11 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,61 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,71 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,11-7,16 (3H, m&s), 7,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 6,2 y 1,4 Hz), 7,69 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₂₂N₄O₂, 351; Encontrado, 351.

Ejemplo 81: ácido 2-[1-[2-(4-cloro-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

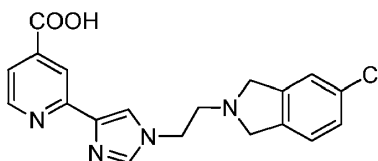
5



El compuesto del título se preparó con 10 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) e hidrógeno cloruro de 4-cloroisoindolina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,15 (2H, m), 4,05 (4H, br s), 4,25 (2H, m), 7,19-7,27 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J = 4,9 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 6,7 y 3,0 Hz), 7,94 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 5,2 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₇ClN₄O₂, 369; Encontrado, 369.

Ejemplo 82: ácido 2-[1-[2-(5-cloro-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

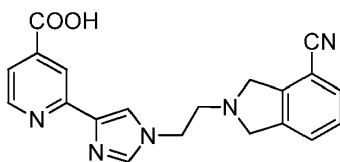
20



El compuesto del título se preparó con 17 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) e hidrógeno cloruro de 5-cloroisoindolina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,08 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,90 (2H, s), 3,92 (2H, s), 4,20 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,24 (2H, s), 7,31 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,80 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₇ClN₄O₂, 369; Encontrado, 369.

Ejemplo 83: ácido 2-[1-[2-(4-ciano-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

30



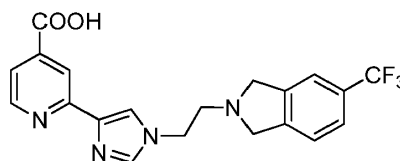
35

El compuesto del título se preparó con 11 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) e hidrógeno cloruro de 4-cianoisoindolina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,13 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,03 (2H, s), 4,13 (2H, s), 4,23 (2H, t, J = 4,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,55 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,80 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₇N₅O₂, 360; Encontrado, 360.

40

Ejemplo 84: ácido 2-[1-[2-[5-(trifluorometil)-1,3-dihidroisoindol-2-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

45



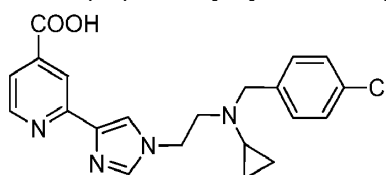
50

El compuesto del título se preparó con 8 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 5-trifluorometilisoindolina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,12 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,10 (4H, s), 4,21 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,56 (1H, m). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₇F₃N₄O₂, 403; Encontrado, 403.

55

Ejemplo 85: ácido 2-[1-[2-[(4-clorofenil)metil-ciclopropilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

60

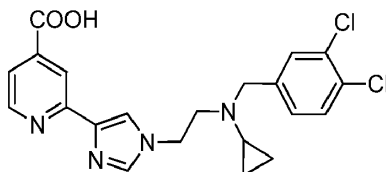


65

El compuesto del título se preparó con 8 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y (4-clorobencil)ciclopropilamina de acuerdo con el procedimiento para la

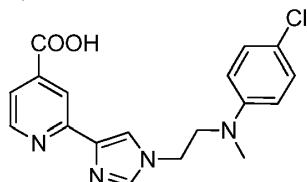
preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 0,17 (2H, m), 0,40 (2H, m), 1,83 (1H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,72 (2H, s), 4,10 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 3,7 Hz), 7,64 (2H, d, J = 4,4 Hz), 8,21 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₁H₂₁ClN₄O₂, 398; Encontrado, 398.

Ejemplo 86: ácido 2-[1-[2-[ciclopropil-[(3,4-diclorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



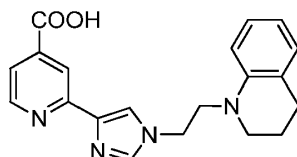
El compuesto del título se preparó con 7 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y (3,4-diclorobencil)ciclopropilamina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 0,14 (2H, m), 0,40 (2H, m), 1,85 (1H, m), 2,90 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,74 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,3 y 1,8 Hz), 7,45-7,56 (3H, m), 7,70 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,56 (1H, d). [M+H]⁺Calcul. para C₂₁H₂₀Cl₂N₄O₂, 432; Encontrado, 432.

Ejemplo 87: ácido 2-[1-[2-(4-cloro-N-metilnilino)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



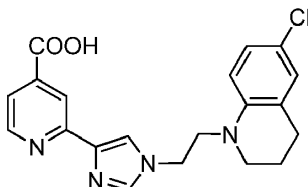
El compuesto del título se preparó con 19 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 4-cloro-N-metilnilina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,77 (3H, s), 3,71 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,57 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 5,2 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₇ClN₄O₂, 358; Encontrado, 358.

Ejemplo 88: ácido 2-[1-[2-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 17 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 1,76 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,64 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,08 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,62 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,48 (1H, t, J = 7,1 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,53 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,71 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₂₀N₄O₂, 349; Encontrado, 349.

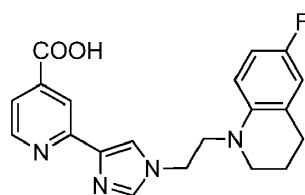
Ejemplo 89: ácido 2-[1-[2-(6-cloro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 9 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 1,74 (2H, t, J = 5,1 Hz), 2,64 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,06 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,63 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,92 (1H, s), 6,94 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 4,1 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₉ClN₄O₂, 384; Encontrado, 384.

Ejemplo 90: ácido 2-[1-[2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

5



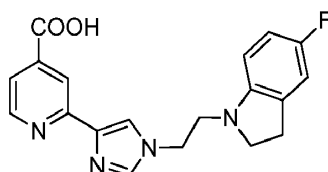
10

El compuesto del título se preparó con 13 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-(2-[(metilsulfonil)oxi]etil)-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,64 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,06 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,60 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,60 (1H, m), 6,74 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,72 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,55 (1H, d). [M+H]Calcul. para C₂₀H₁₉FN₄O₂, 367; Encontrado, 367.

15

Ejemplo 91: ácido 2-[1-(2-(5-fluoro-2,3-dihidroindol-1-il)etil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

20



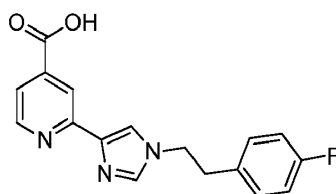
25

El compuesto del título se preparó con 11 % de rendimiento a partir de metil 2-(1-(2-[(metilsulfonil)oxi]etil)-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 6) y 5-fluoro-2,3-dihidro-(1H)-indol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 58. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,88 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,42 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,25 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,49 (1H, m), 6,76 (1H, td, J = 2,2 y 8,8 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 6,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,83 (1H, s), 7,94 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]Calcul. para C₁₉H₁₇FN₄O₂, 353; Encontrado, 353.

30

Ejemplo 92: ácido 2-[1-(2-(4-fluorofenil)etil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

35



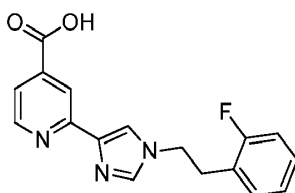
40

El compuesto del título se preparó con 48 % de rendimiento a partir de metil 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 5) y bromuro de 4-fluorofenilto de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 44, seguido por saponificación usando NaOH en MeOH. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,27 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,11 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]Calcul. para C₁₇H₁₄FN₃O₂, 312; Encontrado, 312.

45

Ejemplo 93: ácido 2-[1-(2-(2-fluorofenil)etil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

50



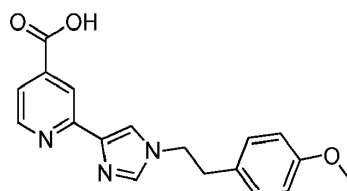
55

El compuesto del título se preparó con 48 % de rendimiento a partir de metil 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 5) y bromuro de 2-fluorofenilto de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 44, seguido por saponificación usando NaOH en MeOH. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,14 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,29 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,13 (2H, m), 7,27 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,63 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]Calcul. para C₁₇H₁₄FN₃O₂, 312; Encontrado, 312.

60

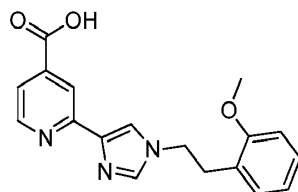
Ejemplo 94: ácido 2-[1-(2-(4-metoxifenil)etil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

65



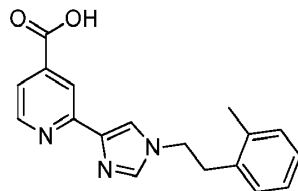
El compuesto del título se preparó con 39 % de rendimiento a partir de metil 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 5) y bromuro de 4-metoxifenetilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 44, seguido por saponificación usando NaOH en MeOH. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,02 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,71 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,83 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,62 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₇N₃O₃, 324; Encontrado, 324.

Ejemplo 95: ácido 2-[1-[2-(2-metoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



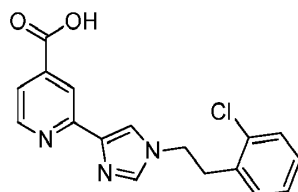
El compuesto del título se preparó con 18 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 2-metoxifenetilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,05 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,79 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,83 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,53 (1H, s), 7,70 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,52 (1H, m). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₇N₃O₃, 324; Encontrado, 324.

Ejemplo 96: ácido 2-[1-[2-(2-metilfenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



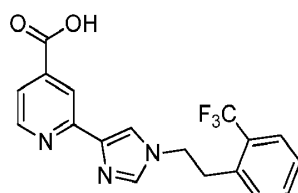
El compuesto del título se preparó con 27 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 2-metilfenetilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2,23 (3H, s), 3,08 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,24 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,12 (4H, m), 7,58 (1H, dd, J = 1,5 y 5,0 Hz), 7,66 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 5,1 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₇N₃O₂, 308; Encontrado, 308.

Ejemplo 97: ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 18 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 2-clorofenetilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,26 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,32 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,45 (2H, m), 7,59 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,81 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₄ClN₃O₂, 329; Encontrado, 329.

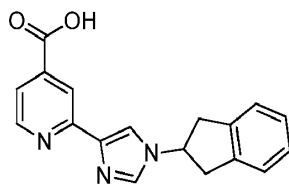
Ejemplo 98: ácido 2-[1-[2-(2-(trifluorometil)fenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 12 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 2-(trifluorometil)fenetilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,23 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,30 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,27 (3H, m), 7,45 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 1,4 y 4,9 Hz), 7,64 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₄F₃N₃O₂, 362; Encontrado, 362.

Ejemplo 99: ácido 2-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

5

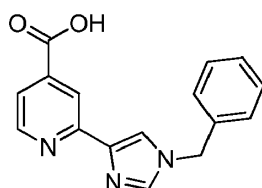


10 El compuesto del título se preparó con 48 % de rendimiento a partir de metil 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato (PREPARACIÓN 5) y 2-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 44, seguido por saponificación usando NaOH en MeOH. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 2,21 (2H, d), 3,52 (2H, d), 5,22 (1H, m), 7,23 (2H, m), 7,32 (2H, m), 7,45 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,59 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,35 (1H, d). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₅N₃O₂, 306; Encontrado, 306.

15

Ejemplo 100: ácido 2-(1-bencilimidazol-4-il)piridina-4-carboxílico

20

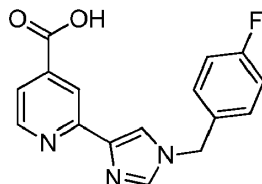


25 El compuesto del título se preparó con 30 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro bencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43 usando temperatura ambiente, seguido por hidrólisis. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 5,26 (2H, s), 7,35 (5H, m), 7,58 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,83 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₃N₃O₂, 280; Encontrado, 280.

30

Ejemplo 101: ácido 2-[1-[(4-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

35

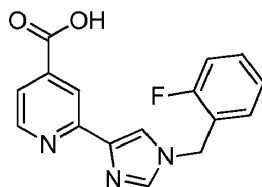


40 El compuesto del título se preparó con 22 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 4-fluorobencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43 usando temperatura ambiente, seguido por hidrólisis. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 5,46 (2H, s), 7,21 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₂FN₃O₂, 298; Encontrado, 298.

45

Ejemplo 102: ácido 2-[1-[(2-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

50

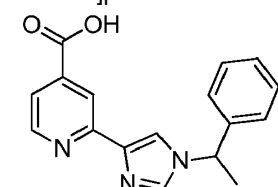


55 El compuesto del título se preparó con 17 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 2-fluorobencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43 usando temperatura ambiente, seguido por hidrólisis. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 5,38 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,74 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₂FN₃O₂, 298; Encontrado, 298.

60

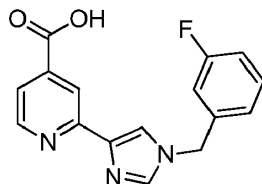
Ejemplo 103: ácido 2-[1-[(3-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

65



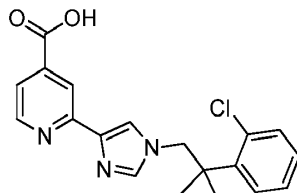
El compuesto del título se preparó con 11 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y (1-bromometil)benceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43 usando temperatura ambiente, seguido por hidrólisis. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,85 (3H, d, J = 6,9 Hz), 5,60 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,34 (4H, m), 7,50 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,47 (1H, br s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₅N₃O₂, 294; Encontrado, 294.

Ejemplo 104: ácido 2-[1-[(3-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



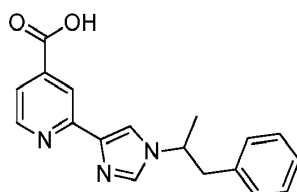
El compuesto del título se preparó con 13 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 3-fluorobencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43 usando temperatura ambiente, seguido por hidrólisis. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 5,40 (2H, s), 7,21 (3H, m), 7,42 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,87 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,58 (1H, d). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₂FN₃O₂, 298; Encontrado, 298.

Ejemplo 105: ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



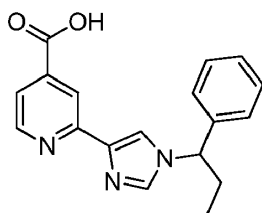
El compuesto del título se preparó con 17 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 1-(2-bromo-1,1-dimetiletil)-2-clorobenceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,48 (6H, s), 4,52 (2H, s), 7,24-7,36 (5H, m), 7,54 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₈ClN₃O₂, 357; Encontrado, 357.

Ejemplo 106: ácido 2-[1-(1-fenilpropan-2-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



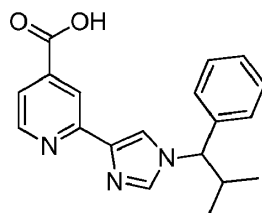
El compuesto del título se preparó con 13 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 2-bromo-1-fenilpropano de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 0,85 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,24 (1H, m), 2,33 (1H, m), 5,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,21-7,31 (3H, m), 7,38 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 1,6 y 4,9 Hz), 7,93 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 4,7 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₇N₃O₂, 308; Encontrado, 308.

Ejemplo 107: ácido 2-[1-(1-fenilpropil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



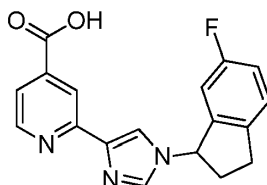
El compuesto del título se preparó con 24 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 1-bromopropilbenceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43 usando temperatura ambiente, seguido por hidrólisis. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 0,85 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,22 (1H, m), 2,33 (1H, m), 5,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,38 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 1,4 y 5,0 Hz), 7,91 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 4,9 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₇N₃O₂, 308; Encontrado, 308.

Ejemplo 108: ácido 2-[1-(2-metil-1-fenilpropil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



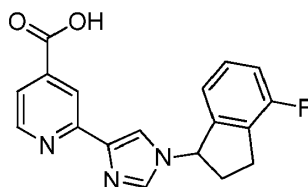
El compuesto del título se preparó con 16 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 1-bromo-2-metilbenceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43 usando temperatura ambiente, seguido por hidrólisis. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0,79 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 0,85 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,80 (1H, m), 4,90 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 7,32 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,38 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 7,59 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,40 (1H, br s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 322; Encontrado, 322.

Ejemplo 109: ácido 2-[1-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



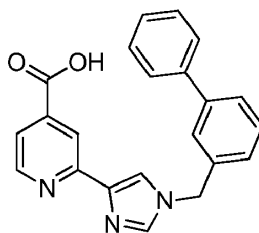
El compuesto del título se preparó con 5 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 1-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indeno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43 usando temperatura ambiente, seguido por hidrólisis. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2,33 (2H, m), 2,66 (2H, m), 5,87 (1H, t, $J = 6,8$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 2,2$ y 8,8 Hz), 7,14 (1H, dt, $J = 2,8$ y 9,1 Hz), 7,41 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,35 (1H, d, $J = 4,6$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$, 324; Encontrado, 324.

Ejemplo 110: ácido 2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 10 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 1-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indeno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43 usando temperatura ambiente, seguido por hidrólisis. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2,36 (2H, m), 2,74 (1H, m), 2,98 (1H, m), 5,95 (1H, t, $J = 6,9$ Hz), 6,98 (1H, J = 7,4 Hz), 7,15 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (1H, q, $J = 8,0$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J = 5,1$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$, 324; Encontrado, 324.

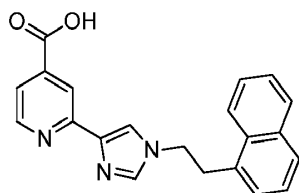
Ejemplo 111: ácido 2-[1-[(3-fenilfenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 70 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 3-fenilbencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43 usando temperatura ambiente, seguido por hidrólisis. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 5,32 (2H, s), 7,35 (2H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,47 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,61-7,67 (2H, m), 7,72 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,55 (1H, d, $J = 4,9$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$, 356; Encontrado, 356.

Ejemplo 112: ácido 2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

5

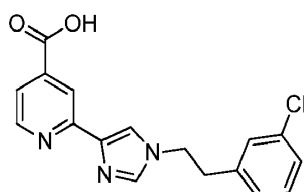


10 El compuesto del título se preparó con 30 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 1-(2-bromoetil)naftaleno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,37 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,51-7,60 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,83 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,39 (2H, s), 8,44 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₁H₁₇N₃O₂, 344; Encontrado, 344.

15

Ejemplo 113: ácido 2-[1-[2-(3-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

20

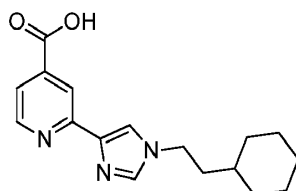


25 El compuesto del título se preparó con 20 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 3-clorofenil de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 3,12 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,29 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,26-7,33 (2H, m), 7,35 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 1,6 y 5,0 Hz), 7,66 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 4,7 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₄ClN₃O₂, 329; Encontrado, 329.

30

Ejemplo 114: ácido 2-[1-(2-ciclohexilet)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

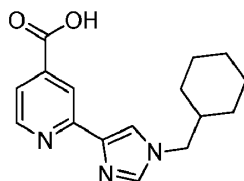
35



40 El compuesto del título se preparó con 31 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 1-bromo-2-ciclohexiletano de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 0,91-0,97 (2H, m), 1,10-1,21 (5H, m), 1,61-1,73 (7H, m), 4,03 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,73 (2H, s), 8,29 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 4,6 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₂₁N₃O₂, 300; Encontrado, 300.

45 Ejemplo 115: ácido 2-[1-(ciclohexilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

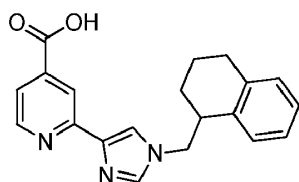
50



55 El compuesto del título se preparó con 19 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y (bromometil)ciclohexano de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 0,89-0,98 (2H, m), 1,10-1,23 (3H, m), 1,54-1,73 (6H, m), 3,85 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,67 (2H, d, J = 6,9 Hz), 8,24 (1H, s), 8,41 (1H, d). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₉N₃O₂, 286; Encontrado, 286.

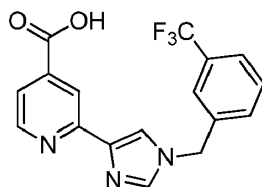
60 Ejemplo 116: ácido 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilet)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

65



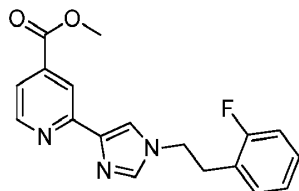
El compuesto del título se preparó con 5 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 1-(bromometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,46-1,49 (1H, m), 1,63-1,67 (2H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,73-2,89 (3H, d), 4,09-4,15 (1H, m), 4,27-4,31 (1H, m), 7,09-7,15 (3H, m), 7,29 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,72 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,41 (1H, d). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₉N₃O₂, 334; Encontrado, 334.

Ejemplo 117: ácido 2-[1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



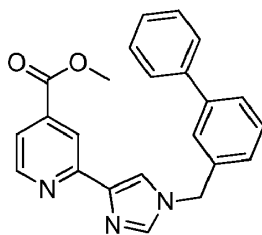
El compuesto del título se preparó con 13 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 3-trifluorometilbencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43 usando temperatura ambiente, seguido por hidrólisis. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 5,36 (2H, s), 7,52 (1H, d, J = 4,1 Hz), 7,62-7,71 (3H, m), 7,79 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,94 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 4,7 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₂F₃N₃O₂, 348; Encontrado, 348.

Ejemplo 118: metil 2-[1-[2-(2-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato



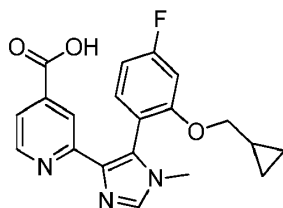
El compuesto del título se preparó con 41 % de rendimiento a partir de ácido 2-[1-[2-(2-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico (Ejemplo 93) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 3,14 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,91 (3H, s), 4,29 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,09-7,18 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 1,4 y 4,9 Hz), 7,65 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 5,2 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₆FN₃O₂, 326; Encontrado, 326.

Ejemplo 119: metil 2-[1-[[3-fenilfenil]metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato



El compuesto del título se preparó con 60 % de rendimiento a partir de ácido 2-[1-[[3-fenilfenil]metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico (Ejemplo 111) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 3,93 (3H, s), 5,63 (2H, s), 7,42 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,47-7,56 (3H, m), 7,69 (4H, d, J = 7,7 Hz), 7,86 (3H, d, J = 9,3 Hz), 8,42 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₂₃H₁₉N₃O₂, 370; Encontrado, 370.

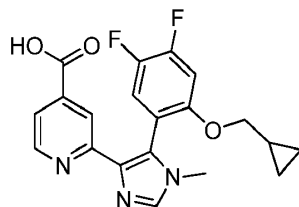
Ejemplo 120: 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico ácido



El compuesto del título se preparó con 10 % de rendimiento a partir de metil éster del ácido 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico y ácido 2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A seguido por hidrólisis. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 0,10 (2H, m), 0,32-0,39 (2H, m), 0,88-0,93 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,69 (1H, m), 3,81 (1H, m), 6,80 (1H, td, J = 2,4 y 8,4 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2,4 y 11,6

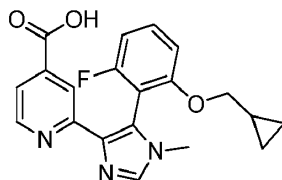
Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 1,5 y 5,1 Hz), 7,84 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₈FN₃O₃, 368; Encontrado, 368.

Ejemplo 121: ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4,5-difluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



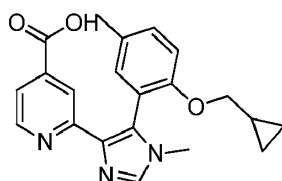
El compuesto del título se preparó con 5 % de rendimiento a partir de metil éster del ácido 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico y pinacol éster del ácido 2-(ciclopropilmetoxi)-4,5-difluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A seguido por hidrólisis. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 0,29-0,32 (2H, m), 0,53-0,58 (2H, m), 1,22 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,82 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,82 (1H, br s), 7,09-7,14 (1H, m), 7,27 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,42 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,90 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 4,3 Hz), 8,30 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₂F₂N₃O₃, 386; Encontrado, 386.

Ejemplo 122: ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 3 % de rendimiento a partir de metil éster del ácido 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico y ácido 2-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A seguido por hidrólisis. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 0,12 (2H, m), 0,33-0,40 (2H, m), 0,83-0,94 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,72-3,84 (1H, m), 6,84 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,40 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,86 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,27 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₈FN₃O₃, 368; Encontrado, 368.

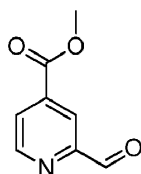
Ejemplo 123: ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilfenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 17 % de rendimiento a partir de metil éster del ácido 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico y ácido 2-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A seguido por hidrólisis. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 0,07-0,10 (2H, m), 0,29-0,37 (2H, m), 0,83-0,86 (1H, m), 2,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,59-3,63 (1H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,04 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,82 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 5,1 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₁H₂₁N₃O₃, 364; Encontrado, 364.

PREPARACIÓN 7: 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida

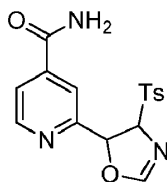
A. metil 2-formilpiridina-4-carboxilato



A una solución de metil 2-(hidroximetil)piridina-4-carboxilato (30 g, 179,64 mmol) en DCM (1 L) se añadió MnO₂ (93,77 g, 1,0778 mol) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró después y se concentró para proporcionar el compuesto del título (21,3 g, 72 %). [M+H]⁺Calcul. para C₈H₇NO₃, 166; Encontrado, 166.

B. 2-[4-(4-metilfenil)sulfonyl-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]piridina-4-carboxamida

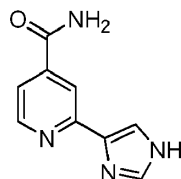
5



10 A una solución de metil 2-formilpiridina-4-carboxilato (12 g, 72,7 mmol) y TsMic (12 g, 72,7 mmol) en EtOH (200 mL), se añadió KCN (487 mg, 7,27 mmol) a temperatura ambiente, se agitó por 20 min, se filtró, el sólido se secó para dar el compuesto del título (23 g, 88 %). [M+H]Calcul. para C₁₆H₁₅N₃O₄S, 361; Encontrado, 361.

C. 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida

15



20

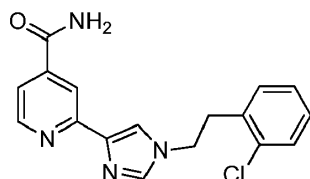
25 2-[4-(4-metilfenil)sulfonyl-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]piridina-4-carboxamida (23 g, 63,98 mmol) se añadió a una solución de NH₃ en MeOH (5 g/120 mL) y se agitó durante la noche a 125°C, se concentró y se purificó por cromatografía rápida de columna para dar el compuesto del título (5 g, 36,8 %). [M+H]Calcul. para C₉H₈N₄O, 189; Encontrado, 189.

25

Ejemplo 124: ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida

30



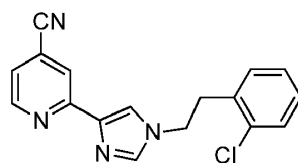
35

40 Una mezcla de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida (400 mg, 2,13 mmol, PREPARACIÓN 7), 1-(2-bromo-etil)-2-cloro-benceno (557 mg, 2,55 mmol) y K₂CO₃ (587 mg, 4,26 mmol) en DMF (10 mL) se agitó durante la noche a 80 °C. La LC/MS mostró que la reacción se había completado. Se purificó después por cromatografía rápida de columna para dar el compuesto del título (228 mg, 33 %) como un sólido amarillo. [M+H]Calcul. para C₁₇H₁₅ClN₄O, 327; Encontrado, 327.

40

B. 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

45



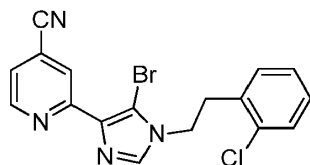
50

55 A una solución de 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida (1 eq) y piridina (3eq) en DCM se añadió TFAA (2 eq) lentamente a 0 °C, después la mezcla se agitó por 2 h a 0°C, la solución se lavó con H₂O, NaHCO₃ y salmuera. Las fracciones orgánicas recogidas se concentraron y purificaron por FCC (PE/EA=1/4) para dar el compuesto del título (53 %). [M+H]Calcul. para C₁₇H₁₃ClN₄, 309; Encontrado, 309.

55

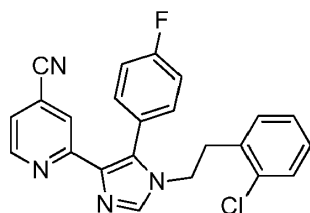
C. 2-[5-bromo-1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

60



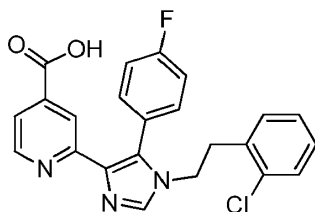
65 A una solución de 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo (1 eq) en DCM (10 mL) se añadió NBS (1,05 eq) a temperatura ambiente y se agitó por 3 h a temperatura ambiente. Se lavó con H₂O, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (95 %). [M+H]Calcul. para C₁₇H₁₂BrClN₄, 387; Encontrado, 387.

D. 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



Una mezcla de 2-[5-bromo-1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo (1eq), ácido 4-fluorofenilborónico, Pd(dppf)Cl₂(0,1 eq) y Na₂CO₃ (2eq, 2 M) en dioxano se sometió a reflujo durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró y purificó por FCC (DCM/MeOH =20/1) para dar el compuesto del título (48 %). [M+H]⁺Calcul. para C₂₃H₁₆ClFN₄, 403; Encontrado, 403.

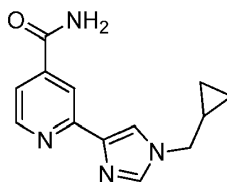
E. ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



Una mezcla de 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo (1eq) y NaOH (5eq, 2 M) en MeOH se sometió a reflujo durante la noche, se concentró y se acidificó hasta pH=3-4, se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (43 %). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3,07 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,27 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,00-7,33 (8H, m), 7,68 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,93-7,95 (2H, m), 8,52 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₃H₁₇ClFN₃O₂, 422; Encontrado, 422.

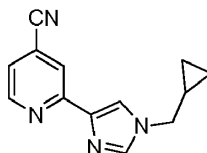
Ejemplo 125: ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida



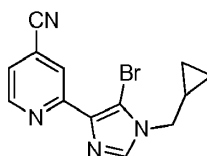
El compuesto del título se preparó con 60 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida (PREPARACIÓN 7) y bromuro de ciclopropilmetilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₃H₁₄N₄O, 327; Encontrado, 327.

B. 2-[1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



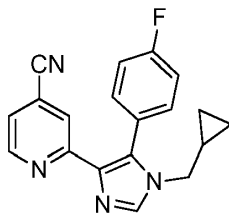
El compuesto del título se preparó con 43 % de rendimiento a partir de 2-[1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte B. [M+H]⁺Calcul. para C₁₃H₁₂N₄, 225; Encontrado, 225.

C. 2-[5-bromo-1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



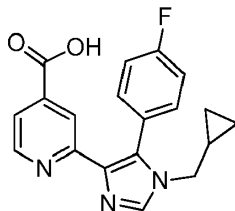
El compuesto del título se preparó con 80 % de rendimiento a partir de 2-[1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte C. [M+H]⁺Calcul. para C₁₃H₁₁BrN₄, 303; Encontrado, 303.

D. 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



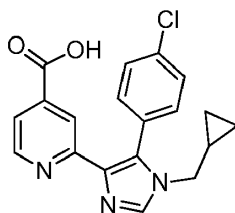
El compuesto del título se preparó con 50 % de rendimiento a partir de 2-[5-bromo-1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte D. [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₅FN₄, 319; Encontrado, 319.

E. ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 44 % de rendimiento a partir de 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte E. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0,23-0,26 (2H, m), 0,52-0,58 (2H, m), 1,05 (1H, m), 3,79 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,18-7,24 (2H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,92-7,97 (2H, m), 8,47 (1H, d, J = 4,5 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₆FN₃O₂, 338; Encontrado, 338.

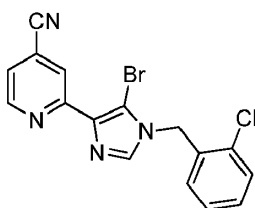
Ejemplo 126: ácido 2-[5-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con 26 % de rendimiento de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 125. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0,35-0,37 (2H, m), 0,67-0,70 (2H, m), 1,18-1,21 (1H, m), 3,93 (2H, d, J = 5,1 Hz), 7,60-7,73 (5H, m), 7,87-7,88 (1H, m), 8,83 (1H, m), 9,13 (1H, m). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₆ClN₃O₂, 354; Encontrado, 354.

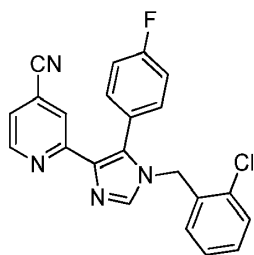
Ejemplo 127: ácido 2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

A. 2-[5-bromo-1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con 82 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte C. [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₀BrClN₄, 373; Encontrado, 373.

B. 2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



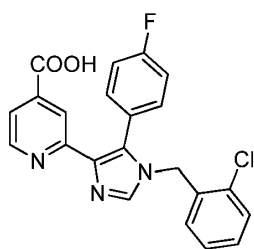
5

10

Una mezcla de 2-[5-bromo-1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo (270 mg, 0,726mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (203 mg, 1,452 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (60 mg, 0,0726 mmol) y Na₂CO₃ (0,3 mL, 1,452 mmol, 2 M) en dioxano (10 mL) se sometió a reflujo durante la noche bajo N₂, se concentró y se purificó por FCC (DCM/MeOH =20/1) para dar el compuesto del título (250 mg, 88 %). [M+H]Calcul. para C₂₂H₁₄ClFN₄, 389; Encontrado, 389.

15

C. ácido 2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



20

25

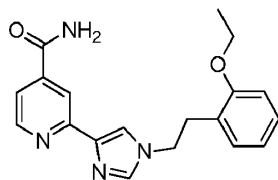
El compuesto del título se preparó con 24 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte E. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 5,28 (2H, s), 6,85-6,88 (1H, m), 7,09-7,39 (7H, m), 7,66 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,95 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,4 Hz). [M+H]Calcul. para C₂₂H₁₅ClFN₃O₂, 408; Encontrado, 408.

30

Ejemplo 128: 2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida

35



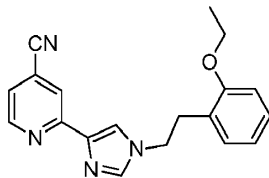
40

Una mezcla de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida (200 mg, 1,06 mmol, PREPARACIÓN 7), 2-(2-etoxi-fenil)-etil éster del ácido metanosulfónico (311 mg, 1,28 mmol) y K₂CO₃ (294 mg, 2,13 mmol) en DMF (10 mL) se agitó durante la noche a 70 °C, la LC/MS mostró que la reacción se había completado, se purificó por FCC (DCM/MEOH=20/1) para dar el compuesto del título (189 mg, 53 %) como un sólido amarillo. [M+H]Calcul. para C₁₉H₂₀N₄O₂, 337; Encontrado, 337

45

B. 2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

50



55

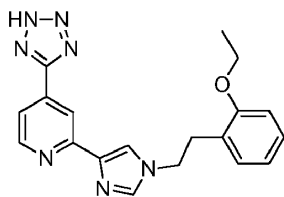
El compuesto del título se preparó con 47 % de rendimiento a partir de 2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte B. [M+H]Calcul. para C₁₉H₁₈N₄O, 319; Encontrado, 319.

60

C. 2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

65

5



10

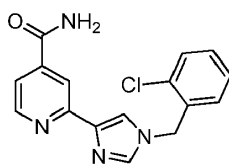
A una mezcla de 2-[1-[2-(2-etocefenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo (1 eq) y NH_4Cl (10 eq) en DMF se añaadió NaN_3 a temperatura ambiente, después se agitó por 2hr a 110°C en un horno de microondas, la LC/MS mostró que la reacci3n se haba completado, se acidificó hasta $\text{pH}=3-4$ con HCl conc., se agitó por 1 h, después se ajustó a $\text{pH}=7-8$ con NaOH, se concentró y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (56 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 1,36 (3H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,06-3,09 (2H, m), 4,02-4,03 (2H, m), 4,25-4,29 (2H, m), 6,82-7,19 (4H, m), 7,69 (1H, s), 7,76-7,81 (2H, m), 8,47 (1H, s), 8,61 (1H, d, $J = 6,0$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcul. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$, 362; Encontrado, 362.

15

Ejemplo 129: 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida

20



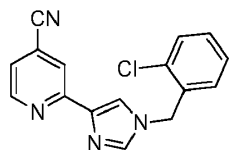
25

Una mezcla de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida (PREPARACI3N 7), 1-bromometil-2-clorobenceno (260 mg, 1,28 mmol) y K_2CO_3 (176 mg, 1,28 mmol) en DMF (8 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, la LC/MS mostró que la reacci3n se haba completado, se purificó por FCC para dar el compuesto del título (83 mg, 42 %) como un sólido amarillo. $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcul. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$, 313; Encontrado, 313.

30

B. 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

35

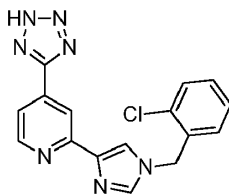


40

El compuesto del título se preparó con 93 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida de acuerdo con el procedimiento para la preparaci3n del Ejemplo 124, parte B. $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcul. para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$, 295; Encontrado, 295.

C. 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

45



50

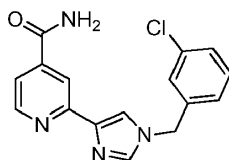
El compuesto del título se preparó con 28 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparaci3n del Ejemplo 128, parte C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 5,42 (2H, s), 7,29-7,31 (1H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 7,81 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,87 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,68 (1H, d, $J = 4,4$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcul. para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_7$, 338; Encontrado, 338.

55

Ejemplo 130: 2-[1-[(3-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[1-[(3-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida

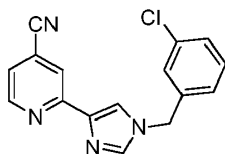
60



65

El compuesto del título se preparó con 51 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 129, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₃ClN₄O, 313; Encontrado, 313.

5 B. 2-[1-[(3-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

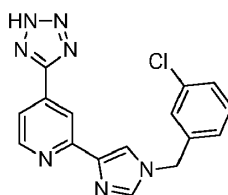


10

El compuesto del título se preparó con 40 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(3-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte B. [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₁ClN₄, 295; Encontrado, 295.

15

C. 2-[1-[(3-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



20

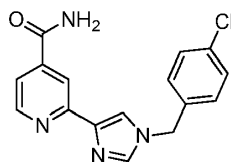
El compuesto del título se preparó con 34 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(3-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 5,31 (2H, s), 7,41-7,49 (4H, m), 7,82 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 5,1 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₂ClN₇, 338; Encontrado, 338.

25

30

Ejemplo 131: 2-[1-[(4-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[1-[(4-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida

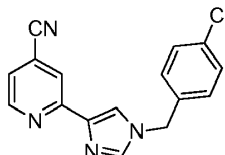


35

40

El compuesto del título se preparó con 46 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 129, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₃ClN₄O, 313; Encontrado, 313.

45 B. 2-[1-[(4-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

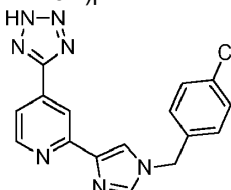


50

El compuesto del título se preparó con 80 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(4-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte B. [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₁ClN₄, 295; Encontrado, 295.

55

C. 2-[1-[(4-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



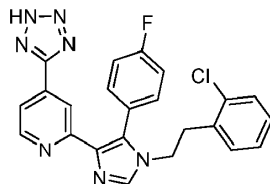
60

65

El compuesto del título se preparó con 58 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(4-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ

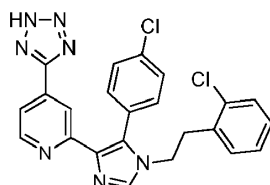
5,30 (2H, s), 7,39-7,48 (4H, m), 7,80-7,82 (1H, m), 7,94 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 5,1 Hz). [M+H]Calcul. para C₁₆H₁₂ClN₇, 338; Encontrado, 338.

Ejemplo 132: 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



El compuesto del título se preparó con 36 % de rendimiento a partir de 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo (Ejemplo 124, parte D) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 3,07 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,26 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,19-7,48 (8H, m), 7,77-7,79 (1H, m), 7,95-7,98 (1H, m), 8,83 (1H, br), 9,22 (1H, br). [M+H]Calcul. para C₂₃H₁₇ClFN₇, 446; Encontrado, 446.

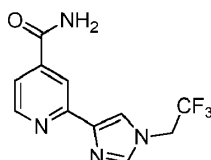
Ejemplo 133: 2-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



El compuesto del título se preparó con 20 % de rendimiento a partir de 2-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,97 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,11-7,37 (8H, m), 7,76-7,78 (1H, m), 8,26-8,37 (2H, m), 8,52 (1H, d, J = 4,5 Hz). [M+H]Calcul. para C₂₃H₁₇Cl₂N₇, 462; Encontrado, 462.

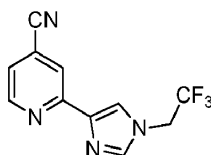
Ejemplo 134: 2-[5-(4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida



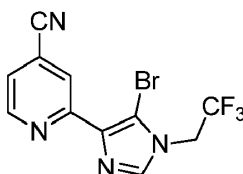
El compuesto del título se preparó con 60 % de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida (PREPARACIÓN 7) y 2,2,2-trifluoro-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte A. [M+H]Calcul. para C₁₁H₉F₃N₄O, 271; Encontrado, 271.

B. 2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



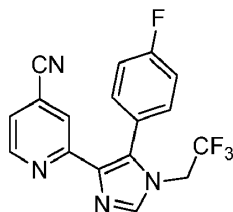
El compuesto del título se preparó con 40 % de rendimiento a partir de 2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte B. [M+H]Calcul. para C₁₁H₇F₃N₄, 253; Encontrado, 253.

C. 2-[5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con 40 % de rendimiento a partir de 2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte C. [M+H]⁺Calcul. para C₁₁H₆BrF₃N₄, 331; Encontrado, 331.

5 D. 2-[5-(4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

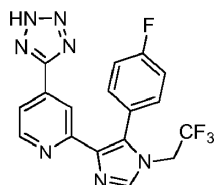


10

15 El compuesto del título se preparó con 48 % de rendimiento a partir de 2-[5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 124, parte D. [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₀F₄N₄, 347; Encontrado, 347.

20 E. 2-[5-(4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

20

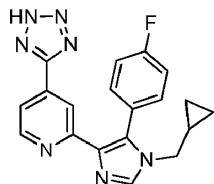


25

30 El compuesto del título se preparó con 68 % de rendimiento a partir de 2-[5-(4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 4,86-4,89 (2H, m), 7,59-7,35 (2H, m), 7,45-7,49 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,11 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,54 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₁F₄N₇, 390; Encontrado, 390.

Ejemplo 135: 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

35



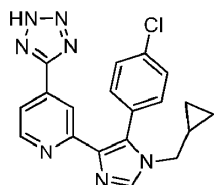
40

45 El compuesto del título se preparó con 23 % de rendimiento a partir de 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo (Ejemplo 125, parte D) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 0,19-0,21 (2H, m), 0,43-0,46 (2H, m), 0,94 (1H, m), 3,71 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,23-7,34 (2H, m), 7,49-7,52 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,07 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,46 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₆FN₇, 362; Encontrado, 362.

45

Ejemplo 136: 2-[5-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

50



55

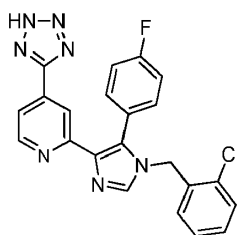
60 El compuesto del título se preparó con 23 % de rendimiento a partir de 2-[5-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 0,17-0,221 (2H, m), 0,41-0,45 (2H, m), 0,91-0,94 (1H, m), 3,69 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,48-7,63 (5H, m), 7,98-7,99 (1H, m), 8,21-8,22 (1H, m), 8,46 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₆CN₇, 378; Encontrado, 378.

60

Ejemplo 137: 2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

65

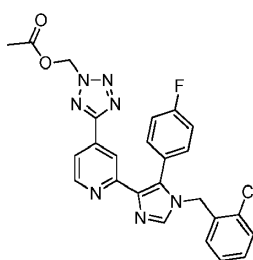
5



10 El compuesto del título se preparó con 41 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo (Ejemplo 127, parte B) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 5,24 (2H, s), 6,75-6,78 (1H, m), 7,16-7,41 (7H, m), 7,74 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 8,10 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 8,53 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClFN}_7$, 432; Encontrado, 432.

15 Ejemplo 138: [5-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridin-4-il]tetrazol-2-il]metil acetato

20

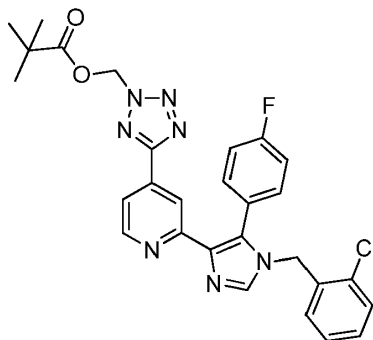


25

30 A una solución de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina (50 mg, 0,12 mmol, Ejemplo 137) en DMF (5 mL) se añadió bromometil éster del ácido acético (20 mg, 0,12 mmol), t-BuOK (27 mg, 0,24 mmol) y KI (40 mg, 0,24 mmol) a 0 °C, después la mezcla se agitó por 72 h a temperatura ambiente, H_2O se añadió, se extrajo con EA, se secó, se concentró y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (5 mg, 8,6 %). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 2,13 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,55 (2H, s), 6,97-6,98 (1H, m), 7,23-7,49 (7H, m), 7,85 (1H, s), 8,10 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,28 (1H, m), 8,64 (1H, m). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClFN}_7\text{O}_2$, 504; Encontrado, 504.

35 Ejemplo 139: [5-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridin-4-il]tetrazol-2-il]metil 2,2-dimetilpropanoato

40

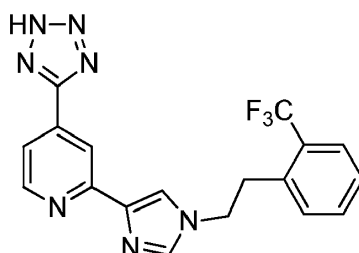


45

50 El compuesto del título se preparó con 24 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina (Ejemplo 137) y clorometil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 138. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 1,22 (9H, s), 5,30 (2H, s), 6,61 (2H, s), 6,61-6,62 (1H, m), 6,86-6,88 (2H, m), 7,09-7,39 (5H, m), 7,88 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,96 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,55 (1H, d, $J = 5,1$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcul. para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClFN}_7\text{O}_2$, 546; Encontrado, 546.

55 Ejemplo 140: 4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina

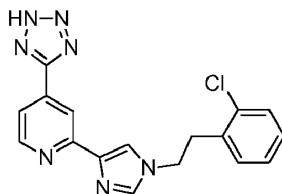
60



65

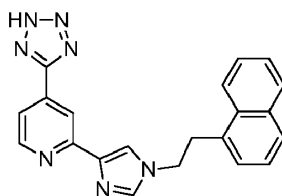
El compuesto del título se preparó a partir de 2-[1-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 4,35 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,47 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,93 (1H, br s), 8,50 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 5,2 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₄F₃N₇, 386; Encontrado, 362.

Ejemplo 141: 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



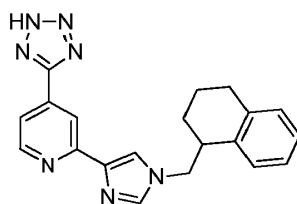
El compuesto del título se preparó con 57 % de rendimiento a partir de 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 3,25 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,32 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,26 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,46 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,72 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,86 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₄ClN₇, 353; Encontrado, 353.

Ejemplo 142: 2-[1-(2-naftalen-1-ilet)il]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



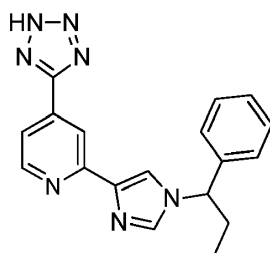
El compuesto del título se preparó con 41 % de rendimiento a partir de 2-[1-(2-naftalen-1-ilet)il]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 3,61 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,41 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,53 (1H, m), 7,57 (2H, m), 7,82 (1H, s), 7,83 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,03 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,50 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 5,2 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₁H₁₇N₇, 368; Encontrado, 368.

Ejemplo 143: 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



El compuesto del título se preparó con 17 % de rendimiento a partir de 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1,51 (1H, m), 1,64-1,68 (3H, m), 1,83 (1H, m), 2,73 (2H, m), 4,16 (1H, m), 4,32 (1H, m), 7,11 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,15 (2H, m), 7,82 (3H, m), 7,95 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₉N₇, 358; Encontrado, 358.

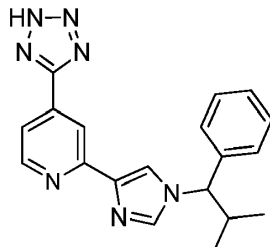
Ejemplo 144: 2-[1-(1-fenilpropil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



El compuesto del título se preparó con 16 % de rendimiento a partir de 2-[1-(1-fenilpropil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 0,86 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,26 (1H, m), 2,34 (2H, m), 5,33 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,39 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H,

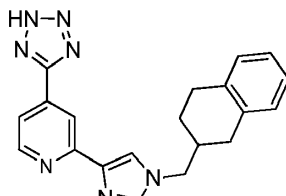
s), 7,49 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,06 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 5,1 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₇N₇, 332; Encontrado, 332.

Ejemplo 145: 2-[1-(2-metil-1-fenilpropil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



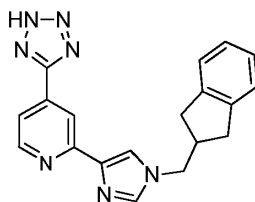
El compuesto del título se preparó con 10 % de rendimiento a partir de 2-[1-(2-metil-1-fenilpropil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 0,80 (3H, t, J = 6,6 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,4 Hz), 4,96 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,39 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,61 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,07 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₉N₇, 346; Encontrado, 346.

Ejemplo 146: 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



El compuesto del título se preparó con 7 % de rendimiento a partir de 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1,23-1,44 (1H, m), 1,82-1,85 (1H, m), 2,28-2,33 (2H, m), 2,67-2,85 (3H, m), 4,10 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,07 (4H, m), 7,81 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,97 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 5,1 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₉N₇, 358; Encontrado, 358.

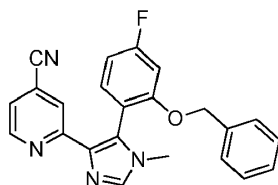
Ejemplo 147: 2-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



El compuesto del título se preparó con 3 % de rendimiento a partir de 2-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1,78-1,91 (1H, m), 2,07-2,14 (1H, m), 2,67-2,91 (3H, m), 3,67 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,39 (1H, m), 7,14-7,25 (3H, m), 7,24 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,77-7,79 (2H, m), 7,91 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 4,7 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₇N₇, 344; Encontrado, 344.

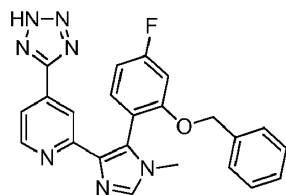
Ejemplo 148: 2-[5-(4-fluoro-2-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[5-(4-fluoro-2-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 2) y ácido 2-benciloxil-4-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₂₃H₁₇FN₄O, 385; Encontrado, 385.

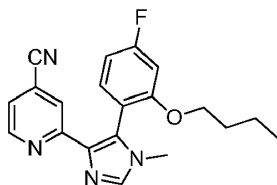
B. 2-[5-(4-fluoro-2-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



El compuesto del título se preparó con 3 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-fluoro-2-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 3,43 (3H, s), 4,99 (1H, m), 5,10 (1H, m), 6,90 (1H, t, J = 6,5 Hz), 7,05 (1H, m), 7,17 (3H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,47 (1H, m), 7,68-7,75 (2H, m), 7,80 (1H, br s), 8,36 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,43 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{O}$, 428; Encontrado, 428.

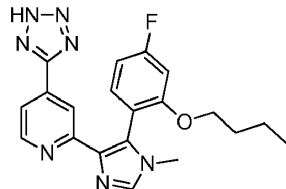
Ejemplo 149: 2-[5-(2-butoxi-4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[5-(2-butoxi-4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 2) y ácido 2-butoxi-4-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$, 351; Encontrado, 351.

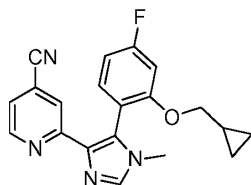
B. 2-[5-(2-butoxi-4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



El compuesto del título se preparó con 9 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(2-butoxi-4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 0,64 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,04 (2H, q, J = 10,3 Hz), 1,34 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,85 (1H, m), 3,96 (1H, m), 6,88 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,73 (1H, br s), 8,05 (1H, br s), 8,38 (1H, br s), 8,42 (1H, d, J = 5,3 Hz). [M+H]⁺Calcul. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_7\text{O}$, 394; Encontrado, 394.

Ejemplo 150: 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

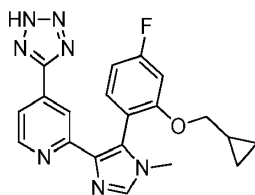
A. 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 2) y ácido 2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}$, 349; Encontrado, 349.

B. 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

5



10

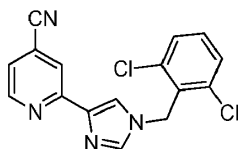
El compuesto del título se preparó con 12 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): 0,11 (2H, m), 0,33 (2H, m), 0,91 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,74 (1H, m), 3,86 (1H, m), 6,87 (1H, d t, J = 2,0 y 8,43 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,11 (1H, br s), 8,39 (1H, br s), 8,44 (1H, d, J = 5,2 Hz). [M+H]⁺Calcul. para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{O}$, 392; Encontrado, 392.

15

Ejemplo 151: 2-[1-[(2,6-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[1-[(2,6-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

20



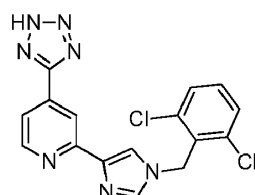
25

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 2,6-diclorobencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A usando temperatura ambiente. [M+H]⁺Calcul. para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4$, 330; Encontrado, 330.

30

B. 2-[1-[(2,6-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

35



40

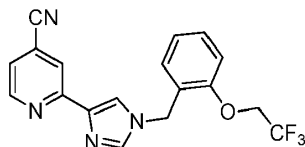
El compuesto del título se preparó con 6 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(2,6-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 5,53 (2H, s), 7,49 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,61 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,66 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 4,1 Hz), 7,95 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_7$, 373; Encontrado, 373.

Ejemplo 152: 4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina

45

A. 2-[1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

50

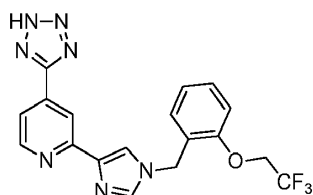


55

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 1-(bromometil)-2-(2,2,2-trifluorometoxi)benceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A usando temperatura ambiente. [M+H]⁺Calcul. para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, 359; Encontrado, 359.

B. 4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina

60

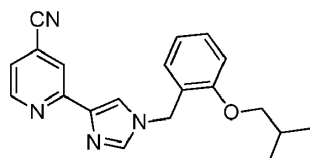


65

El compuesto del título se preparó con 3 % de rendimiento a partir de 2-[1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 4,86 (2H, q, J = 8,5 Hz), 5,24 (2H, s), 7,07 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,32-7,40 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,75 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₈H₁₄F₃N₇O, 402; Encontrado, 402.

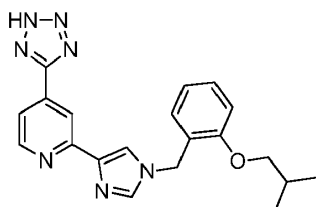
Ejemplo 153: 2-[1-[[2-(2-metilpropoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[1-[[2-(2-metilpropoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 1-(bromometil)-2-(2-metilpropoxil)benceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A usando temperatura ambiente. [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₂₀N₄O, 333; Encontrado, 333.

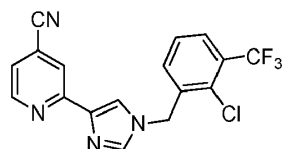
B. 2-[1-[[2-(2-metilpropoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



El compuesto del título se preparó con 17 % de rendimiento a partir de 2-[1-[[2-(2-metilpropoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,00 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,08 (1H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,25 (2H, s), 6,95 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,83 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 5,3 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₂₁N₇O, 376; Encontrado, 376.

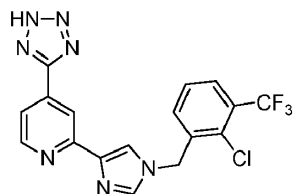
Ejemplo 154: 2-[1-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[1-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 2-cloro-3-(trifluorometil)bencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A usando temperatura ambiente. [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₀ClF₃N₄, 363; Encontrado, 363.

B. 2-[1-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

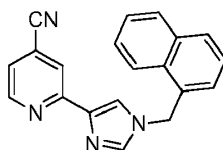


El compuesto del título se preparó con 20 % de rendimiento a partir de 2-[1-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 5,54 (2H, s), 7,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,82 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,93 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₁ClF₃N₇, 406; Encontrado, 406.

Ejemplo 155: 2-[1-(naftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[1-(naftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

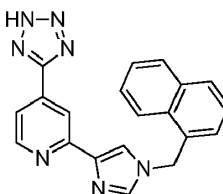
5



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 1-(bromometil)naftaleno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A usando temperatura ambiente. [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₄N₄, 311; Encontrado, 311.

B. 2-[1-(naftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

15



20

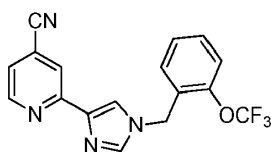
25 El compuesto del título se preparó con 19 % de rendimiento a partir de 2-[1-(naftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 5,82 (2H, s), 7,45 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,53-7,7,65 (3H, m), 7,79 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,88 (1H, s), 7,95-8,01 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,51 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₅N₇, 354; Encontrado, 354.

25

Ejemplo 156: 4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina

A. 2-[1-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

30



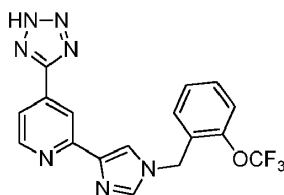
35

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 2-(trifluorometoxi)bencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A usando temperatura ambiente. [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₁F₃N₄O, 345; Encontrado, 345.

40

B. 4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina

45



50

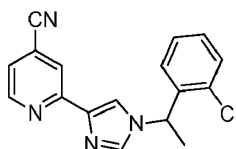
55 El compuesto del título se preparó con 22 % de rendimiento a partir de 2-[1-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 5,41 (2H, s), 7,37-7,53 (4H, m), 7,81 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,85 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₂F₃N₇O, 388; Encontrado, 388.

55

Ejemplo 157: 2-[1-[1-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[1-[1-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

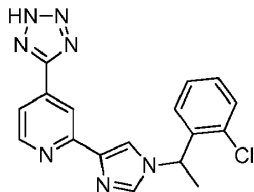
60



65

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y 1-(1-bromometil)-2-clorobenceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A usando temperatura ambiente. [M+H]Calcul. para C₁₇H₁₃CN₄, 309; Encontrado, 309.

5 B. 2-[1-[1-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



10

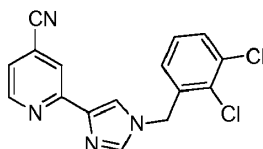
15 El compuesto del título se preparó con 19 % de rendimiento a partir de 2-[1-[1-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,89 (3H, d, J = 7,0 Hz), 5,96 (1H, q, J = 7,0 Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,47-7,53 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,98 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 5,1 Hz). [M+H]Calcul. para C₁₇H₁₄ClN₇, 352; Encontrado, 352.

15

20 Ejemplo 158: 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

20

A. 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



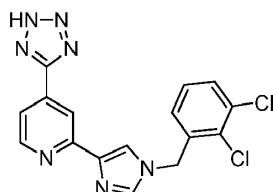
25

30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 4) y bromuro de 2,3-diclorobencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 43, parte A usando temperatura ambiente. [M+H]Calcul. para C₁₆H₁₀Cl₂N₄, 330; Encontrado, 330.

30

35 B. 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

35



40

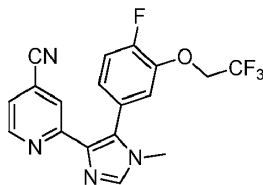
45 El compuesto del título se preparó con 19 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 5,48 (2H, s), 7,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,90 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 5,2 Hz). [M+H]Calcul. para C₁₆H₁₁Cl₂N₇, 374; Encontrado, 374.

45

Ejemplo 159: 2-[5-[4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

50

A. 2-[5-[4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



55

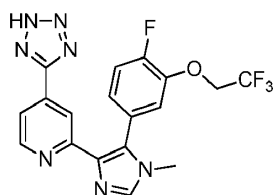
60 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 2) y ácido 4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para C₁₈H₁₂F₄N₄O, 377; Encontrado, 377.

60

B. 2-[5-[4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

65

5



10

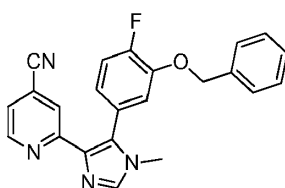
El compuesto del título se preparó con 12 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-[4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 3,48 (3H, s), 4,85 (2H, q, J = 8,7 Hz), 7,17 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,73 (1H, br s), 8,01 (1H, br s), 8,48 (2H, d, J = 5,1 Hz). [M+H]Calcul. para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}$, 420; Encontrado, 420.

15

Ejemplo 160: 2-[5-(4-fluoro-3-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[5-(4-fluoro-3-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

20



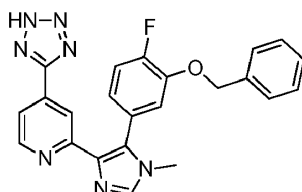
25

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 2) y ácido 3-benciloxi-4-fluorofenil borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}$, 385; Encontrado, 385.

30

B. 2-[5-(4-fluoro-3-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

35



40

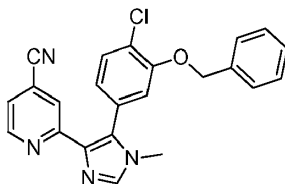
El compuesto del título se preparó con 12 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-fluoro-3-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 3,54 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,05 (1H, m), 7,32-7,44 (7H, m), 7,73 (1H, br s), 7,98 (1H, br s), 8,42 (1H, br s), 8,46 (1H, br s). [M+H]Calcul. para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{O}$, 428; Encontrado, 428.

45

Ejemplo 161: 2-[5-(4-cloro-3-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[5-(4-cloro-3-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo

50



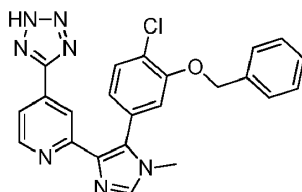
55

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 2) y ácido 3-benciloxi-4-clorofenil borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]Calcul. para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}$, 401; Encontrado, 401.

60

B. 2-[5-(4-cloro-3-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

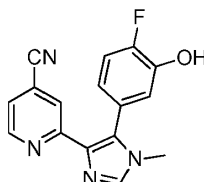
65



El compuesto del título se preparó con 14 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-cloro-3-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 3,57 (3H, s), 5,22 (2H, s), 7,06 (1H, dd, J = 1,4 y 8,1 Hz), 7,32-7,45 (6H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,74 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,02 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,50 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₂₃H₁₈CN₇O, 444; Encontrado, 444.

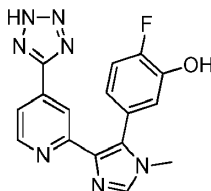
Ejemplo 162: 2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]fenol

A. 2-[5-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 2) y ácido 4-fluoro-3-hidroxifenil borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₁FN₄O, 295; Encontrado, 295.

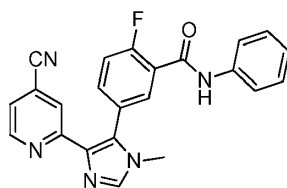
B. 2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]fenol



El compuesto del título se preparó con 6 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 3,51 (3H, s), 6,89 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 1,8 y 8,5 Hz), 7,26 (1H, dt, J = 2,9 y 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,08 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₆H₁₂FN₇O, 338; Encontrado, 338.

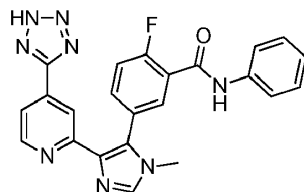
Ejemplo 163: 2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]-N-fenilbenzamida

A. 5-[5-(4-cianopiridin-2-il)-3-metilimidazol-4-il]-2-fluoro-N-fenilbenzamida



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 2) y ácido 4-fluoro-3-(fenil carbamoil)fenil borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₂₃H₁₆FN₅O, 398; Encontrado, 398.

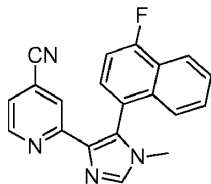
B. 2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]-N-fenilbenzamida



El compuesto del título se preparó con 11 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 5-[5-(4-cianopiridin-2-il)-3-metilimidazol-4-il]-2-fluoro-N-fenilbenzamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 3,57 (3H, s), 7,11 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,35 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,45 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,68-7,78 (5H, m), 8,14 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,57 (1H, s), 10,48 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₂₃H₁₇FN₅O, 441; Encontrado, 441.

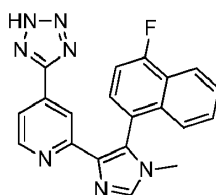
Ejemplo 164: 2-[5-(4-fluoronaftalen-1-il)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

A. 2-[5-(4-fluoronaftalen-1-il)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



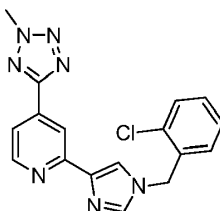
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (PREPARACIÓN 2) y ácido 4-fluoronaftaleno-1-borónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₃FN₄, 329; Encontrado, 329.

B. 2-[5-(4-fluoronaftalen-1-il)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



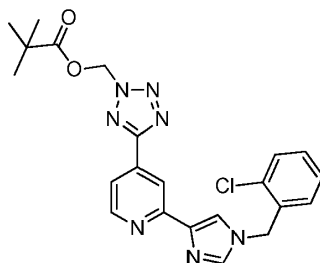
El compuesto del título se preparó con 13 % de rendimiento (dos etapas) a partir de 2-[5-(4-fluoronaftalen-1-il)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 128, parte C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 3,57 (3H, s), 7,11 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,35 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,45 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,68-7,78 (5H, m), 8,14 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,57 (1H, s), 10,48 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₂₀H₁₄FN₇, 372; Encontrado, 372.

Ejemplo 165: 2-(1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridina



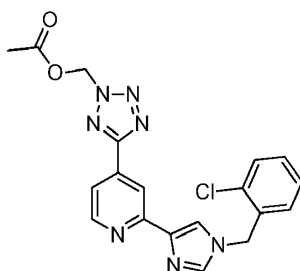
El compuesto del título se preparó con 95 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina (Ejemplo 129), Mel y carbonato de potasio en DMF. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 4,49 (3H, s), 5,41 (2H, s), 7,27-7,30 (1H, m), 7,38-7,40 (2H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,84 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 5,1 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₇H₁₄ClN₇, 352; Encontrado, 352.

Ejemplo 166: (5-(2-(1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il)metil pivalato



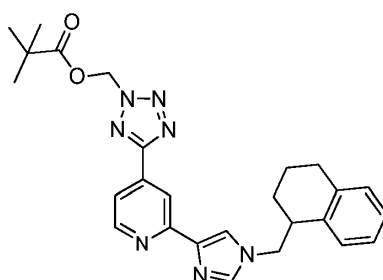
El compuesto del título se preparó con 15 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina (Ejemplo 129), pivalato de cloroetilo y carbonato de potasio en DMF. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,10 (9H, s), 5,41 (2H, s), 6,70 (2H, s), 7,28-7,30 (1H, m), 7,38-7,40 (2H, m), 7,52-7,54 (1H, m), 7,81-7,83 (3H, m), 7,94 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 5,1 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₂H₂₂ClN₇O₂, 452; Encontrado, 452.

Ejemplo 167: (5-(2-(1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il)metil acetato



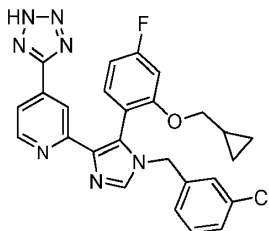
El compuesto del título se preparó con 15 % de rendimiento a partir de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina (Ejemplo 129), acetato clorometil y carbonato de potasio en DMF. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 2,12 (3H, s), 5,41 (2H, s), 6,67 (2H, s), 7,27-7,29 (1H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,53-7,55 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,94 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₁₉H₁₆ClN₇O₂, 410; Encontrado, 410.

Ejemplo 168: (5-(2-(1-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il)metil pivalato



El compuesto del título se preparó con 18 % de rendimiento a partir de 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 167. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1,12 (9H, s), 1,49 (1H, m), 1,64-1,66 (2H, m), 1,84 (1H, m), 2,67 (3H, m), 4,17 (1H, m), 4,32 (1H, m), 6,71 (2H, s), 7,12 (1H, t, J = 3,7 Hz), 7,15 (2H, m), 7,30 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,82 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 5,0 Hz). [M+H]⁺Calcul. para C₂₆H₂₉N₇O₂, 472; Encontrado, 472.

Ejemplo 169: 2-(1-(3-clorobencil)-5-(2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[1-[(3-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo (Ejemplo 130, parte B) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 137. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 0,05 (2H, m), 0,33 (2H, m), 0,89 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,73 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 16 Hz), 5,16 (1H, d, J = 15 Hz), 6,77 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,87-6,94 (3H, s & m), 7,17 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,23-7,29 (2H, s & m), 7,73 (1H, m), 8,16 (1H, m), 8,42 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,53 (1H, s). [M+H]⁺Calcul. para C₂₆H₂₁ClFN₇O, 502; Encontrado, 502.

II. Evaluación biológica

Ejemplo 1: Ensayo de inhibición de enzimas in vitro

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad de la desmetilasa Jarid1A, Jarid1B, JMJD2C y JMJD2A. Jarid1A expresado en baculovirus (Acceso al Banco de Genes #NM_001042603, AA1-1090) se adquirió de BPS Bioscience (Cat#50110). Jarid1B expresado en baculovirus (Acceso al Banco de Genes #NM_006618, AA 2-751) se adquirió de BPS Bioscience (Cat # 50121) o por encargo de MolecularThroughput. JMJD2C expresado en baculovirus (Acceso al Banco de Genes #BC143571, AA 2-372) se adquirió de BPS Bioscience (Cat#50105). JMJD2A expresado en baculovirus (Acceso al Banco de Genes #NM_014663, AA 1-350) se adquirió de BPS Bioscience (Cat#50123). FBXL10 expresado en baculovirus (Acceso al Banco de Genes #NM_032590, AA 1-650) se adquirió de BPS Bioscience (Cat#50120).

Ensayo de Jarid1A

El ensayo enzimático de la actividad de Jarid1A se basa en la detección de la Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de Jarid1A se determinó en un formato de placa de 384 pocillos bajo las siguientes condiciones de reacción: 1 nM Jarid1A, 300 nM péptido H3K4me3 marcado con biotina (Anaspec cat # 64357), 2 µM ácido alfa-cetoglutarico en tampón de ensayo de 50 mM HEPES, pH 7,3, 0,005 % Brij35, 0,5 mM TCEP, 0,2 mg/ml BSA, 50 µM L-ascorbato de sodio y 2 µM sulfato de amonio y hierro (II). El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección de estreptavidina-aloficocianina Phycolink (Prozyme) y el anticuerpo anti histona H3 lisina 4 (H3K4me1-2) mono o dimetilado marcado con Europio (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en tampón de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 25 nM y 1 nM, respectivamente.

La reacción de ensayo se inició por lo siguiente: 2 µl de la mezcla de 900 nM del péptido H3K4me3 marcado con biotina y 6 µM ácido alfa-cetoglutarico con 2 µl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en 3 % DMSO se añadió a cada pocillo de la placa, seguido por la adición de 2 µl de Jarid1A 3 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos y se terminó por la adición de 6 µl de 5 mM EDTA en tampón de detección LANCE que contenía 50 nM estreptavidina-aloficocianina Phycolink y 2 nM anticuerpo anti H3K4me1-2 marcado con Europio. Las placas se leyeron mediante el lector EnVisionMultilabel en modo TR-FRET (excitación a 320nm, emisión a 615nm y 665nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

Ensayo de Jarid1B

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de Jarid1B se determinó en un formato de placa de 384 pocillos en las siguientes condiciones de reacción: 0,8 nM Jarid1B, 300 nM péptido H3K4me3 marcado con biotina (Anaspec cat # 64357), 2 µM ácido alfa-cetoglutarico en tampón de ensayo de 50 mM HEPES, pH7,3, 0,005 % Brij35, 0,5 mM TCEP, 0,2 mg/ml BSA, 50 µM L-ascorbato de sodio y 2 µM sulfato de amonio y hierro(II). El producto de reacción se determinó cuantitativamente por TR-FRET después de la adición del reactivo de detección de estreptavidina-aloficocianina Phycolink (Prozyme) y anticuerpo anti histona H3 lisina 4 (H3K4me1-2) mono o dimetilado marcado con Europio (PerkinElmer) en presencia de 5 mM EDTA en tampón de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 25 nM y 1 nM, respectivamente.

La reacción de ensayo se inició por lo siguiente: 2 µl de la mezcla de 900 nM péptido H3K4me3 marcado con biotina y 6 µM ácido alfa-cetoglutarico con 2 µl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en 3 % DMSO se añadió a cada pocillo de la placa, seguido por la adición de 2 µl de 2,4 nM Jarid1B para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos y se terminó por la adición de 6 µl de 5 mM EDTA en tampón de detección LANCE que contenía 50 nM estreptavidina-aloficocianina Phycolink y 2 nM anticuerpo anti H3K4me1-2 marcado con Europio. Las placas se leyeron mediante el lector EnVisionMultilabel en modo TR-FRET (excitación a 320nm, emisión a 615nm y 665nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

Ensayo de JMJD2C

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de JMJD2C se determinó en un formato de placa de 384 pocillos en las siguientes condiciones de reacción: 0,3 nM JMJD2C, 300 nM péptido H3K9me3 marcado con biotina (Anaspec cat # 64360), 2 µM ácido alfa-cetoglutarico en tampón de ensayo de 50 mM HEPES, pH7,3, 0,005 % Brij35, 0,5 mM TCEP, 0,2 mg/ml BSA, 50 µM L-ascorbato de sodio, y 2 µM sulfato de amonio y hierro(II). El producto de reacción se determinó cuantitativamente por TR-FRET después de la adición del reactivo de detección de estreptavidina-aloficocianina Phycolink (Prozyme) y anticuerpo anti histona H3 lisina 9 dimetilado marcado con Europio (H3K9me2) (PerkinElmer) en presencia de 5 mM EDTA en tampón de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 50 nM y 1 nM, respectivamente.

La reacción de ensayo se inició por lo siguiente: 2 µl de la mezcla de 900 nM péptido H3K9me3 marcado con biotina y 6 µM ácido alfa-cetoglutarico con 2 µl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en 3 % DMSO se añadieron a cada pocillo de la placa, seguido por la adición de 2 µl de 0,9 nM JMJD2C para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos y se terminó por la adición de 6 µl de 5 mM EDTA en tampón de detección LANCE que contenía 100 nM estreptavidina-aloficocianina Phycolink y 2 nM anticuerpo anti-H3K9me2 marcado con Europio. Las placas se leyeron mediante el lector EnVisionMultilabel en modo TR-FRET (excitación a 320nm, emisión a 615nm y 665nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

Ensayo de JMJD2A

La capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la actividad de JMJD2A se determinó en un formato de placa de 384 pocillos en las siguientes condiciones de reacción: 2 nM JMJD2A, 300 nM péptido H3K9me3 marcado con biotina (Anaspec cat # 64360), 2 µM ácido alfa-cetoglutarico en tampón de ensayo de 50 mM HEPES, pH7,3, 0,005 % Brij35, 0,5 mM TCEP, 0,2 mg/ml BSA, 50 µM L-ascorbato de sodio y 2 µM sulfato de amonio y hierro(II). El producto de reacción se determinó cuantitativamente por TR-FRET después de la adición del reactivo de detección de estreptavidina-aloficocianina

Phycolink (Prozyme) y anticuerpo anti histona H3 lisina 9 dimetilado marcado con Europio (H3K9me2) (PerkinElmer) en presencia de 5 mM EDTA en tampón de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 50 nM y 1 nM, respectivamente.

5 La reacción de ensayo se inició por lo siguiente: 2 µl de La mezcla of 900 nM péptido H3K9me3 marcado con biotina y 6 µM ácido alfa-cetoglutárico con 2 µl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en 3 % DMSO se añadieron a cada pocillo de la placa, seguido por la adición de 2 µl de 6 nM JMJD2A para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos y se terminó por la adición de 6 µl de 5 mM EDTA en tampón de detección LANCE que contenía 100 nM estreptavidina-aloficocianina Phycolink y 2 nM anticuerpo anti-H3K9me2 marcado con Europio. Las
10 placas se leyeron mediante el lector EnVisionMultilabel en modo TR-FRET (excitación a 320nm, emisión a 615nm y 665nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

15 Ensayo de FBXL10

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de FBXL10 se determinó en un formato de placa de 384 pocillos en las siguientes condiciones de reacción: 0,3 nM FBXL10, 30 nM péptido H3K36me2 marcado con biotina (Anaspec cat # 64442), 0,2 µM ácido alfa-cetoglutárico en tampón de ensayo de 50 mM HEPES, pH7,3, 0,005 % Brij35, 0,5 mM TCEP, 0,2 mg/ml BSA, 50 µM L-ascorbato de sodio, y 5 µM sulfato de amonio y hierro(II). El producto de reacción se determinó cuantitativamente por AlphaScreen después de la adición de reactivos de detección del anticuerpo anti-H3K36me1, perlas donadoras recubiertas con estreptavidina AlphaScreen® y perlasceptoras de proteína A AlphaScreen® en 50 mM HEPES, pH7,3, 10 mM NaCl, 0,005 % Brij35, 5 mM EDTA, 2 mg/ml BSA a las perlas finales 10 µg/ml.

25 La reacción de ensayo se inició por lo siguiente: 3 µl de la mezcla de 90 nM péptido H3K36me2 marcado con biotina y 0,6 µM ácido alfa-cetoglutárico con 3 µl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en 3 % DMSO se añadieron a cada pocillo de la placa Proxiplate de 384 pocillos (Perkin Elmer), seguido por la adición de 3 µl de 0,9 nM FBXL10 para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos y se terminó por la adición de 3 µl de 50 mM HEPES, pH7,3, 10 mM NaCl, 0,005 % Brij35, 5 mM EDTA, 2 mg/ml BSA que contenía dilución apropiada del anticuerpo anti H3K36me1. Las placas se incubaron a temperatura ambiente por 40 minutos, seguido por la adición de 3 µl de 50 µg/ml perlas donantes recubiertas con estreptavidina AlphaScreen® y perlasceptoras de proteína A AlphaScreen® en 50 mM HEPES, pH7,3, 10 mM NaCl, 0,005 % Brij35, 5 mM EDTA, 2 mg/ml BSA. Las placas se leyeron mediante el lector EnVision Multilabel en modo AlphaScreen después de un mínimo de 2 horas o hasta incubación durante la noche a temperatura ambiente. La señal AlphaScreen para cada pocillo se usó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

La capacidad de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir la actividad de la desmetilasa se cuantificó y se determinó el valor IC₅₀ respectivo. La Tabla 3 proporciona los valores IC₅₀ de diversos compuestos descritos en la presente descripción.

40 TABLA 3

Ej.	NOMBRE	IC ₅₀ Jarid1A (nM)	IC ₅₀ Jarid1B	IC ₅₀ JMJD2C (nM)	IC ₅₀ JMJD2A (nM)	IC ₅₀ FBXL10 (nM)
45 1	ácido 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	A
2	ácido 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	A	A	B		B
50 3	ácido 2-[5-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	C		B
4	ácido 2-[1 -metil-5-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	C		B
55 5	ácido 2-[5-(4-etilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	C		B
6	ácido 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	C		B
60 7	ácido 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	C		B
65 8	ácido metil 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato					

ES 2 731 773 T3

	9	ácido 2-[5-(4-terc-butilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	B	B	C		
5	10	ácido 2-{1-metil-5-[3-(metilcarbamoil)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	B	B	C		
	11	ácido 2-{5-[3-(hidroximetil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	B	B	C		B
10	12	ácido 2-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	B	B	C		B
	13	ácido 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	B	B	C		B
15	14	ácido 2-[5-(4-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	B	B	C		B
	15	ácido 2-{1-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	B		B
20	16	ácido 2-{5-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	B		B
	17	ácido 2-(5-{4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil}-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	A	A	B		
25	18	ácido 2-{1-metil-5-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	B		
	19	ácido 2-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
30	20	ácido 2-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
	21	ácido 2-[5-(4-etinilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
35	22	ácido 2-[5-(1H-indol-6-il)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
	23	ácido 2-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	A
40	24	ácido 2-[5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
	25	ácido 2-(5-{4-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	A	A	C		
45	26	ácido 2-[5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	B	C		
50	27	ácido 2-[5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	C		A
	28	ácido 2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		B
55	29	ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
	30	ácido 2-[5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
60	31	ácido 2-[5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		B
	32	ácido 2-[5-(4-cloro-2-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	C		B
65	33	ácido 2-[5-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A

	34	ácido 2-(1-metil-5-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	B		
5	35	ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-propil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
10	36	ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	C		A
	37	ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	C		A
15	38	ácido 2-[1-[2-[(4-fluorofenil)metilmetilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	A
20	39	ácido 2-{5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
	40	ácido 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	A		
25	41	ácido 2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
	42	ácido 2-{1-[3-(dimetilamino)propil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	A		
30	43	ácido 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	C
	44	metil 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxilato					
35	45	ácido 2-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	C	B	D		
	46	ácido 2-{1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	B	B	C		B
40	47	ácido 2-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
	48	ácido 2-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	B
45	49	ácido 2-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		B
	50	ácido 2-{1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	C
50	51	ácido 2-[1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
	52	ácido 2-[1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		B
55	53	ácido 2-[1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		B
	54	ácido 2-{1-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
60	55	ácido 2-{1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
65	56	metil 2-(1-{2-[bencil(metil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato					

57	ácido 2-(1-{2-[bencil(metil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
58	ácido 2-(1-{2-[metil(fenil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	A
59	ácido 2-(1-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	B
60	ácido 2-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	B	A	A
61	ácido 2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)propil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	A	A	A		
62	2-(1-metil-1 H-imidazol-4-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina	B	B	D	D	A
63	2-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina	A	A	B	C	B
64	N-ciano-2-(1-{2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]etil}-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida	A	A	B	D	D
65	N-bencil-2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]benzamida			C		A
66	ácido 2-[1-[2-[metil-[(3-metilfenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	A
67	ácido 2-[1-[2-[metil-[(4-metilfenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	A
68	ácido 2-[1-[2-[metil-[(4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	A
69	ácido 2-[1-[2-[(3-fluorofenil)metilmetilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	A
70	ácido 2-[1-[2-[etil-[(4-fluorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	A
71	ácido 2-[1-[2-[ciclopropil-[(4-fluorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	A
72	ácido 2-[1-[2-[(4,4-difluorociclohexil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
73	ácido 2-[1-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
74	ácido 2-[1-[2-[(4-fluorofenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
75	ácido 2-[1-[2-[[2-(trifluorometil)fenil]metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		
76	ácido 2-[1-[2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A

	77	ácido 2-[1-[2-[(2-metoxifenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
5	78	ácido 2-[1-[2-[(2-clorofenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
10	79	ácido 2-[1-[2-(5-fluoro-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
	80	ácido 2-[1-[2-[(2-etilfenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
15	81	ácido 2-[1-[2-(4-cloro-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
	82	ácido 2-[1-[2-(5-cloro-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
20	83	ácido 2-[1-[2-(4-ciano-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
	84	ácido 2-[1-[2-[5-(trifluorometil)-1,3-dihidroisoindol-2-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
25	85	ácido 2-[1-[2-[(4-clorofenil)metilciclopropilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
30	86	ácido 2-[1-[2-[ciclopropil-[(3,4-diclorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
	87	ácido 2-[1-[2-(4-cloro-N-metilanelino)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	A
35	88	ácido 2-[1-[2-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	A	A
40	89	ácido 2-[1-[2-(6-cloro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	A
	90	ácido 2-[1-[2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	A	A
45	91	ácido 2-[1-[2-(5-fluoro-2,3-dihidroindol-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	B
	92	ácido 2-[1-[2-(4-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
50	93	ácido 2-[1-[2-(2-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		A
	94	ácido 2-[1-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A		
55	95	ácido 2-[1-[2-(2-metoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	A
	96	ácido 2-[1-[2-(2-metilfenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	A
60	97	ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	A	A
65	98	ácido 2-[1-[2-[(2-trifluorometil)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	A

	99	ácido 2-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	A
5	100	ácido 2-(1-bencilimidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
	101	ácido 2-[1-[(4-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	A
10	102	ácido 2-[1-[(2-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	A
	103	ácido 2-[1-(1-feniletíl)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	A	A	A
15	104	ácido 2-[1-[(3-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
	105	ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	C	B	A
20	106	ácido 2-[1-(1-fenilpropan-2-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
	107	ácido 2-[1-(1-fenilpropil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	A	A
25	108	ácido 2-[1-(2-metil-1-fenilpropil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	A
	109	ácido 2-[1-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	C	B	A
30	110	ácido 2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	A
	111	ácido 2-[1-[(3-fenilfenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	C	C	A
35	112	ácido 2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	B	A
	113	ácido 2-[1-[2-(3-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
40	114	ácido 2-[1-(2-ciclohexiletíl)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
	115	ácido 2-[1-(ciclohexilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B		A
45	116	ácido 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	A	A	B	A	A
	117	ácido 2-[1-[(3-(trifluorometil)fenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico			B		A
50	118	metil 2-[1-[2-(2-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato					
	119	metil 2-[1-[(3-fenilfenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato					
55	120	ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	B	A	C	D	A
60	121	ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4,5-difluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico			C		A
65	122	ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico			C		A

	123	ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilfenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico			C		B
5	124	ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico			B		A
	125	ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico			B		A
10	126	ácido 2-[5-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico			C		A
	127	ácido 2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico			C		A
15	128	2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
	129	2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina	B	A	C	D	A
20	130	2-[1-[(3-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
	131	2-[1-[(4-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
25	132	2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
	133	2-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		B
30	134	2-[5-(4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
35	135	2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
40	136	2-[5-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
	137	2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
45	138	[5-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridin-4-il]tetrazol-2-il]metil acetato			C		C
50	139	[5-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridin-4-il]tetrazol-2-il]metil 2,2-dimetilpropanoato			C		C
	140	4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina	B	A	C	D	A
55	141	2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina	B	B	C	D	A
	142	2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina		A	C	D	A
60	143	2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina		B	C	D	A
65	144	2-[1-(1-fenilpropil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina	B	A	C	D	A

5	145	2-[1-(2-metil-1-fenilpropil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina	B	B	C	D	A
	146	2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
10	147	2-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
	148	2-[5-(4-fluoro-2-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
15	149	2-[5-(2-butoxi-4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
	150	2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina	B	A	C	D	A
20	151	2-[1-[(2,6-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
	152	4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina			C		A
25	153	2-[1-[[2-(2-metilpropoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		B
	154	2-[1-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina	B	A	C	D	A
30	155	2-[1-(naftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
	156	4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina			C		A
35	157	2-[1-[1-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
	158	2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
40	159	2-[5-[4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		B
	160	2-[5-(4-fluoro-3-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
45	161	2-[5-(4-cloro-3-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo			C		A
	162	2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]fenol			C		A
50	163	2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]-N-fenilbenzamida			C		B
	164	2-[5-(4-fluoronaftalen-1-il)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		A
55	165	2-(1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridina			C		C
	166	(5-(2-(1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il)metil pivalato			C		C
60	167	(5-(2-(1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il)metil acetato			C		B
	168	(5-(2-(1-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il)metil pivalato					
65							

169	2-(1-(3-clorobencil)-5-(2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina			C		B
-----	---	--	--	---	--	---

Nota: Los datos del ensayo bioquímico IC₅₀ se designan dentro de los siguientes intervalos:
 A: ≤ 100 nM B: > 100 nM a ≤ 1,000 nM
 C: > 1,000 nM a ≤ 10,000 nM D: > 10,000 nM

Ejemplo 2: Ensayo in vitro basado en células

Se desarrolló un ensayo para medir el grado de inhibición celular de KDM5A y 5B. Este ensayo cuantitativo de inmunotransferencia mide la cantidad de histona H3 trimetilada en el aminoácido lisina número 4, un sustrato específico y producto de la actividad enzimática directa de las histona desmetilasas KDM5A y KDM5B a partir de extractos de la línea célula de cáncer de mama ZR-75-1.

Principio de ensayo

Este ensayo es un inmunoensayo fluorométrico para la cuantificación de H3K4 trimetil extraído de células tratadas con compuesto de prueba y se usa como una medida de la inhibición celular de KDM5A/B.

Método de ensayo

Se sembraron células de cáncer de mama ZR-75-1 (PTEN null, ER+) en un número de 50,000 (ATCC) en cada pocillo de una placa de cultivo de tejidos tratada de 96 pocillos y luego se expusieron a una dilución de 11 puntos del compuesto de prueba con intervalos de concentración final del compuesto de prueba en el intervalo de 1250 µM a 10 nM. Las células se mantuvieron en presencia del compuesto de ensayo por 72 horas. Se prepararon extractos que contenían todo el material de histona celular usando métodos de lisis y sonicación basados en detergentes. Estos lisados se normalizaron posteriormente para el contenido total de proteínas usando un ensayo colorimétrico de ácido bicínico (MicroBCA Pierce/Thermo Scientific). Los extractos celulares normalizados se sometieron luego a procedimientos típicos de inmunotransferencia con el uso de reactivos NuPage (Life Technologies). Las histonas separadas electroforéticamente se transfirieron y se inmovilizaron usando una membrana de difluoruro de polivinilideno (Immobilon-FL Millipore). La cantidad de lisina 4 trimetilada de histona H3 se detectó usando un anticuerpo específico para el estado trimetilado (Cell Signaling Technologies) y se cuantificó en un reproductor de imágenes infrarrojo usando un paquete de software de densitometría (Odyssey CLx, Image Studio, Li-Cor). Este valor de densitometría sustraído de fondo se informó como una relación de la cantidad de GAPDH para esa muestra y luego se calculó como un porcentaje de la muestra tratada con DMSO. El paquete de software XL-fit (IDBS) se usó luego para calcular un valor relativo de IC₅₀ para la serie de dilución de un compuesto de prueba dado de acuerdo con la ecuación:

$$fit = (D + ((Vmax * (x^n)) / ((x^n) + (Km^n))))$$

La Tabla 4 proporciona los valores de IC₅₀ celular de varios compuestos descritos en la presente descripción.

Tabla 4

Ejemplo de síntesis química	Nombre	IC ₅₀ ZR-75-1 célula-MOA (µM)
1	ácido 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	D
3	ácido 2-[5-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	D
7	ácido 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	D
12	ácido 2-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
15	ácido 2-{1-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	C
16	ácido 2-{5-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	C
18	ácido 2-{1-metil-5-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico	C

	19	ácido 2-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
	20	ácido 2-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	D
5	22	ácido 2-[5-(1H-indol-6-il)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	D
	23	ácido 2-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
	29	ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	D
10	35	ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-propil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	D
	40	ácido 2-[1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
	41	ácido 2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	C
15	43	ácido 2-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	D
	62	2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina	D
	71	ácido 2-[1-[2-[ciclopropil-[(4-fluorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
20	72	ácido 2-[1-[2-[(4,4-difluorociclohexil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
	88	ácido 2-[1-[2-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
	92	ácido 2-[1-[2-(4-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
25	93	ácido 2-[1-[2-(2-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
	95	ácido 2-[1-[2-(2-metoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	D
	96	ácido 2-[1-[2-(2-metilfenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
30	97	ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
	98	ácido 2-[1-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	D
	99	ácido 2-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
35	100	ácido 2-(1-bencilimidazol-4-il)piridina-4-carboxílico	C
	101	ácido 2-[1-[(4-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
	102	ácido 2-[1-[(2-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
40	103	ácido 2-[1-(1-feniletil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
	104	ácido 2-[1-[(3-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	D
	105	ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
45	106	ácido 2-[1-(1-fenilpropan-2-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico	C
	Nota: Los datos del ensayo celular IC ₅₀ se designan dentro de los siguientes intervalos: A: ≤ 0,10 µM B: > 0,10 µM a ≤ 1,0 µM C: > 1,0 µM a ≤ 10 µM D: > 10 µM		

50 Ejemplo 3: Estudio de xenografía in vivo

Los gránulos de liberación prolongada que contienen 0,72 mg de 17-β estradiol se implantan por vía subcutánea en ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en RPMI que contiene 10 % FBS a 5 % CO₂, 37 °C. Las células se someten a centrifugado y se resuspenden en 50 % de RPMI (sin suero) y 50 % de Matrigel a 1X10⁷ células/ml. Las células MCF-7 se inyectan por vía subcutánea (100 µL/animal) en el flanco derecho 2-3 días después de la implantación del gránulo y el volumen del tumor (longitud x ancho ²/2) se monitorea dos veces por semana. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de ~200 mm³, los animales se asignan al azar y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con vehículo o compuesto diariamente durante 4 semanas. El volumen del tumor y el peso corporal se controlan dos veces por semana a lo largo del estudio. Al final del período de tratamiento, se toman muestras de plasma y tumor para análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

III. Preparación de formas de dosificación farmacéutica

Ejemplo 1: Tableta oral

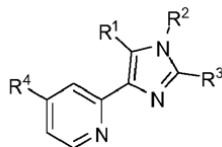
65

ES 2 731 773 T3

Se prepara un comprimido mezclando 48 % en peso de un compuesto de Fórmula (I) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 45 % en peso de celulosa microcristalina, 5 % en peso de hidroxipropil celulosa poco sustituida y 2 % en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos se preparan por compresión directa. El peso total de las tabletas comprimidas se mantiene a 250-500 mg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II):



Fórmula (II);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

R¹ es hidrógeno, halógeno, C₅-C₁₈ arilo o C₂-C₁₇ heteroarilo;

R² es C₁-C₅ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀cicloalquil(C₁-C₅ alquilen), C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilen), C₂-C₁₂heterociclilo, C₂-C₁₂ heterocicliil(C₁-C₅-alquilen) o C₂-C₁₇heteroaril(C₁-C₅ alquilen);

R³ es hidrógeno;

R⁴ es -CO₂H, -CO₂R⁶, -C(O)N(H)CN, -C(O)N(H)OH o tetrazolilo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, C₁-C₅ alquilo, fluoroalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilen) o C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilen); y

R⁶ es C₁-C₅ alquilo;

en donde C₅-C₁₈ arilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OR⁵, -N(R⁵)₂, ciano, -CON(R⁵)₂, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquinilo, fluoroalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₅-C₁₈arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilen) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅alquilen), C₂-C₁₂ heterociclilo, C₂-C₁₇ heteroarilo;

en donde el tetrazolilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de C₁-C₅ alquilo;

en donde C₁-C₅ alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, (C₁-C₅alquil)-O-, (C₁-C₅ alquil)₂N-, (C₅-C₁₈ aril)(C₁-C₅ alquil)N-, (C₃-C₁₀cicloalquil)(C₁-C₅ alquil)N-, [C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilen)](C₁-C₅alquil)N-, [C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilen)](C₁-C₅ alquil)N-;

en donde C₂-C₁₂ heterociclilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, ciano, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquinilo, fluoroalquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilen) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilen);

en donde C₃-C₁₀ cicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, OR⁵, -N(R⁵)₂, -CON(R⁵)₂, ciano, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquinilo, fluoroalquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilen) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilen);

en donde C₂-C₁₇ heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, OR⁵, -N(R⁵)₂, ciano, -CON(R⁵)₂, C₁-C₅ alquilo, C₂-C₈ alquinilo, fluoroalquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₅-C₁₈ arilo, C₃-C₁₀ cicloalquil(C₁-C₅ alquilen) y C₅-C₁₈ ar(C₁-C₅ alquilen); y

en donde un grupo C₂-C₁₇ heteroarilo es un anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende 2 a 17 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un grupo C₂-C₁₂ heterociclilo es un anillo no aromático de 3 a 18 miembros que comprende 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

2. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es -CO₂H, CO₂R⁶, o C(O)N(H)CN.
3. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es -CO₂H.
4. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es -C(O)N(H)CN.
5. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es tetrazolilo.
6. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R² es metilo.
7. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es hidrógeno.
8. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ is C₅-C₁₈ arilo.
9. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 8, en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de halógeno, -OH, -OR⁵, C₁-C₅ alquilo y C₃-C₁₀ cicloalquilo.

10. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, en donde el compuesto es
- 5 ácido 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
 ácido 2-(5-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 10 ácido 2-[5-(4-etilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 metil 2-[5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato
 ácido 2-[5-(4-terc-butilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-{1-metil-5-[3-(metilcarbamoil)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
 15 ácido 2-[5-(3-(hidroximetil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-{1-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(4-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 20 ácido 2-[5-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-(5-[4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-metil-5-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 25 ácido 2-[5-(4-etilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(1H-indol-6-il)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-[4-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 30 ácido 2-[5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(3,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 35 ácido 2-[5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(4-cloro-2-etoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-(1-metil-5-[4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-propil-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 40 ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[(4-fluorofenil)metil-metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 45 ácido 2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
 ácido 2-{1-[3-(dimetilamino)propil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 metil 2-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato
 ácido 2-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}piridina-4-carboxílico
 50 ácido 2-[1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-(1-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 55 ácido 2-[1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 60 metil 2-(1-[2-[bencil(metil)amino]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato
 ácido 2-(1-[2-[bencil(metil)amino]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-(1-[2-[metil(fenil)amino]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-(1-[2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 65 ácido 2-[1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(pirrolidin-1-il)propil]-1H-imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

2-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 N-ciano-2-(1-[2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]etil]-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida
 N-bencil-2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]benzamida
 5 ácido 2-[1-[2-[metil-[(3-metilfenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[metil-[(4-metilfenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[metil-[(4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[(3-fluorofenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[(4-fluorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 10 ácido 2-[1-[2-[ciclopropil-[(4-fluorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[(4,4-difluorociclohexil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[(4-fluorofenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[(2-(trifluorometil)fenil]metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 15 ácido 2-[1-[2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[(2-metoxifenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[(2-clorofenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(5-fluoro-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[(2-etilfenil)metilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 20 ácido 2-[1-[2-(4-cloro-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(5-cloro-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(4-ciano-1,3-dihidroisoindol-2-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[(5-trifluorometil)-1,3-dihidroisoindol-2-il]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[(4-clorofenil)metil-ciclopropilamino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 25 ácido 2-[1-[2-[ciclopropil-[(3,4-diclorofenil)metil]amino]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(4-cloro-N-metilaniilino)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(6-cloro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 30 ácido 2-[1-[2-(5-fluoro-2,3-dihidroindol-1-il)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(4-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(2-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(4-metoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(2-metoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 35 ácido 2-[1-[2-(2-metilfenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-(1-bencilimidazol-4-il)piridina-4-carboxílico
 40 ácido 2-[1-[(4-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[(2-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(1-feniletil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[(3-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 45 ácido 2-[1-(1-fenilpropan-2-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(1-fenilpropil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(2-metil-1-fenilpropil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 50 ácido 2-[1-[(3-fenilfenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(2-naftalen-1-iletal)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(3-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(2-ciclohexiletal)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(ciclohexilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 55 ácido 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 metil 2-[1-[2-(2-fluorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxilato metil 2-[1-[(3-fenilfenil)metil]imidazol-4-il]piridina-
 4-carboxilato del ácido 2-[1-[(3-(trifluorometil)fenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 60 ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4,5-difluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilfenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 65 ácido 2-[5-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 ácido 2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico
 2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina

- 2-[1-[(3-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-[(4-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 5 2-[5-(4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[5-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 10 [5-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridin-4-il]tetrazol-2-il]metil acetato
 [5-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]piridin-4-il]tetrazol-2-il]metil 2,2-dimetilpropanoato
 4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina
 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-(2-naftalen-1-iletal)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 15 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-(1-fenilpropil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-(2-metil-1-fenilpropil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 20 2-[5-(4-fluoro-2-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[5-(2-butoxi-4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-[(2,6-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina
 2-[1-[[2-(2-metilpropoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 25 2-[1-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-(naftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 4-(2H-tetrazol-5-il)-2-[1-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]piridina
 2-[1-[1-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 30 2-[5-[4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[5-(4-fluoro-3-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-[5-(4-cloro-3-fenilmetoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo
 2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]fenol
 2-fluoro-5-[3-metil-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]imidazol-4-il]-N-fenilbenzamida
 35 2-[5-(4-fluoronaftalen-1-il)-1-metilimidazol-4-il]-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina
 2-(1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridina
 (5-(2-(1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il)metilpivalato
 (5-(2-(1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il)metil acetato
 40 (5-(2-(1-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)-1H-imidazol-4-il)piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il)metil pivalato
 2-(1-(3-clorobencil)-5-(2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)piridina.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 12. Una composición farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento del cáncer.