

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 181**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2014** **E 18155385 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019** **EP 3345902**

54 Título: **Compuestos de piridina y de pirazina sustituidos como inhibidores de PDE4**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361786288 P

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

24.06.2020

73 Titular/es:

DART NEUROSCIENCE (CAYMAN) LTD. (100.0%)
10 Market Street No.774, Camana Bay
Grand Cayman, KY1-9006, KY

72 Inventor/es:

BOLLU, VENKATAIAH;
BREITENBUCHER, JAMES;
KAPLAN, ALAN;
LEMUS, ROBERT;
LINDSTROM, ANDREW;
VICKERS, TROY;
WILSON, MARK E.;
ZAPF, JAMES y
WEINHOUSE, MICHAEL I.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 769 181 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

Compuestos de piridina y de pirazina sustituidos como inhibidores de PDE4

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 [0001] La presente invención se refiere a ciertos compuestos de piridina y pirazina sustituidos como inhibidores de las enzimas PDE4; derivados de tales compuestos; composiciones de tales compuestos; métodos de hacerlos; y su uso en varios métodos, incluidas las técnicas de detección e imagen; mejora de la plasticidad neuronal; tratamiento de trastornos neurológicos, incluidos trastornos psiquiátricos, neurodegenerativos, cerebrovasculares, cognitivos y motores; proporcionando neuroprotección; mejorar la eficiencia del entrenamiento cognitivo y motor; facilitando la recuperación neurológica y la neurorehabilitación; y el tratamiento de trastornos periféricos, incluidos trastornos inflamatorios y renales.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 [0002] Las fosfodiesterasas de mamíferos (PDE) son un grupo de enzimas estrechamente relacionadas divididas en 11 familias (PDE1-11) basadas en la especificidad del sustrato, la sensibilidad del inhibidor y, más recientemente, en la homología de secuencia. Las 11 familias están codificadas por 21 genes, lo que proporciona a varias familias múltiples miembros. Todas las PDE de mamíferos comparten un dominio catalítico conservado ubicado en la porción terminal de COOH de la proteína. En PDE que contienen GAF, uno o ambos GAF pueden proporcionar contactos de dimerización. Además, uno de los GAF en cada una de estas proteínas proporciona la unión alostérica de cGMP (PDE2, PDE5, PDE6, PDE11), la unión alostérica de cAMP (PDE10) y la regulación de las funciones del sitio catalítico (PDE2, PDE5, PDE6). Las otras familias de PDE tienen complementos únicos de varios subdominios (UCR, NHR, PAS, asociación de membrana) que contribuyen a la regulación de la actividad. Las PDE 1, 2, 3 y 4 se expresan en muchos tejidos, mientras que otras están más restringidas. En la mayoría de las células, PDE3 y PDE4 proporcionan la mayor parte de la actividad de hidrólisis de AMPc (Francis, *Physiological Reviews*, 2011, 91, 651-690).

30 [0003] La familia PDE4 incluye cuatro isoformas (PDE4A, B, C y D) con más de 20 variantes de empalme, lo que es una de las mayores subfamilias de PDE (Bender y Beavo, 2006). Las enzimas PDE4 hidrolizan cAMP con un sustrato K_m aparente de 1-5 μM para cAMP. Se informa que la enzima PDE4 está regulada por dos dominios de la región de control superior (UCR). Dependiendo del empalme diferencial de ARN, las variantes de PDE4 se pueden distinguir en dos subgrupos principales: formas largas y cortas (Conti et al., *J Biol Chem.*, 2003, 278, 5493-5496). Se han reportado nueve variantes de empalme. PDE4D1, 4D2 y 4D6 son formas más cortas que carecen de UCR. PDE4D3, 4D4, 4D5, 4D7, 4D8 y 4D9 son formas más largas que contienen UCR y dominios N-terminales importantes para su localización subcelular (Bender y Beavo, 2006). La actividad de PDE4D3 de forma larga aumenta mediante la fosforilación de PKA a través de Ser54 en el UCR1 N-terminal (Alvarez y col., *Mol Pharmacol.*, 1995, 48, 616-622; Sette y col., *J Biol Chem.*, 1996, 271, 16526-16534). Por el contrario, la fosforilación de Erk2 de Ser597 en el extremo C de PDE4D3 provoca una reducción en la actividad catalítica. Una o varias isoformas de PDE4D se expresan en la mayoría de los tejidos analizados, incluyendo corteza, hipocampo, cerebelo, corazón, hígado, riñón, pulmón y testículos (Richter et al., *Biochem. J.*, 2005, 388, 803-811). Se cree que la localización y regulación de las isoformas PDE4D permite una regulación estricta y local de los niveles de AMPc, posiblemente limitando la propagación de la señal en compartimentos subcelulares específicos.

45 [0004] Numerosos estudios han destacado el papel de las PDE en general, y de la PDE4 en particular, en la modulación de las vías de señalización intracelular que regulan muchos procesos fisiológicos, incluidos los que subyacen a la plasticidad neural, la cognición y la memoria. En particular, las PDE desempeñan un papel importante en las vías de transducción de señales intracelulares que involucran a los segundos mensajeros. cAMP y cGMP. Estos nucleótidos cíclicos funcionan como moléculas de señalización intracelular ubicuas en todas las células de mamíferos. Las enzimas PDE hidrolizan cAMP y cGMP rompiendo enlaces fosfodiéster para formar los monofosfatos correspondientes (Bender y Beavo, *Pharmacol. Rev.*, 2006, 58 (3), 488-520). Las actividades de PDE se modulan en coordinación con las actividades de adenilil ciclasa (AC) y guanilil ciclasa (GC) a través de efectores directos y vías de retroalimentación, manteniendo así los niveles de cAMP y cGMP dentro de los rangos óptimos para la respuesta a las señales. La capacidad de las señales extracelulares para modular la concentración intracelular de nucleótidos cíclicos permite que las células respondan a estímulos externos a través del límite de la membrana celular.

60 [0005] Las cascadas de señalización de nucleótidos cíclicos han sido adaptadas para responder a una serie de sistemas de transducción, incluyendo los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y canales iónicos de voltaje y ligando. Los nucleótidos cíclicos transmiten su señal en la célula a través de una variedad de elementos terciarios. Las mejor descritas son la proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA) y la proteína quinasa dependiente de cGMP (PKG). La unión del nucleótido cíclico a cada enzima permite la fosforilación de enzimas y proteínas aguas abajo que funcionan como efectores o elementos adicionales en la cascada de señalización. De particular importancia para la formación de la memoria es la activación por cAMP de PKA, que fosforila la proteína de unión al elemento de respuesta cAMP (CREB). pCREB es un factor de transcripción activado, que se une a loci de ADN específicos e inicia la transcripción de múltiples genes implicados en la plasticidad neuronal. Tanto los estudios *in vitro* como *in vivo* han asociado alteraciones en las concentraciones de nucleótidos cíclicos con procesos bioquímicos y fisiológicos

vinculados a la función cognitiva (Kelly y Brandon, *Progress in Brain Research*, 2009, 179, 67-73; Schmidt, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10, 222-230). La intensidad de la señal y los niveles de actividad coincidente en una sinapsis son variables establecidas que pueden dar como resultado la potenciación de la transmisión en una sinapsis particular. La potenciación a largo plazo (LTP) es el mejor descrito de estos procesos. y se sabe que está modulado por las cascadas de señalización cAMP y cGMP.

[0006] El enfoque en el papel de PDE4 en la memoria se deriva del descubrimiento del *dunce* mutante de aprendizaje *Drosophila* tipo PDE4 (gen *dnc*), una fosfodiesterasa de nucleótido cíclico del subtipo PDE4 (Yun y Davis, *Nucleic Acids Research*, 1989, 17 (20), 8313-8326). Las moscas mutantes *dnc* tienen defectos de adquisición y/o memoria a corto plazo cuando se prueban en varias situaciones de aprendizaje asociativo olfativo diferentes, con resultados negativos (Dudai et al., *Proc Natl Acad Sci.*, 1976, 73 (5), 1684-1688; Dudai Y., *Proc Natl Acad Sci.*, 1983, 80 (17), 5445-5448; Tully y Quinn, *Journal of Comparative Physiology*, 1985, 157 (2), 263-77) o refuerzo positivo (Tempel et al., *Proc Natl Acad Sci.*, 1983, 80 (5), 1482-1486). En mamíferos, los animales knock-out PDE4D muestran una inmovilidad disminuida en los modelos de prueba de antidepressivos de suspensión de cola y de natación forzada (Zhang et al., *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27 (4), 587-595), LTP in vitro mejorado en cortes CA1 del hipocampo (Rutten et al., *Eur. J. Neurosci.*, 2008, 28 (3), 625-632), y memoria mejorada en laberinto radial, reconocimiento de objetos y tareas del laberinto de agua de Morris (Li et al., *J. Neurosci.*, 2011, 31, 172-183).

[0007] Dichas observaciones resaltan el interés en la inhibición de PDE, incluida la inhibición de PDE4, como un objetivo terapéutico para numerosos trastornos y en la mejora cognitiva. Por ejemplo, al aumentar los niveles de AMPc, dichos inhibidores pueden ser útiles para tratar el deterioro cognitivo en trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, así como también para mejorar la cognición en sujetos normales, enfermos y envejecidos. Se han informado varios inhibidores de la enzima PDE4 de molécula pequeña, por ejemplo, biciletas con puente Aza (DeCODE Genetics; Pub. de Sol. de Pat. Int. WO 2010/059836, 27 de mayo de 2010); Anilinas N-sustituídas (Memory Pharmaceuticals Corporation; publicación internacional de solicitud de patente WO 2010/003084, 7 de enero de 2010); Biaryls (DeCODE Genetics; publicación internacional de solicitud de patente WO 2009/067600, 28 de mayo de 2009, WO 2009/067621, 28 de mayo de 2009); Benzotiazoles y benzoxazoles (DeCODE Genetics; Pub. de Sol. de Pat. EE.UU. 2009/0130076, 21 de mayo de 2009); Catecoles (DeCODE Genetics; Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 2009/0131530, 21 de mayo de 2009), Pteridinas (Boehringer Ingelheim International GmbH; Patente de EE.UU. 7,674,788, 29 de noviembre de 2007); Heteroarilo pirazoles (Memory Pharmaceuticals Corporation; publicación internacional de solicitud de patente WO 2007/123953, 1 de noviembre de 2007); Naftiridinas (Glaxo Group Limited; publicación internacional de solicitud de patente WO 2006/053784, 26 de mayo de 2006); Piperazindihidrotienopirimidinas (Boehringer Ingelheim International GmbH; Pat. EP 1,874,781, 24 de junio de 2009); Derivados de nicotinamida (Pfizer; publicación de patente de EE.UU. 2005/0020587, 27 de enero de 2005); Heteroarilmetilfenilaminas (Memory Pharmaceuticals Corporation; Patente de los Estados Unidos 7,087,625, 8 de agosto de 2006); Naftiridinas (Novartis AG; EP Pat. 1,443,925, 26 de diciembre de 2007; Patente de Estados Unidos 7,468,370, 23 de diciembre de 2008).

[0008] Sin embargo, los inhibidores de PDE4 generalmente se han asociado con numerosos efectos secundarios - en particular emesis - que típicamente han limitado su utilidad y tolerabilidad (por ejemplo, Gienbycz, *Curr Opin Pharm* 2005, 5, 238-244...). Por lo tanto, es deseable desarrollar inhibidores de PDE4 mejorados, como los que muestran mayor potencia, mayor especificidad y mejores perfiles de efectos secundarios. La presente invención satisface estas y otras necesidades en la técnica al revelar compuestos de piridina y pirazina sustituidos como inhibidores de PDE4 potentes y bien tolerados.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0009] La presente invención es como se define por las reivindicaciones adjuntas.

[0010] Las entidades químicas de las reivindicaciones adjuntas son útiles en una amplia gama de métodos como se describe aquí. Los compuestos y profármacos marcados isotópicamente pueden usarse en estudios cinéticos metabólicos y de reacción, técnicas de detección e imagen y tratamientos radiactivos. Las realizaciones químicas de la presente invención pueden usarse para inhibir PDE4, en particular; para tratar un trastorno mediado por PDE4, en particular; para mejorar la plasticidad neuronal; para tratar trastornos neurológicos, incluidos trastornos neurodegenerativos, trastornos cognitivos y déficits cognitivos asociados con trastornos del SNC; para conferir neuroprotección; y para tratar trastornos periféricos, incluidos trastornos inflamatorios y renales. Las realizaciones químicas de la presente invención también son útiles como agentes de aumento para mejorar la eficiencia del entrenamiento cognitivo y motor, en la rehabilitación del accidente cerebrovascular, para facilitar la recuperación neurológica y la neurorehabilitación, y para aumentar la eficiencia de los protocolos de entrenamiento de animales no humanos. La invención se dirige además a las realizaciones generales y específicas definidas, respectivamente, por las reivindicaciones independientes y dependientes adjuntas a las mismas.

DESCRIPCION DETALLADA

[0011] La invención puede ser más completamente apreciada por referencia a la siguiente descripción, incluyendo los ejemplos. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento

tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la materia. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento pueden usarse en la práctica o prueba de la presente invención, los métodos y materiales adecuados se describen en este documento. En adición, los materiales, métodos, y ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

[0012] La cita de cualquier publicación, incluidas las solicitudes de patente, las patentes y otras citas mencionadas en este documento, no se interpretará como una admisión de que es un estado de la técnica anterior a la presente invención.

Abreviaturas

[0013] La especificación incluye numerosas abreviaturas, cuyos significados se enumeran en la siguiente tabla:

Abreviatura	Sentido
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
BOC	dicarbonato de <i>terc</i> -butilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butilo litio
DCM	Diclorometano
Deoxo-Fluor®	Trifluoruro de bis(2-metoxietilo)aminosulfuro
Dess-Martin Reagent®	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona
DIPEA, base de Hünig	<i>N,N</i> -Etilo-diisopropilamina o <i>N,N</i> -diisopropilo-etilo amina
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc o EA	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HOAc o AcOH	Ácido acético
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LCMS, LC/MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
MeOH	Metanol
NBS	<i>n</i> -Bromosuccinimida,
PdCl ₂ (dppf)-DCM aducto	[1'1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TEA, Et ₃ N	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
XtalFluor®	Tetrafluoroborato (dietilamino)difluorosulfonio

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

[0014] El uso de subtítulos como "General", "Química", "Composiciones", "Formulaciones", *etc.*, en esta sección, así como en otras secciones de esta solicitud, son únicamente para conveniencia de referencia y no tienen la intención de ser limitantes.

General

[0015] Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" o "alrededor de" significa dentro de un rango aceptable para un valor particular como se determina por un experto en la técnica, y puede depender en parte de cómo se mide o determina el valor, por ejemplo, el limitaciones del sistema o técnica de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar un rango de hasta 20%, hasta 10%, hasta 5%, o hasta 1% o menos a cada lado de un valor dado. Alternativamente, con respecto a los sistemas o procesos biológicos, el término "aproximadamente" puede significar dentro de un orden de magnitud, dentro de 5 veces o dentro de 2 veces a cada lado de un valor. Las cantidades numéricas dadas en este documento son aproximadas, a menos que se indique lo contrario, lo que significa que el término "aproximadamente" o "alrededor de" puede inferirse cuando no se indica expresamente. Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no están calificadas con el término "acerca de". Se entiende que, ya sea que el término "acerca de" se use explícitamente

o no, cada cantidad dada en este documento debe referirse al valor dado real, y también a la aproximación de dicho valor dado que razonablemente se deduciría basado en la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. Siempre que se da un rendimiento como un porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad para la que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a relaciones de masa, a menos que se indique de manera diferente.

[0017] Como se usa en este documento, los términos "un", "una", "el" y "ella" se han de entenderse como que significa tanto singular y plural, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Por lo tanto, "un", "una", "el" y "la" (y las variaciones gramaticales de los mismos cuando corresponda) se refieren a uno o más.

[0018] Un grupo de elementos vinculados con la conjunción "y" no debe leerse como que requiere que todos y cada uno de esos elementos estén presentes en la agrupación, sino que debe leerse como "y/o" a menos que se indique expresamente lo contrario. Del mismo modo, un grupo de elementos vinculados con la conjunción "o" no debe leerse como que requiere exclusividad mutua entre ese grupo, sino que también debe leerse como "y/o" a menos que se indique expresamente lo contrario. Además, aunque los artículos, elementos o componentes de la invención pueden describirse o reivindicarse en singular, se contempla que el plural esté dentro del alcance de los mismos a menos que se indique explícitamente la limitación al singular.

[0019] Los términos "que comprende" y "que incluye" se usan en el presente documento en su sentido abierto, no limitante. Otros términos y frases utilizadas en este documento, y sus variaciones, a menos que se indique expresamente lo contrario, deben interpretarse como abiertos y no como limitativos. Como ejemplos de lo anterior: el término "ejemplo" se usa para proporcionar ejemplos de casos del tema en discusión, no una lista exhaustiva o limitante del mismo; adjetivos como "convencional", "tradicional", "normal", "criterio", "conocido" y términos de significado similar no deben interpretarse como limitativos del elemento descrito a un período de tiempo dado o a un elemento disponible a partir de un tiempo dado, pero en su lugar debe leerse para abarcar las tecnologías convencionales, tradicionales, normales o de criterio que pueden estar disponibles o conocidas ahora o en cualquier momento en el futuro. del mismo modo, cuando este documento se refiere a tecnologías que serían evidentes o conocidas por un experto en la materia, dichas tecnologías abarcan aquellas aparentes o conocidas por el experto en la materia ahora o en cualquier momento en el futuro.

[0020] La presencia de palabras ampliando y frases tales como "uno o más", "al menos", "pero no limitado a," u otro como frases en algunos casos no se leerán en el sentido de que el caso más estrecho se pretende ni requerido en casos donde tales frases de ampliación pueden estar ausentes. Como resultará evidente para un experto en la materia después de leer este documento, las realizaciones ilustradas y sus diversas alternativas pueden implementarse sin limitarse a los ejemplos ilustrados.

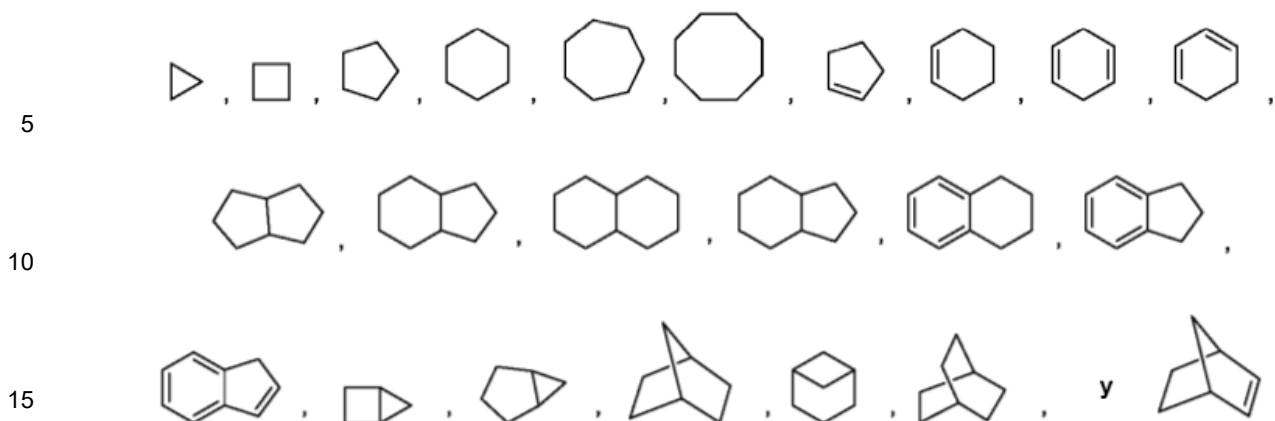
Química

[0021] El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático completamente saturado. El resto alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, que también puede representarse estructuralmente con el símbolo " — "), etilo (Et), *n*-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que, a la luz de la experiencia ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento, se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, alcoxi, ciano, tioalcoxi, amino y aminoalquilo.

[0022] El término "haloalquilo" se refiere al resto alquilo, que puede ser un grupo lineal o alquilo de cadena ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena sustituido con un grupo halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, o $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$.

[0023] El término "ciano" se refiere al grupo $-\text{CN}$.

[0024] El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, tal como monocíclico, policíclico condensado, en puenteado monocíclico, puenteado policíclico, espirocíclico o carbociclo espiro policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por carbociclo. Cuando el término cicloalquilo se califica mediante una caracterización específica, tal como monocíclico, policíclico fusionado, policíclico puenteado, espirocíclico y espiro policíclico, entonces dicho término cicloalquilo se refiere solo al carbociclo así caracterizado. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos adecuadamente unidos:

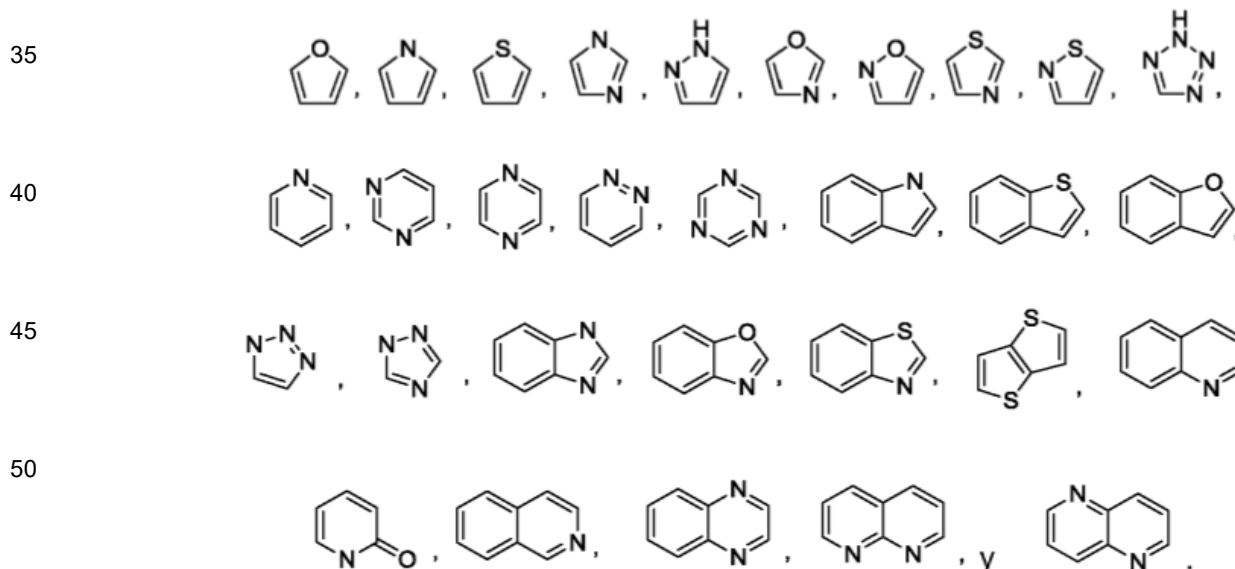


[0025] Los expertos en la técnica reconocerán que las especies de cicloalquilo los grupos enumerados o ilustrados anteriormente no son exhaustivos y también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

[0026] El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

[0027] El término "heteroátomo" se utiliza aquí se refiere a, por ejemplo, O (oxígeno), S (azufre) y N (nitrógeno).

[0028] El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico fusionado, o heterociclo aromático policíclico condensado (estructura de anillo que tiene átomos en el anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos del anillo por heterociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos adecuadamente unidos:







[0029] El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado porta uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, la sustitución debe ocurrir en cualquier posición de valencia permitida en el sistema. En los casos en que un grupo o grupo específico no se señala expresamente como opcionalmente sustituido o sustituido con cualquier sustituyente especificado, se entiende que dicho grupo o grupo se pretende que no esté sustituido.

Fórmulas

65

[0030] Cualquier fórmula dada en este documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada aquí pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de fórmula general, y sus mezclas, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en este documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismas. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, *isómeros cis y trans*), como tautómeros o como atropisómeros.

[0031] Los símbolos  y  se utilizan en el sentido de la misma disposición espacial de las estructuras químicas se muestra en el presente documento. Análogamente, los símbolos  y  se usan como significando la misma disposición espacial en las estructuras químicas mostradas aquí.

Compuestos

[0032] Como se usa en el presente documento, un "compuesto" se refiere a uno cualquiera de: (a) la forma en realidad recitada de tal compuesto; y (b) cualquiera de las formas de dicho compuesto en el medio en donde se considera el compuesto cuando se nombra. Por ejemplo, la referencia en el presente documento a un compuesto tal como R-COOH, abarca la referencia a cualquiera de, por ejemplo, R-COOH(s), R-COOH(sol) y R-COO-(sol). En este ejemplo, R-COOH(s) se refiere al compuesto sólido, como podría ser, por ejemplo, en una tableta o alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH(sol) se refiere a la forma no dissociada del compuesto en un disolvente; y R-COO-(sol) se refiere a la forma dissociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma dissociada del compuesto en un ambiente acuoso, ya sea que dicha forma dissociada se derive de R-COOH, de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO- tras la disociación en el medio considerado.

[0033] Como se usa en este documento, el término "entidad química" se refiere colectivamente a un compuesto, junto con los derivados de la compuesto, incluyendo sales, quelatos, solvatos, confórmers, complejos no covalentes, metabolitos y profármacos.

[0034] En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad a un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de tal entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existe, en el medio en donde tiene lugar dicha exposición. En otro ejemplo más, una expresión tal como "hacer reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en la forma o formas químicamente relevantes de dicha entidad que existe, o existen, en el medio en donde tiene lugar tal reacción, con (b) la forma o formas químicamente relevantes del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en donde tiene lugar dicha reacción. A este respecto, si dicha entidad se encuentra, por ejemplo, en un ambiente acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en el mismo medio y, por lo tanto, la entidad está expuesta a especies como R-COOH(aq) y/o R-COO-(aq), donde el subíndice "(aq)" significa "acuoso" de acuerdo con su significado convencional en química y bioquímica. Se ha elegido un grupo funcional de ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; sin embargo, esta elección no pretende ser una limitación, sino una mera ilustración. Se entiende que se pueden proporcionar ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, miembros básicos de nitrógeno, tales como los de las aminas, y cualquier otro grupo que interactúa o se transforma de acuerdo con las formas conocidas en el medio que contiene el compuesto. Dichas interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomerismo, solvolisis, incluida la hidrólisis, la solvatación, incluida la hidratación, protonación y desprotonación. No se proporcionan más ejemplos a este respecto en este documento porque cualquiera de las habilidades ordinarias en la técnica conoce estas interacciones y transformaciones en un medio dado.

[0035] En otro ejemplo, un compuesto "de ion híbrido" se engloba en la presente memoria haciendo referencia a un compuesto que se conoce para formar un zwitterión, incluso si no es nombrado explícitamente en su forma zwitteriónica. Los términos como zwitterion, zwitteriones y sus sinónimos compuestos de ion híbrido son nombres estándar respaldados por IUPAC que son bien conocidos y forman parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. En este sentido, el nombre zwitterion se le asigna la identificación de nombre CHEBI: 27369 por el diccionario de entidades moleculares de Entidades Químicas de Interés Biológico (CHEBI). Como se sabe generalmente, un compuesto de ion híbrido o ion híbrido es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. Algunas veces estos compuestos se denominan por el término "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque este último término es considerado por otras fuentes como un nombre inapropiado. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma de zwitterion + $\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Los iones bipolares, los compuestos iónicos bipolares, las sales internas y los iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de esta invención, como lo apreciarían en cualquier caso los expertos en la materia. Debido a que no hay necesidad de nombrar todas y cada una de las formas de realización que serían reconocidas por los expertos en la técnica, no se dan explícitamente estructuras de los compuestos zwitteriónicos que están asociados con los compuestos de esta invención. Sin embargo, son parte de las realizaciones de esta invención. No se proporcionan ejemplos adicionales a este respecto en este documento porque

cualquiera de los expertos en la técnica conoce las interacciones y transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado.

[0036] Los isótopos pueden estar presentes en los compuestos descritos. Cada elemento químico presente en un compuesto, ya sea específicamente o genéricamente descrito aquí, puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas de los compuestos marcadas isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente.

[0037] Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada en el presente documento, la selección de un resto particular entre una lista de posibles especies para una variable especificada no pretende definir la misma elección de la especie para la variable que aparece en otra parte. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie de una lista específica es independiente de la elección de la especie para la misma variable en otra parte de la fórmula, a menos que se indique lo contrario.

[0038] A modo de un primer ejemplo sobre la terminología sustituyente, si el sustituyente S^1_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 , y el sustituyente S^2_{ejemplo} es uno de S_3 y S_4 , entonces estas asignaciones se refieren a realizaciones de esta invención dadas de acuerdo con las opciones S^1_{ejemplo} es S_1 y S^2_{ejemplo} es S_3 ; S^1_{ejemplo} es S_1 y S^2_{ejemplo} es S_4 ; S^1_{ejemplo} es S_2 y S^2_{ejemplo} es S_3 ; S^1_{ejemplo} es S_2 y S^2_{ejemplo} es S_4 ; y equivalentes de cada una de esas opciones. La terminología más corta " S^1_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 " y " S^2_{ejemplo} es uno de S_3 y S_4 " se usa en consecuencia en este documento en aras de la brevedad pero no a modo de limitación. El primer ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. La convención anterior dada aquí para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^{d1} , R^e , R^{e1} , R^f , R^g , R^h , R^i , R^k , R^m , R^n y U, Y, Z, HAL, HET y cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en este documento.

[0039] Además, cuando se da más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las realizaciones de esta invención comprenden las diversas agrupaciones que pueden hacerse a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente. A modo de segundo ejemplo sobre la terminología del sustituyente, si se describe aquí que el sustituyente S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 y S_3 , el listado se refiere a realizaciones de esta invención para las cuales el S_{ejemplo} es S_1 ; S_{ejemplo} es S_2 ; S_{ejemplo} es S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 y S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_2 y S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y S_{ejemplo} es cualquier equivalente de cada una de estas opciones. La terminología más corta " S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 y S_3 " se usa en consecuencia en este documento por razones de brevedad, pero no a modo de limitación. El segundo ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. La convención anterior dada aquí para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^{d1} , R^e , R^{e1} , R^f , R^g , R^h , R^i , R^k , R^m , R^n y U, Y, Z, HAL, HET y cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en este documento.

[0040] La nomenclatura " C_{i-j} " con $j > i$, cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, pretende hacer referencia a realizaciones de esta invención para las que todos y cada uno del número de miembros de carbono, de i a j incluyendo i y j , se realiza independientemente. A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono (C_1), realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C_2) y realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C_3).

[0041] El término C_{n-m} alquilo se refiere a una cadena alifática, ya sea lineal o ramificada, con el número total N de miembros de carbono en la cadena que satisface $n \leq N \leq m$, con $m > n$.

[0042] Cualquier disustituyente mencionado aquí se entiende en el presente documento para abarcar las diversas posibilidades de fijación, cuando más de uno de tales posibilidades se admiten. Por ejemplo, la referencia al disustituyente -A-B-, donde $A \neq B$, se refiere aquí a dicho disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a dicho disustituyente con A unido al segundo miembro y B unidos al primer miembro sustituido.

[0043] De acuerdo con las consideraciones interpretativas anteriores sobre asignaciones y nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en el presente documento a un conjunto implica, cuando sea químicamente significativa y a no ser que indique lo contrario, independiente se refiere a realizaciones de tal conjunto, y se refiere a todas y cada una de las posibles realizaciones de subconjuntos del conjunto mencionados explícitamente.

[0044] El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* a través de un proceso químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco al alcanzar el pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I)).

[0045] Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que es preferiblemente no tóxico, biológicamente tolerable, y de otra manera biológicamente adecuada para la administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0046] "Metabolito" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo. Preferiblemente, el metabolito está en una forma aislada fuera del cuerpo.

Composiciones

[0047] El término "composición", como en composición farmacéutica, se pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente activo, y el ingrediente inerte (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de Fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0048] El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en conexión con composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de tales composiciones que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen reacciones adversas cuando se administran a un animal (por ejemplo, humanos). El término "farmacéuticamente aceptable" también puede significar aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales (por ejemplo, mamíferos), y más particularmente en humanos.

[0049] Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es no tóxico, biológicamente tolerable, y de otra manera biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o utilizada de otra manera como un vehículo, portador o diluyentes para facilitar la administración de un agente y que sea compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

[0050] Una "sal farmacéuticamente aceptable" se pretende que signifique una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) que es no tóxico, biológicamente tolerable, o de otra manera biológicamente adecuada para la administración al sujeto. Ver, en general, GS Paulekuhn et al., Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection basado en Analysis of the Orange Book Database, J. Med. Chem 2007, 50, 6665-6672; Berge y col., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; Stahl y Wermuth (eds), Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use: 2ª edición revisada, Wiley-VCS, Zurich, Suiza (2011). Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellos que son farmacológicamente efectivos y adecuados para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida. Un compuesto de Fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y en consecuencia reaccionar con una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar bases de sal farmacéuticamente aceptables, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

[0051] El término "vehículo" se refiere a un adyuvante, vehículo o excipientes, con el que se administra el compuesto. En realizaciones preferidas de esta invención, el vehículo es un vehículo sólido. Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

[0052] El término "forma de dosificación", como se usa aquí, es la forma en donde la dosis se va a administrar al sujeto o paciente. El medicamento generalmente se administra como parte de una formulación que incluye agentes no médicos. La forma de dosificación tiene características físicas y farmacéuticas únicas. Las formas de dosificación, por ejemplo, pueden ser sólidas, líquidas o gaseosas. Las "formas de dosificación" pueden incluir, por ejemplo, una cápsula, tableta, píldora, cápsula de gel, jarabe, una composición líquida, un polvo, un polvo concentrado, un polvo concentrado mezclado con un líquido, una forma masticable, una forma de producto tragable, una forma soluble, una forma efervescente, granulada y una solución líquida oral. En una realización específica, la forma de dosificación es una forma de dosificación sólida, y más específicamente, comprende una tableta o cápsula.

[0053] Como se usa en este documento, el término "inerte" se refiere a cualquier ingrediente inactivo de una composición descrita. La definición de "ingrediente inactivo", como se usa en el presente documento, sigue la de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, tal como se define en 21 CFR 201,3 (b) (8), que es cualquier componente de un producto farmacéutico distinto del ingrediente activo.

Métodos y usos

[0054] Como se usa en el presente documento, el término "trastorno" se usa indistintamente con "enfermedad" o "condición". Por ejemplo, un trastorno del SNC también significa una enfermedad del SNC o una afección del SNC.

[0055] Como se usa en este documento, el término "deterioro cognitivo" se usa indistintamente con "disfunción cognitiva" o "déficit cognitivo", todos los cuales se consideran para cubrir las mismas indicaciones terapéuticas.

[0056] Los términos "tratar", "tratamiento" y "tratado" se refieren a métodos terapéuticos dirigidos a un estado de enfermedad en un sujeto e incluyen: (i) evitar que se produzca el estado de enfermedad, en particular, cuando el sujeto está predispuesto a la enfermedad, pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir el estado de la enfermedad, por ejemplo, detener su desarrollo (progresión) o retrasar su aparición; y (iii) aliviar el estado de la enfermedad, por ejemplo, provocar la regresión del estado de la enfermedad hasta que se alcanza un punto final deseado. El tratamiento también incluye mejorar un síntoma de una enfermedad (por ejemplo, reducir el dolor, la incomodidad o el déficit), en donde dicha mejora puede estar afectando directamente a la enfermedad (por ejemplo, afectando la causa, transmisión o expresión de la enfermedad) o no afectando directamente la enfermedad.

[0057] Tal como se utiliza en la presente descripción, el término "cantidad eficaz" es intercambiable con "cantidad terapéuticamente eficaz" y significa una cantidad o dosis de un compuesto o composición eficaz en el tratamiento de la enfermedad particular, afección o trastorno descrito en la presente, y así "tratar" incluye producir un efecto preventivo, inhibidor, de alivio o de mejora deseada. En los métodos de tratamiento descritos aquí, "una cantidad efectiva" de al menos un compuesto de acuerdo con la invención se administra a un sujeto (por ejemplo, un mamífero). Una "cantidad efectiva" también significa una cantidad o dosis de un compuesto o composición eficaz para modular la actividad de PDE4 o una vía de señalización asociada, tal como la ruta CREB y así producir el efecto modulador deseado. La "cantidad eficaz" variará, dependiendo del compuesto, la enfermedad, el tipo de tratamiento deseado, y su gravedad, y la edad, peso, etc.

[0058] El término "animal" es intercambiable con "sujeto" y puede ser un vertebrado, en particular, un mamífero y, más particularmente, un ser humano, e incluye un animal de laboratorio en el contexto de un ensayo clínico o un experimento de detección o actividad. Por lo tanto, como puede entender fácilmente un experto en la materia, las composiciones de la presente invención y los métodos descritos son particularmente adecuados para la administración a cualquier vertebrado, particularmente un mamífero, y más particularmente, un ser humano.

[0059] Como se usa en este documento, un "animal de control" o un "animal normal" es un animal que es de la misma especie que, y de otra manera comparable a (*p. ej.*, edad, sexo similar), el animal que se entrena en condiciones suficientes para inducir la formación de memoria dependiente de la transcripción en ese animal.

[0060] Por "mejorar", "mejora" o "mejorado" se entiende la capacidad de potenciar, aumentar, mejorar o hacer mayor o mejor, con respecto a la acción normal, o efecto bioquímico o fisiológico. Por ejemplo, mejorar la formación de la memoria a largo plazo se refiere a la capacidad de potenciar o aumentar la formación de la memoria a largo plazo en un animal en relación con la formación normal de la memoria a largo plazo del animal o los controles. Como resultado, la adquisición de memoria a largo plazo es más rápida o mejor retenida. Mejorar el rendimiento de una tarea cognitiva se refiere a la capacidad de potenciar o mejorar el rendimiento de una tarea cognitiva especificada por un animal en relación con el rendimiento normal de la tarea cognitiva por parte del animal o los controles.

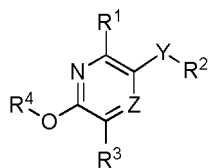
[0061] Tal como se utiliza aquí, el término "formación de protocolo", o "formación", se refiere a cualquiera de "entrenamiento cognitivo" o "entrenamiento motor". La frase "en conjunción" significa que un compuesto o composición de la presente invención mejora la función de la vía CREB durante el entrenamiento cognitivo o motor.

[0062] Ahora se hará referencia a las realizaciones de la presente invención, ejemplos de las cuales se ilustran por y se describen en conjunción con los dibujos y ejemplos que se acompañan. Aunque ciertas realizaciones se describen en el presente documento, se entiende que las realizaciones descritas no pretenden limitar el alcance de la invención.

COMPUESTOS

[0063] La presente invención proporciona ciertos derivados de piridina y pirazina sustituidos como se define en las reivindicaciones adjuntas, que son útiles, por ejemplo, como inhibidores de la actividad enzimática de PDE4. Son distintos de las piridinas trisustituidas que se describen en las siguientes publicaciones: patente de EE.UU. 7,399,761 (Novartis AG, 14 de noviembre de 2002, CAS N° 1106203-18-2, 1106203-.16-0); Pub. de Sol. Int. de Pat. WO 2003050098, (Maxia Pharmaceuticals, 19 de junio de 2003, CAS N° 544475-13-0, 544475-12-9) y JP Pat. 4,321,737 (Publicación de Solicitud Internacional WO 9931062, Shionogi & Co., 24 de junio de 1999, CAS N° 228096-03-5, 228096-04-6).

En sus muchas realizaciones, la divulgación se dirige a una entidad química de Fórmula (I):



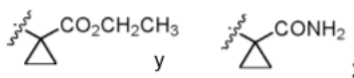
Formula (I)

en donde:
Z es CH o N;

i) en donde cuando Z es CH, entonces;

R¹ es un miembro seleccionado del grupo constituido por: -H, -C₁₋₃ alquilo y -C₁₋₃ haloalquilo;
Y es -C(R^a)₂-, donde cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -H, -F, -CH₃, -OH y -N(R^b)₂;
R² es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

A) fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos miembros R^c, donde cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -CO₂R^b, -CONH₂, -SO₂CH₃, -C(R^b)₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂CONH₂, -CH₂CO₂C₁₋₃ alquilo, -NHCONH₂, -NHCONH-oxetano, -CONH-oxetano,



B) anillo heteroaromático monocíclico de seis miembros que contiene uno o dos miembros de nitrógeno no sustituidos o sustituidos con uno o dos miembros cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en: halo, -C₁₋₃ alquilo, -C₁₋₃ haloalquilo, -CN, -OH, -C(R^b)₂OH, -CH₂NH₂, -C(R^b)₂CN, -C(R^b)₂CONH₂, -OCH₂CONH₂, -OC₁₋₃ alquilo, -OCH₂C(R^b)₂OH, -OCH₂ ciclopropilo, -OC₁₋₃ haloalquilo, -CO₂H, -CON(R^b)₂, -N(R^b)₂, -NHCH₂CF₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHciclopropilo, -NHCOCH₃, morfolinilo, pirrolidina-3-ol y acetidina-3-ol;

C) anillo heteroaromático monocíclico de cinco miembros que contiene dos, tres o cuatro miembros de nitrógeno no sustituidos o sustituidos con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, -C₁₋₃ alquilo, -C₁₋₃ haloalquilo, -C(R^b)₂OH, -N(R^b)₂, -NO₂, -CN, -CH₂ CN, -OC₁₋₃ alquilo, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂CONH₂, -CO₂C₁₋₃ alquilo, -CO₂H, -CONH₂, -NHCOCH₃, y ciclopropilo; y

D) anillo de cinco o seis miembros seleccionado de: 1,2-dihidro-piridina-2-ona, tiazol o 1,2-oxazol no sustituido o sustituido con uno o dos miembros cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -CH₃, y -NH₂;

R³ es fenilo o piridina, sustituido con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, -C₁₋₃ alquilo, -OC₁₋₃ alquilo, -O-ciclopropilo, -O-oxetano, -C₁₋₃ haloalquilo, -OC₁₋₃ haloalquilo, -CN, -CH₂OH, -SO₂CH₃, o -N(CH₃)₂;

R⁴ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -C₁₋₃ alquilo y -C₁₋₃ haloalquilo; y cada R_b se selecciona independientemente de -H o -CH₃;

ii) en donde cuando Z es N, entonces;

R¹ es -H;
Y es -CH₂-;

R² es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

A) fenilo sustituido con uno o dos miembros R^d, donde cada R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -CN, -CONH₂ y -CO₂C₁₋₃ alquilo;

B) anillo heteroaromático monocíclico de seis miembros que contiene uno o dos miembros de nitrógeno no sustituidos o sustituidos con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: -CN, -OC₁₋₃ alquilo, -CONH₂, -NHCH₂CH₂OH, -N(R^b)₂, y -NH-ciclopropilo;

C) anillo heteroaromático monocíclico de cinco miembros que contiene dos o tres miembros de nitrógeno no sustituidos o sustituidos con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en -C₁₋₃ alquilo, -C₁₋₃ haloalquilo, -CH₂OR^b, -N(R^b)₂, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂N(R^b)₂, o ciclopropilo; y

D) 1,2-oxazol opcionalmente sustituido con uno o dos miembros R^b;

R³ fenilo sustituido con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en:
 -Cl, -OC₁₋₃ alquilo, o -OC₁₋₃ haloalquilo;
 R⁴ es -C₁₋₃ alquilo; y
 cada R^b se selecciona independientemente de -H o -CH₃.

5

[0064] En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z es CH.

[0065] En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z es N.

10 **[0066]** Algunas realizaciones están dadas por los compuestos de Fórmula (I) donde Z es CH, y R¹-H, -CH₃, o -CF₃.

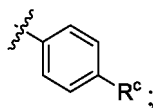
[0067] En algunas de estas realizaciones, R¹ es -H.

15 **[0068]** En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Y es -CH₂-, -CH(F)-, -CH(OH)-, -C(OH)(CH₃)-, o -CH(CH₃)-, y Z es CH.

[0069] En algunas de estas realizaciones, Y es -CH₂- y Z es N.

20 **[0070]** En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I), R² es

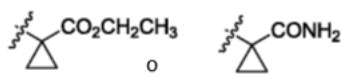
20



25

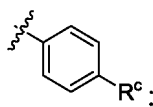
y R^c es halo, -CN, -CO₂H, -(CH₂)₀₋₁ CONH₂, -SO₂CH₃, -C(R^b)₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂CO₂C₁₋₆ alquilo, -NHCONH₂, -NHCONH oxetano, -CONH-oxetano,

30



35 **[0071]** En algunas de estas realizaciones, R² es

40



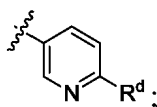
y R^c es -F, -(CH₂)₀₋₁CONH₂, -CH₂NH₂, -C(CH₃)₂OH, -SO₂CH₃ o -NHCONH₂.

45 **[0072]** En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z es N y R² es 4-cianofenilo, 4-fenilamida o 4-éster metílico del ácido fenilcarboxílico.

50 **[0073]** Algunas realizaciones están dadas por los compuestos de Fórmula (I) donde R² es piridina, no sustituido o sustituido con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente de: -F, -C₁₋₆ alquilo, -C₁₋₃ haloalquilo, -OC₁₋₆ alquilo, -OCH₂ ciclopropilo, -CN, -N(R^b)₂, -CH₂NH₂, -CO₂H, -CON(R^b)₂O -C(R^b)₂OH.

[0074] En algunas de estas realizaciones, R² es

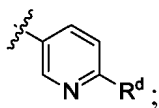
55



60 y R^d es -C₁₋₆ alquilo, -CF₃, -CN, -N(R^b)₂, -CO₂H, -CON(R^b)₂, -OC₁₋₃ alquilo, -CH₂NH₂, -C(R^b)₂OH, -OCH₂ ciclopropilo, o OCH(CH₃)₂.

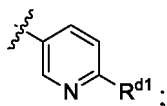
[0075] En algunas de estas realizaciones, R² es

65



5 y R^d es $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}_{1-3}$ alquilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o $-\text{OCH}_2$ ciclopropilo.

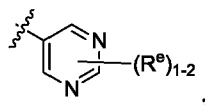
10 **[0076]** En algunas de estas realizaciones, Z es N, y R^2 es



15 R^{d1} es $-\text{CN}$ o $-\text{CONH}_2$.

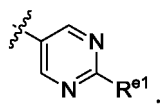
20 **[0077]** Algunas realizaciones están dadas por los compuestos de Fórmula (I), en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en pirazina, piridazina y pirimidina; donde la pirazina está opcionalmente sin sustituir o sustituida con $-\text{C}_{1-3}$ alquilo, $-\text{OC}_{1-3}$ alquilo, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, o $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; piridazina está opcionalmente no sustituida o sustituida con $-\text{C}_{1-3}$ alquilo; y pirimidina está opcionalmente sustituida con un grupo que consiste en: $-\text{H}$, halo, $-\text{C}_{1-3}$ alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-3}$ alquilo, $-\text{OC}_{1-3}$ haloalquilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CON}(\text{R}^b)_2$, $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{R}^b)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}$ ciclopropilo, $-\text{NHCOCH}_3$, morfolinilo, pirrolidina-3-ol y acetidina-3-ol.

25 **[0078]** En algunas de estas realizaciones, R^2 es



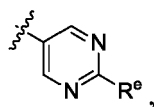
30 no sustituido o sustituido con uno o dos R e miembros, donde cada R e es independientemente $-\text{H}$, $-\text{Cl}$, $-\text{C}_{1-3}$ alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_{1-3}$ haloalquilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{R}^b)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}$ ciclopropilo, $-\text{NHCOCH}_3$, morfolinilo, pirrolidina-3-ol y acetidina-3-ol.

35 **[0079]** En algunas de estas realizaciones, Z es N, y R^2 es



40 sustituido o sustituido con R^{e1} , donde R e1 es $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, o $-\text{NH}$ ciclopropilo.

45 **[0080]** En algunas de estas realizaciones, R^2 es



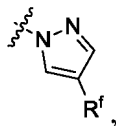
50 y R^e es $-\text{H}$, halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NH}$ ciclopropilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$ o $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$.

55 **[0081]** Algunas formas de realización están dadas por compuestos de Fórmula (I) en donde R^2 es imidazol, pirazol, triazol y tetrazol, no sustituidos o sustituidos con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente

del grupo que consiste en: -Cl, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CO₂C₁₋₃ alquilo, -CO₂H, -CONH₂ o -NHCOCH₃.

[0082] En algunas de estas realizaciones, R² es

5

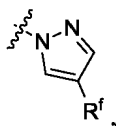


10

15 y R^f es -H, -Cl, -CH₃, -NO₂, -NH₂, -NHCOCH₃, -CH₂OH, -CN, -CONH₂, -CO₂H, o -CO₂CH₂CH₃.

[0083] En algunas de estas realizaciones, R² es

20

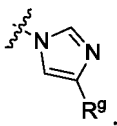


25

y R^f es -H, -NH₂, o -CH₂OH.

[0084] En algunas de estas realizaciones, R² es

35



40

donde R^g es -H, -CH₃, -CH₂OH, -CONH₂, o -NH₂.

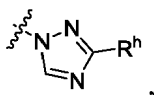
[0085] Algunas realizaciones están dadas por los compuestos de Fórmula (I) donde R² es 1H-tetrazol, 2H-tetrazol, 1,2-oxazol, 1,3-tiazol, cada uno independientemente no sustituido o sustituido con -CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -NH₂.

[0086] Algunas formas de realización están dadas por compuestos de Fórmula (I) en donde R² es 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol, cada uno independientemente no sustituido o sustituido con -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CN, -CH₂CN, -CH₂CONH₂, -C(R^b)OH, -CH₂OCH₃, N(R^b)₂, -NO₂, -CO₂CH₃, -CONH₂, ciclopropilo o -CH₂NH₂.

50

[0087] En algunas de estas realizaciones, R² es

55

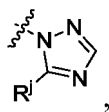


60

y R^h es -H, -CH₃, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CN, -CH₂CN, -CH₂CONH₂, -CONH₂, -CO₂CH₃, o -ciclopropilo.

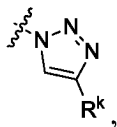
[0088] En algunas de estas realizaciones, R² es

65



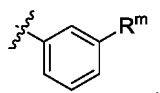
5 y R^j es -H, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -CH₂(OH), -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CO₂CH₃, o -NO₂.

[0089] En algunas de estas realizaciones, R^2 es



10
15 y R^k es -H, -CH₃, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CN, -CONH₂, -CO₂CH₃, o -ciclopropilo.

[0090] Algunas formas de realización están dadas por compuestos de Fórmula (I) donde R^3 es

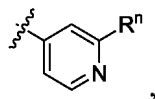


25
30 y R^m es -Cl, -F, -CH₃, -CHF₂, -CN, -OCH₃, -CH₂OH, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -OCH(CH₃)₂,



35
40 [0091] En algunas de estas realizaciones, R^3 es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en: 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-(trifluorometilo)fenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3-(difluorometoxi)fenilo, 3-(difluorometilo)fenilo, 3-(dimetilamino)fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 5-cloropiridina-3-ilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, (3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo o 3-etoxi-4-fluorofenilo.

[0092] Algunas formas de realización están dadas por compuestos de Fórmula (I) donde R^3 es



45
50 y R^n es H, -Cl, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCF₃ o -CN.

[0093] Algunas formas de realización están dadas por compuestos de Fórmula (I) donde R^4 es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CHF₂.

55 [0094] Otras formas de realización se proporcionan por las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), y metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de Fórmula (I).

60 [0095] En ciertas realizaciones de la invención, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (I), se selecciona de entre el grupo que consiste en:

65

Nº de Ej.	Nombre de compuesto
	1 5-((6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazin-2-ilo)metilo)pirimidina-2-carbonitrilo;
	2 2-cloro-5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina;
5	3 {2-[[5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etilo}dimetilamina;
	4 2-metoxi-3-(6-metoxipiridina-2-ilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	5 2-metoxi-3-(3-metilfenilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	6 2-metoxi-3-(5-metilpiridina-3-ilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
10	7 2-metoxi-3-(2-metilpiridina-4-ilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	8 {3-[2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina-3-ilo]fenilo}metanol;
	9 3-(3-metanosulfonilfenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	10 2-metoxi-3-(4-metilpiridina-2-ilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	11 2-metoxi-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
15	12 2-(Difluorometoxi)-3-(3-metilfenilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	13 5-((6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-carboxamida;
	14 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metanol;
	15 1-[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]-1-(4-fluorofenilo)etano-1-ol;
20	16 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](5-fluoropiridina-2-ilo)metanol;
	17 {[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metilo}(metilo)amina;
	18 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metanamina;
	19 {[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metilo}dimetilamina;
	20 3-(3-clorofenilo)-5-[fluoro(4-fluorofenilo)metilo]-2-metoxipiridina;
25	21 Ácido 4 -[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]benzoico;
	22 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
	23 Ácido 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxílico;
	24 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
	25 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
30	26 (4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)urea;
	27 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]benzamida;
	28 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1H-pirazol-4-ilmetilo)piridina;
	29 5-[[6-(Difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
35	30 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-amina;
	31 1-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)-3-(oxetano-3-ilo)urea;
	32 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina;
	33 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-amina;
	34 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-N,N-dimetilpiridina-2-amina;
40	35 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
	36 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1,3-tiazol-2-amina;
	37 (2 -[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)metanol;
	38 5-[[5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
45	39 5-[[5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
	40 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	41 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(propano-2-iloxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	42 5-[[6-(Difluorometoxi)-5-[3-(propano-2-iloxi)fenilo]piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
50	43 5-[[6-(Difluorometoxi)-5-[3-(oxetano-3-iloxi)fenilo]piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	44 N-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida;
	45 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[4-metanosulfonilfenilo]metilo]piridina;
55	46 5-[[6-(Difluorometoxi)-5-(2-metoxipiridina-4-ilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	47 5-((5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-amina;
	48 2-[5-[[5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]propano-2-ol;
60	49 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo]metilo]piridina;
	50 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[6-(propano-2-iloxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina;
	51 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[6-propoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina;
	52 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1-metilo-1,2-dihidropiridina-2-ona;
	53 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(piridina-4-ilmetilo)piridina;
65	54 Ácido 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carboxílico;

(Continuación)

Nº de Ej.	Nombre de compuesto
5	55 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(2-metoxipirimidina-5-ilo)metilo]pirazina;
	56 5-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-N-metilpirimidina-2-amina;
	57 5-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-N-ciclopropilpirimidina-2-amina;
	58 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]pirazina;
	59 (4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)metanamina;
10	60 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-amina;
	61 3-(3-clorofenilo)-5-[(2,6-dimetilpiridina-4-ilo)metilo]-2-metoxipiridina;
	62 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carbonitrilo;
	63 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
	64 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(piridina-3-ilmetilo)piridina;
15	65 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,3-tiazol-5-ilmetilo)piridina;
	66 3-(3-clorofenilo)-5-[(dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina;
	67 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(6-metoxi-5-metilpiridina-3-ilo)metilo]piridina;
	68 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,3-tiazol-5-ilmetilo)piridina;
20	69 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo)metilo]piridina;
	70 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-3-carboxamida;
	71 (5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-3-ilo)metanamina;
	72 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(6-metilpiridina-3-ilo)metilo]piridina;
	73 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(2-metilo-1,3-tiazol-5-ilo)metilo]piridina;
25	74 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,3-tiazol-2-ilmetilo)piridina;
	75 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilpirimidina;
	76 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metoxipirimidina;
	77 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-N-(propano-2-ilo)pirimidina-2-amina;
30	78 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina;
	79 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]piridina;
	80 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-pirazol-4-ilmetilo)piridina;
	81 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-N-metilpirimidina-2-amina;
35	82 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-N-ciclopropilpirimidina-2-amina;
	83 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-N,N-dimetilpirimidina-2-amina;
	84 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-N-(2,2,2-trifluoroetilo)pirimidina-2-amina;
	85 4-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]benzoato de metilo;
40	86 4-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]benzonitrilo;
	87 5-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	88 3-(3-clorofenilo)-5-[(4-fluorofenilo)metilo]-2-metoxipiridina;
	89 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	90 5-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
45	91 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-N-ciclopropilpirimidina-2-amina;
	92 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-metoxipirimidina;
	93 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-N-metilpirimidina-2-amina;
50	94 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-N-(2,2,2-trifluoroetilo)pirimidina-2-amina;
	95 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo)pirazina;
	96 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo)piridina;
	97 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo)piridina;
55	98 3-(3-clorofenilo)-5-[(dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)metilo]-2-metoxipirazina;
	99 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)metilo]piridina;
	100 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetato de metilo;
	101 1-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)ciclopropano-1-carboxilato de etilo;
60	102 3-(3-clorofenilo)-5-[[6-(ciclopropilmetoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-(difluorometoxi)piridina;
	103 5-[[6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]piridina-2-carbonitrilo;
	104 5-[[6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	105 5-[[6-(3-Clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
65	106 5-[[6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;

(Continuación)

Nº de Ej.	Nombre de compuesto
5	107 5-({6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo)pirimidina-2-carbonitrilo;
	108 5-({6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo)pirimidina-2-carbonitrilo;
	109 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(piridina-2-ilmetilo)piridina;
	110 2-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}pirazina;
	111 6-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}piridazina-3-amina;
10	112 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-6-metilo-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	113 4-{{6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}benzamida;
	114 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}piridina-2-carboxamida;
	115 5-{{6-(Difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
15	116 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}piridina-2-carboxamida;
	117 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
	118 5-{{5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
	119 5-{{5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
20	120 5-{{5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
	121 5-{{5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
	122 5-{{5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
25	123 5-{{6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
	124 5-{{6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo}piridina-2-carboxamida;
	125 5-{{6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
30	126 5-{{6-(3-Clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
	127 1-{{6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
	128 3-(3-clorofenilo)-5-[(3-ciclopropilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-(difluorometoxi)piridina;
35	129 3-(3-fluorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	130 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)pirazina;
	131 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	132 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]pirazina;
40	133 3-(3-clorofenilo)-5-[(3-ciclopropilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-metoxipirazina;
	134 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	135 3-(3-clorofenilo)-2-(propano-2-iloxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	136 3-[2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina-3-ilo] benzonitrilo;
	137 2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)-3-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina;
45	138 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-4H-1,2,4-triazol-4-ilo)metilo]piridina;
	139 3-(3,5-difluorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	140 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo;
50	141 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
	142 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina;
	143 3-[3-(Difluorometilo)fenilo]-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	144 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-pirazol-1-ilmetilo)piridina;
55	145 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
	146 3-(3-clorofenilo)-5-[(3-ciclopropilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-metoxipiridina;
	147 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(3-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina;
	148 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-(trifluorometilo)-1H-imidazol-1-ilo]metilo]piridina;
	149 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)etilo]piridina;
60	150 3-(3-Fluorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina;
	151 3-(3-clorofenilo)-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
	152 3-(3-clorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
	153 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[4-metilo-1H-imidazol-1-ilo]metilo]piridina;
65	154 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[(3-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina;

(Continuación)

Nº de Ej.	Nombre de compuesto
5	155 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo;
	156 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-(metoximetilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
	157 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[5-(metoximetilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
10	158 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
	159 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
	160 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo)piridina;
15	161 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetilo)piridina;
	162 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
	163 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
20	164 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(metoximetilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
	165 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(metoximetilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
25	166 5-[(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)metilo]-3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxipiridina;
	167 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-pirazol-3-carboxamida;
	168 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;
	169 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
	170 2-metoxi-3-(piridina-4-ilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
30	171 N-(1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-pirazol-4-ilo)acetamida;
	172 3-(3-clorofenilo)-5-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-2-metoxipiridina;
	173 2-(difluorometoxi)-3-(3-fluorofenilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
	174 2-(Difluorometoxi)-3-(3-metoxifenilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
35	175 2-(Difluorometoxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)-3-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina;
	176 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1,2-dihidropiridina-2-ona;
	177 5-[(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)metilo]-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina;
	178 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)metilo]piridina;
	179 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(4-nitro-1H-pirazol-1-ilo)metilo]piridina;
40	180 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(4-nitro-1H-pirazol-1-ilo)metilo]pirazina;
	181 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-pirazol-1-ilmetilo)pirazina;
	182 3-(3-clorofenilo)-5-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-2-metoxipirazina;
	183 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)metilo]pirazina;
	184 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]pirazina];
45	185 5-[[3-(ciclopropilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxipirazina];
	186 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
	187 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
50	188 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(metoximetilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
	189 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(metoximetilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
55	190 1-((6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
	191 1-((6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo;
	192 3-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-2-etoxi-5-((3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)pirazina;
	193 3-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-2-etoxi-5-((5-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)pirazina;
60	194 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo;
	195 1-((6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
65	196 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;

(Continuación)

Nº de Ej.	Nombre de compuesto
5	197 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1H-imidazol-4-carboxamida;
	198 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	199 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	200 [1-((5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
10	201 [1-((5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
	202 (1-((5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	203 (1-[[6-(Difluorometoxi)-5-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	204 [1-((5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
15	205 [1-((5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
	206 (1-[[6-(Difluorometoxi)-5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
20	207 [1-((6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
	208 [1-((6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-5-ilo]metanol;
	209 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo)metanol;
	210 [1-((6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
	211 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
25	212 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
	213 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
	214 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[5-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
	215 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-etoxi-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
	216 1-[[5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
30	217 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
	218 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
	219 1-[[5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
	220 1-[[6-metoxi-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
35	221 1-[[6-metoxi-5-(3-metilfenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
	222 3-{5-[[3-Amino-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo}benzonitrilo;
	223 1-[[5-(3-etoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
	224 1-[[5-(3-ciclopropoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
	225 1-[[5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
40	226 1-[[6-(Difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
	227 1-[[5-(5-cloropiridina-3-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
	228 1-[[5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
	229 1-[[5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
45	230 1-[[6-(Difluorometoxi)-5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
	231 1-[[5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-pirazol-3-amina;
	232 1-[[5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-pirazol-5-amina;
	233 4-cloro-1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-pirazol-3-amina;
50	234 4-cloro-1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-pirazol-5-amina;
	235 1-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1H-pirazol-4-amina;
	236 1-((6-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
	237 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-N-metilo-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
55	238 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-N,N-dimetilo-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
	239 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanamina;
60	240 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
	241 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-N-(oxetano-3-ilo)benzamida;
	242 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-N-metilpiridina-2-carboxamida;
	243 1-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)ciclopropano-1-carboxamida;
65	244 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetamida;

(Continuación)

Nº de Ej.	Nombre de compuesto
5	245 2-(1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)propano-2-ol;
	246 2-(1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-1,2,4-triazol-5-ilo)propano-2-ol;
	247 2-(4-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}fenilo)propano-2-ol;
	248 2-(5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}piridina-2-ilo)propano-2-ol;
	249 2-(5-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}piridina-2-ilo)propano-2-ol;
10	250 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-{{3-(fluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo}-2-metoxipiridina;
	251 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-{{4-(fluorometilo)-1H-1,2,3-triazol-1-ilo}metilo}piridina;
15	252 2-(Difluorometoxi)-3-(3-etoxifenilo)-5-{{3-(fluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo}piridina;
	253 3-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-5-{{3-(fluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo}-2-metoxipiridina;
	254 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-{{3-(fluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo}pirazina;
20	255 3-(3-clorofenilo)-5-{{3-(fluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo}-2-metoxipirazina;
	256 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-{{3-(difluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo}piridina;
	257 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-{{3-(difluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo}-2-etoxipiridina;
25	258 3-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-5-{{3-(difluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo}-2-metoxipiridina;
	259 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmétilo)piridina;
	260 [1-{{5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
30	261 (1-{{6-(Difluorometoxi)-5-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo}metilo}-1H-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
	262 [1-{{6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo}-1H-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
35	263 (1-{{6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}-1H-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
	264 [1-{{6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}-1H-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
	265 (1-{{6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo}-1H-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
40	266 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-{{4-(difluorometilo)-1H-1,2,3-triazol-1-ilo}metilo}-2-etoxipiridina;
	267 Ácido 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-pirazol-4-carboxílico;
	268 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	269 [1-{{5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-pirazol-4-ilo]metanol;
45	270 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}-1H-imidazol-5-ilo]metanol;
	271 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}-1H-imidazol-4-ilo]metanol;
	272 [1-{{5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-pirazol-3-ilo]metanol;
	273 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-pirazol-4-ilo]metanol;
	274 (4-cloro-1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-pirazol-3-ilo]metanol;
50	275 (4-cloro-1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-pirazol-5-ilo]metanol;
	276 Ácido 4-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}benzoico;
	277 (1-{{6-Etoxi-5-(2-fluorofenilo)piridina-3-ilo}metilo}-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
	278 5-((5-(3,4-difluorofenilo)-6-propoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-amina;
	279 5-((5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-amina;
55	280 2-(4-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}fenilo)acetamida;
	281 2-(5-{{5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-ilo)acetamida;
	282 5-{{5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
	283 2-{{5-{{5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-ilo}amino}etano-1-ol;
60	284 2-(5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-ilo)-2-metilpropanonitrilo;
	285 2-(1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)acetónitrilo;
	286 3-(3-clorofenilo)-5-{{5-etoxipiridina-2-ilo}metilo}-2-metoxipiridina;
65	287 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-amina;

(Continuación)

Nº de Ej.	Nombre de compuesto
5	288 5-((5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-amina;
	289 2-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-5-etoxipirazina;
	290 2-((5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-ilo)amino)etanol;
	291 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-((5-metilo-1H-tetrazol-1-ilo)metil)piridina;
	292 4-(5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)pirimidina-2-ilo) morfolina;
10	293 5-((6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-amina;
	294 2-((6-((3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)amino)etanol;
	295 2-(1-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-tetrazol-5-ilo)etanol;
	296 2-etoxi-3-(4-fluorofenilo)-5-((5-metilo-1H-tetrazol-1-ilo)metilo)piridina;
15	297 2'-(Difluorometoxi)-5-((4-(difluorometilo)-2-metilo-1H-imidazol-1-ilo)metilo)-2-metoxi-3,4'-bipiridina;
	298 2-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)oxi)acetamida;
	299 (5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)metanol;
20	300 (1-((5-(3-clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	301 5-((2'-(Difluorometoxi)-2-metoxi-[3,4'-bipiridin]-5-ilo)metilo)-3-fluoropiridina-2-amina;
	302 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ol;
	303 2-((5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)oxi)etanol;
	304 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-2-(difluorometoxi)pirimidina;
25	305 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-3-metilpiridazina;
	306 3-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-[[5-fluoropiridina-3-ilo]metilo]piridina;
	307 1-[[5-(2-Cianopiridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-pirazol-3-carboxamida;
	308 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-pirazol-3-carboxamida;
30	309 1-((5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-pirazol-3-carboxamida;
	310 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-imidazol-4-carboxamida;
	311 1-((5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-imidazol-4-carboxamida;
35	312 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1H-imidazol-4-carboxamida;
	313 1-[[6-(3-Clorofenilo)-5-etoxipirazam-2-ilo]metilo]-1H-pirazole-3-carboxamida;
	314 1-[[6-(3,4-Difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1H-imidazol-4-carboxamida;
	315 [1-((5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo]metanol;
40	316 [1-((5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-5-metilo-1H-pirazol-3-ilo]metanol;
	317 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-5-metilo-1H-pirazol-3-amina;
	318 1-[[5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)oxi]-2-metilpropano-2-ol;
45	319 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-5-ilo)metanol;
	320 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-3-metilo-1H-pirazol-5-ilo)metanol;
	321 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol;
50	322 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol;
	323 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-5-metilo-1H-pirazol-3-ilo)metanol;
	324 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol;
	325 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-5-metilo-1H-pirazol-3-ilo)metanol;
	326 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol;
55	327 (1-[[6-etoxi-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	328 (1-[[5-(4-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	329 (1-[[5-(5-cloropiridina-3-ilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	330 (1-[[5-(3,4-diclorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	331 (1-[[6-etoxi-5-(4-fluoro-3-metilfenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
60	332 [1-((6-Etoxi-5-[3-(trifluorometilo)fenilo]piridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
	333 [1-((6-Etoxi-5-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
	334 (1-[[6-etoxi-5-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	335 [1-((5-[3-(Dimetilamino)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
65	336 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;

(Continuación)

Nº de Ej.	Nombre de compuesto
5	337 (1-[[5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	338 (1-[[5-(3,5-difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	339 [1-{{6-Etoxi-5-[2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
	340 (1-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
10	341 (1-[[6-etoxi-5-(3-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	342 (1-[[6-etoxi-5-(4-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
	343 (1-[[5-(4-Fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol;
	344 (1-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol;
15	345 (1-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol;
	346 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol;
	347 4-{5-[2-(aminopirimidina-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo}piridina-2-carbonitrilo;
20	348 2-{5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilpirimidina-2-ilo] acetonitrilo};
	349 5-[[5-(2-etoxipiridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	350 5-[[6-Etoxi-5-(4-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	351 5-[[5-(4-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	352 5-[[6-Etoxi-5-(4-fluoro-3-metilfenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
25	353 5-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	354 5-[[5-(4-Fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	355 5-[[5-(3-etoxi-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	356 3-{5-[2-(aminopirimidina-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo}benzonitrilo;
	357 5-[[5-(4-Fluoro-3-metilfenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
30	358 2-{5-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo} acetonitrilo;
	359 5-[[5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	360 5-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	361 5-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
35	362 5-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
	363 2-{4-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo}acetamida;
	364 2-{4-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo}acetamida;
	365 2-{4-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo}acetamida;
	366 2-{5-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}acetamida;
40	367 2-{5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}-2-metilpropanamida;
	368 2-{5-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}acetamida;
	369 2-{5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}acetamida;
	370 2-{5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}acetamida;
45	371 2-{5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}acetamida;
	372 2-{1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}acetamida;
50	373 5-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
	374 5-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
	375 2-[[5-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etano-1-ol;
	376 (5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirazina-2-ilo)metanol;
55	377 2-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-5-metilpirazina;
	378 6-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-3-carbonitrilo;
	379 5-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirazina-2-amina;
	380 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo]metilo]piridina;
	381 (2-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
60	382 (1-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
	383 (2-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
	384 (1-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
65	385 (2-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;

(Continuación)

Nº de Ej.	Nombre de compuesto
5	386 (1-{{5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
	387 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
	388 (2-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
	389 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-ilo}pirrolidina-3-ol;
10	390 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-ilo}acetidina-3-ol;
	391 2-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-ilo}amino}etano-1-ol;
	392 2-etoxi-3-(4-fluorofenilo)-5-{{5-metilo-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo}metilo}piridina;
	393 3-(3,4-difluorofenilo)-2-etoxi-5-{{5-metilo-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo}metilo}piridina;
15	394 3-{{2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo}-2-etoxi-5-{{5-metilo-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo}metilo}piridina};
	395 3-(3,4-difluorofenilo)-2-etoxi-5-{{5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo}metilo}piridina;
	396 3-{{2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo}-2-etoxi-5-{{5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo}metilo}piridina};
20	397 3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-2-etoxi-5-{{5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo}metilo}piridina;
	398 3-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-etoxi-5-{{5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo}metilo}piridina;
	399 3-{{3-(Difluorometoxi)fenilo}-2-etoxi-5-{{5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo}metilo}piridina};
25	400 2-etoxi-3-(2-etoxipiridina-4-ilo)-5-{{5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo}metilo}piridina;
	401 2-etoxi-3-(3-etoxifenilo)-5-{{5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo}metilo}piridina;
	402 2-etoxi-3-(3-fluoro-5-metoxifenilo)-5-{{5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo}metilo}piridina;
30	403 3-(3-clorofenilo)-5-{{4-(difluorometilo)-2-metilo-1H-imidazol-1-ilo}metilo}-2-etoxipirazina;
	404 (5-{{6-(2,2-Difluoroetoxi)-5-(2-etoxipiridina-4-ilo)piridina-3-ilo}metilo}-3-fluoropiridina-2-ilo)metanol;
	405 [5-{{5-{{2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo}-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}-3-fluoropiridina-2-ilo}metanol];
35	406 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo}metilo}-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol;
	407 1-{{5-(4-Fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1H-1,2,4-triazol-3-amina;
40	Intermedio 49 2-(4-{{5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}fenilo)acetato de etilo;
	Intermedio 50 2-(4-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}fenilo)acetato de etilo; y

Compuestos marcados isotópicamente

45 **[0096]** La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la Fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que generalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de carbono, cloro, flúor, hidrógeno, yodo, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y tecnecio, incluidos ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ³⁶Cl, ¹⁸F, ²H, ³H, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S y ^{99m}Tc.

50 **[0097]** Los compuestos de la presente invención (y derivados de tales compuestos, como sales farmacéuticamente aceptables) que contienen los isótopos mencionados anteriormente u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención son útiles en la distribución de fármacos y sustratos en tejidos y en ensayos de ocupación diana. Por ejemplo, los compuestos marcados isotópicamente son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón único) y en PET (tomografía de emisión de positrones), como se describe más adelante en este documento.

Derivados

60 **[0098]** La presente invención también proporciona derivados de los compuestos de las reivindicaciones adjuntas, que incluyen, pero no se limitan a, cualquier sal, solvato, confórmero, o forma cristalina/polimérica.

Sales

65

[0099] Por consiguiente, en una realización, la invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos en las reivindicaciones adjuntas. También se describen métodos que usan tales sales.

[0100] Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, borato, nitrato, propionatos, decanoatos, decanoatos, decanoatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexeno-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidrogeno, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, y-hidroxi-butiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftalato-sulfato de melato de sulfato de metilo y sulfato de metilo.

[0101] Cuando el compuesto en las reivindicaciones adjuntas contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido piranosidílico, como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, como ácido aspártico, ácido glutárico o ácido glutámico, un ácido aromático, como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos como los que se dan como ejemplos en este documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología.

[0102] Cuando el compuesto en las reivindicaciones adjuntas es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla compatible de bases como las que se dan como ejemplos en el presente documento, y cualquier otra base y mezcla de las mismas que se consideren equivalentes o aceptables sustituye a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como N-metilo-O-glucamina, lisina, colina, glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, como la trometamina, bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Solvatos

[0103] En otras realizaciones, la invención proporciona un solvato de un compuesto en las reivindicaciones adjuntas. También se describe el uso de tales solvatos en los métodos descritos aquí. Ciertos compuestos en las reivindicaciones adjuntas o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos en las reivindicaciones adjuntas pueden obtenerse como solvatos. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y los solvatos son hidratos.

[0104] Más particularmente, los solvatos incluyen los formados a partir de la interacción o complejos de compuestos de la invención con uno o más disolventes, ya sea en solución o en forma sólida o cristalina. Dichas moléculas solventes son aquellas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, etilenglicol y similares. Se pueden usar otros solventes como solvatos intermedios en la preparación de solvatos más deseables, tales como MeOH, metilo *t*-butilo éter, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propilenglicol, (R)-propilenglicol, 1,4-butinodiol y similares. Los hidratos incluyen compuestos formados por la incorporación de una o más moléculas de agua.

Conformadores y formas cristalinas/polimorfos

[0105] En otras realizaciones, la invención proporciona una forma conformadora y cristalina de un compuesto en las reivindicaciones adjuntas. También se describe el uso de estos derivados en los métodos descritos en este documento. Un conformador es una estructura que es un isómero conformacional. El isomerismo conformacional es el fenómeno de moléculas con la misma fórmula estructural pero diferentes conformaciones (conformadores) de átomos alrededor de un enlace giratorio.

[0106] Un polimorfo es una composición que tiene la misma fórmula química, pero diferente estado sólido o estructura cristalina. En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos en las reivindicaciones adjuntas se obtuvieron en forma cristalina. Además, ciertas formas cristalinas de compuestos en las reivindicaciones adjuntas o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos en las reivindicaciones adjuntas pueden obtenerse como cocrystalos. En otras realizaciones más, los compuestos en las reivindicaciones adjuntas se pueden obtener en una de varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica o como una forma amorfa.

Profármacos

[0107] La presente descripción también se refiere a profármacos de los compuestos de Fórmula (I), y al uso de dichos profármacos farmacéuticamente aceptables en los métodos descritos en este documento, particularmente métodos terapéuticos. Los profármacos ejemplares incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo libre de aminoácido, hidroxilo o carboxílico de un compuesto de Fórmula (I). Los ejemplos de residuos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos naturales, comúnmente designados con símbolos de tres letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, homocisteína de citrulina, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

[0108] Los tipos adicionales de profármacos se pueden producir, por ejemplo, por derivatización de grupos carboxilo libres de las estructuras de Fórmula (I) como amidas o alquilo ésteres. Los ejemplos de amidas incluyen los derivados del amoniaco, las alquilaminas primarias C₁₋₆ y las di(C₁₋₆ alquilo)aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillo heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de amidas incluyen las que se derivan de amoniaco, C₁₋₃ alquilo aminas primarias y di(C₁₋₂ alquilo)aminas. Los ejemplos de ésteres incluyen C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ cicloalquilo, fenilo, y fenilo (C₁₋₆ alquilo) ésteres. Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. Los profármacos también se pueden preparar derivatizando grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos como los descritos en Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1996, 19, 115-130.

[0109] Los derivados de carbamato de grupos hidroxilo y amino también pueden producir profármacos. Los derivados de carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de los grupos hidroxilo también pueden proporcionar profármacos. Derivatización de grupos hidroxilo como éteres (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en donde el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades de éter, amina o ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un aminoácido éster como se describe anteriormente, también es útil para producir profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en Robinson et al., *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10-18. Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármacos pueden incorporar grupos que incluyen funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

[0110] Los profármacos pueden determinarse usando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica (por ejemplo, Bundgard (ed.), 1985, *Design of prodrugs*, Elsevier; Krogsgaard-Larsen et al., (Eds.), 1991, *Design and Application of Prodrugs*, Harwood Academic Publishers).

Metabolitos

[0111] La presente descripción también se refiere a un metabolito de un compuesto de Fórmula (I), como se define en el presente documento, y sus sales. También se describe el uso de dichos metabolitos, y sus sales, en los métodos descritos en este documento, incluidos los métodos terapéuticos.

[0112] Los metabolitos de un compuesto pueden determinarse usando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Por ejemplo, los metabolitos aislados pueden ser producidos enzimáticamente y sintéticamente (por ejemplo, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86, 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; y Bodor, *Adv Drug Res.* 1984, 13, 224-231).

COMPOSICIONES

[0113] En algunas realizaciones, los compuestos en las reivindicaciones adjuntas y sus sales farmacéuticamente aceptables se usan, solos o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad efectiva de al menos un agente activo de acuerdo con la invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Formulaciones y administración

[0114] Numerosas referencias estándar están disponibles que describen procedimientos para preparar diversas formulaciones adecuadas para administrar los compuestos de acuerdo con la invención. Ejemplos de posibles formulaciones y preparaciones están contenidos, por ejemplo, en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (edición actual); *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman y Schwartz, editores), publicada por Marcel Dekker, Inc., así como *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Osol, ed.), 1980, 1553-1593.

[0115] Cualquier vía de administración adecuada puede emplearse para proporcionar a un animal, especialmente un ser humano, una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear por administración oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen tabletas, grageas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Los

portadores, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y el propósito para el cual se aplica el compuesto de la presente invención. Los solventes se seleccionan generalmente en base a solventes reconocidos por personas expertas en la técnica como seguros (GRAS) para ser administrados a un animal. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos como el agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacantes, deslizantes, coadyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

[0116] Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (es decir, un compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación del fármaco fácilmente controlable y apropiada.

[0117] La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación puede envasarse en una variedad de formas, dependiendo del método utilizado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente depositado en la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El contenedor también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulaciones para evitar el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, el contenedor ha depositado en él una etiqueta que describe el contenido del contenedor. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

[0118] Los presentes compuestos pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente vehículo aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en tabletas o pueden incorporarse directamente con los alimentos de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, grageas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos un 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

[0119] Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede agregar un agente edulcorante como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente aromatizante como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Varios otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un tinte y saborizante como el sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxica en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

[0120] El compuesto activo también puede administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal por infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

[0121] Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones acuosas estériles o dispersiones o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de

dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicérido no tóxicos y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser provocada por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede producirse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[0122] Las soluciones inyectables estériles se preparan típicamente incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con una variedad de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtro. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos comunes de preparación son el secado al vacío y las técnicas de liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones filtradas previamente estériles.

[0123] Para la administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

[0124] Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina, y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en los que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden agregar adyuvantes como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse a partir de almohadillas absorbentes, usarse para impregnar vendajes y otros apósitos, o rociarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o aerosol.

[0125] Los espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados también pueden emplearse con vehículos líquidos para formar pastas para untar, geles, pomadas, jabones y similares, para su aplicación directa en la piel del usuario.

Dosis

[0126] Las dosificaciones útiles de los compuestos en las reivindicaciones adjuntas se pueden determinar comparando su actividad *in vitro* y su actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosis efectivas en ratones y otros animales a humanos son conocidos en la técnica. Las dosis útiles de los compuestos de fórmula I se pueden determinar comparando su actividad *in vitro* y la actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosis efectivas en ratones y otros animales a humanos son conocidos en la técnica (por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N° 4,938,949). Las dosis útiles de inhibidores de PDE4 son conocidas en la técnica (por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N° 7,829,713; la patente de los Estados Unidos N° 8,338,405).

[0127] Los expertos en la materia pueden determinar las dosis óptimas para administrar en los métodos terapéuticos de la presente invención y dependerán de múltiples factores, que incluyen la composición particular en uso, la concentración de la preparación, el modo y el tiempo de administración, y el avance de la enfermedad o condición. Los factores adicionales pueden incluir características sobre el tema que se está tratando, como la edad, el peso, el sexo y la dieta.

[0128] En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, más específicamente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg, tal como de 10 a aproximadamente 75 mg/kg de cuerpo peso por día, de 3 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, de 0,5 a 90 mg/kg/día, o de 1 a 60 mg/kg/día (o cualquier otro valor o rango de valores en el mismo). El compuesto se administra convenientemente en una forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene aproximadamente 1 a 1000 mg, particularmente aproximadamente 10 a 750 mg, y más particularmente, aproximadamente 50 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

[0129] Preferiblemente, el ingrediente activo debe administrarse para conseguir concentraciones máximas en plasma del activo compuesto de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75 μm , preferiblemente, aproximadamente 1 a 50 μm , y más preferiblemente, aproximadamente 2 a aproximadamente 30 μm . Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución de 0,05 a 5% del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o administrada por vía oral como un bolo que contiene aproximadamente 1 a 100 mg del ingrediente activo. Los niveles sanguíneos deseables se pueden mantener mediante infusión continua para proporcionar aproximadamente 0,01 a 5,0 mg/kg/h o mediante infusiones intermitentes que contienen aproximadamente 0,4 a 15 mg/kg del ingrediente o ingredientes activos.

[0130] La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. La subdosis en sí misma puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones temporalmente distintas usadas de acuerdo con las composiciones y métodos de la presente invención.

[0131] Las cantidades o dosis efectivas de los agentes activos de la presente invención pueden determinarse mediante métodos de rutina tales como modelado, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores de rutina, por ejemplo, el modo o vía de administración o fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos un 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar y puede ser convenientemente entre 2 y aproximadamente 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dicha composición terapéuticamente útil es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz. Una dosis ejemplar está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de agente activo por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, o aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg/día en unidades de dosificación únicas o divididas (p. ej., BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un rango ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de 1 a 200 mg/día, o aproximadamente 5 a 50 mg/día.

Métodos y usos

Usos de compuestos marcados isotópicamente

[0132] En un aspecto, la presente invención proporciona un método para usar compuestos marcados isotópicamente de la presente invención en: (i) estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H); (ii) técnicas de detección o formación de imágenes [como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT)] que incluyen ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos; o (iii) en tratamiento radiactivo de pacientes.

[0133] Los compuestos marcados isotópicamente de la invención de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones describen a continuación sustituyendo un reactivo fácilmente disponible marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente. Un compuesto marcado con ^{18}F u ^{11}C puede ser particularmente preferido para PET, y un compuesto marcado con ^{123}I puede ser particularmente preferido para estudios SPECT. La sustitución adicional con isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos.

Métodos terapéuticos

En general

[0134] En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona métodos terapéuticos para usar un compuesto de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y los metabolitos farmacéuticamente activos, ya sea solos o en combinación (colectivamente, "agentes activos") son útiles como inhibidores de PDE4 en los métodos descritos aquí. Dichos métodos para inhibir PDE4 comprenden administrar a un animal una cantidad eficaz de al menos una entidad química seleccionada de compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I), y metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I). Las realizaciones de esta invención inhiben PDE4. La divulgación incluye además el uso de tales compuestos y composiciones de los mismos en los métodos descritos en este documento. En un aspecto de los métodos descritos aquí, el animal es sano. En otro aspecto de tales métodos, el animal tiene un trastorno. En otro aspecto de todos estos métodos, el animal es un animal envejecido. En realizaciones preferidas, el animal en tales métodos es un humano.

[0135] En un aspecto, tales propiedades químicas son útiles como inhibidores de las enzimas PDE4. Por consiguiente, la presente descripción proporciona un método para inhibir PDE4, que comprende administrar a un animal una cantidad eficaz de una entidad química de Fórmula (I) o composición de la misma.

[0136] Las entidades químicas de la presente invención pueden administrarse como una monoterapia o como parte de una terapia de combinación. En un aspecto, uno o más de los compuestos (o sales de los mismos) de la presente invención pueden coadministrarse o usarse en combinación con una o más terapias adicionales conocidas en la técnica.

[0137] Los compuestos de la presente invención también se puede utilizar como complemento de la terapia, por ejemplo, con otros inhibidores de PDE.

5 [0138] La presente descripción también incluye métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por PDE4. Por consiguiente, en un aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar un trastorno mediado por PDE4 en particular, que comprende administrar a un animal que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de una entidad química de Fórmula (I) o composición de la presente invención.

10 [0139] En ciertas realizaciones, la presente divulgación incluye el uso de una entidad química de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno inhibiendo la PDE4. La presente divulgación proporciona además un método para administrar un cantidad terapéuticamente efectiva de un medicamento de la presente invención para un paciente que necesita dicho tratamiento para tratar el trastorno.

15 [0140] En un aspecto, los compuestos de la presente invención son útiles para mejorar la plasticidad neuronal, una propiedad esencial del cerebro que puede aumentarse en animales sanos y puede verse afectada en numerosos trastornos del SNC. Por ejemplo, al inhibir PDE4, un compuesto de la presente invención puede aumentar los niveles de AMPc, modulando las cascadas de señalización de nucleótidos cíclicos.

20 [0141] Más particularmente, la capacidad de las señales extracelulares para modular la concentración intracelular de nucleótidos cíclicos permite que las células respondan a estímulos externos a través del límite de la membrana celular. Las cascadas de señalización de nucleótidos cíclicos se han adaptado para responder a una gran cantidad de sistemas de transducción que incluyen receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y canales de iones regulados por voltaje y ligando. Los nucleótidos cíclicos transmiten su señal en la célula a través de una variante de elementos terciarios. Las mejor descritas son la proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA) y la proteína quinasa dependiente de cGMP (PKG). La unión del nucleótido cíclico a cada enzima permite la fosforilación de enzimas y proteínas aguas abajo que funcionan como efectores o elementos adicionales en la cascada de señalización. De particular importancia para la formación de la memoria es la activación dependiente de AMPc de PKA, que fosforila CREB. pCREB es un factor de transcripción activado, que se une a loci de ADN específicos e inicia la transcripción de múltiples genes involucrados en la plasticidad neuronal (*p. ej.*, Tully et al., Nat. Rev. Drug. Discov. 2003, 2, 267-277; y Alberini, Physiol. Rev. 2009, 89, 121-145).

30 [0142] En concordancia con estas observaciones, tanto *en vitro* y *en vivo* estudios han asociado las alteraciones en las concentraciones de nucleótidos cíclicos a los procesos bioquímicos y fisiológicos relacionados con la función cognitiva (Kelly y Brandon, Avances en la investigación del cerebro, 2009, 179, 67-73; Schmidt, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 222-230). Además, la intensidad de la señal y los niveles de actividad coincidente en una sinapsis son variables establecidas que pueden dar como resultado la potenciación de la transmisión en una sinapsis particular. La potenciación a largo plazo (LTP) es la mejor descrita de estos procesos y se sabe que está modulada por las cascadas de señalización cAMP y cGMP.

35 [0143] Por consiguiente, la presente descripción proporciona un método para mejorar la plasticidad neuronal, que comprende administrar a un animal que lo necesite una cantidad efectiva de una entidad o composición química de la presente invención.

40 [0144] En otra realización, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por PDE4, que comprende administrar a un animal que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la presente invención. Las indicaciones relacionadas con PDE4 que pueden tratarse mediante compuestos y composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos neurológicos, trastorno inflamatorio, trastorno renal y otros trastornos que implican PDE4.

45 [0145] Entidades química y composiciones de la presente invención también son útiles como agentes neuroprotectores, como se describe en mayor detalle en este documento. Por consiguiente, la presente descripción proporciona un método de neuroprotección, que comprende el documento que administra a un animal que lo necesita una cantidad efectiva de al menos una entidad química o composición de la presente invención.

50 [0146] Las entidades y composiciones químicas de la presente invención también son útiles como agentes en la neurorrehabilitación y la neurorecuperación, como se describe en mayor detalle en el presente documento. Por consiguiente, la presente descripción proporciona un método de neurorrehabilitación o neurorecuperación, que comprende administrar a un animal que lo necesite una cantidad efectiva de al menos una entidad química o composición de la presente invención.

55 [0147] Además, tales compuestos pueden administrarse en conjunción con protocolos de entrenamiento para tratar deficiencias cognitivas o motoras asociadas con trastornos del SNC, como se describe en más detalle en este documento. Además, dichos compuestos pueden usarse para mejorar la eficacia de los protocolos de entrenamiento en animales no humanos, en particular animales no humanos sanos, como se describe en el presente documento.

60 Trastornos neurológicos

65

[0148] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar un trastorno neurológico.

[0149] Un trastorno neurológico (o afección o enfermedad) es cualquier trastorno del sistema nervioso del cuerpo. Los trastornos neurológicos se pueden clasificar de acuerdo con la ubicación primaria afectada, el tipo primario de disfunción involucrada o el tipo primario de causa. La división más amplia es entre los trastornos del sistema nervioso central (SNC) y los trastornos del sistema nervioso periférico (SNP).

[0150] Los trastornos neurológicos incluyen anomalías estructurales, bioquímicas o eléctricas en el cerebro, la médula espinal u otros nervios, anomalías que pueden dar lugar a una serie de síntomas. Los ejemplos de tales síntomas incluyen parálisis, debilidad muscular, falta de coordinación, pérdida de la sensibilidad, convulsiones, confusión, dolor, alteración de los niveles de conciencia y déficits cognitivos, incluidas alteraciones de la memoria. Hay muchos trastornos neurológicos reconocidos, algunos relativamente comunes, pero muchos raros. Pueden evaluarse mediante examen neurológico, y estudiarse y tratarse dentro de las especialidades de neurología y neuropsicología clínica.

[0151] Los trastornos neurológicos y sus secuelas (consecuencias directas) afectan hasta mil millones de personas en todo el mundo, según lo estimado por la Organización Mundial de la Salud en 2006. Las intervenciones para los trastornos neurológicos pueden incluir, además de medicamentos, medidas preventivas, cambios en el estilo de vida, fisioterapia u otras terapias, neurorrehabilitación, manejo del dolor y cirugía.

[0152] Los trastornos neurológicos incluyen, pero no se limitan a los siguientes (que no son necesariamente mutuamente excluyentes): trastornos psiquiátricos, tales como trastornos del estado de ánimo, trastornos psicóticos, y trastornos de ansiedad; trastorno de personalidad; trastornos relacionados con sustancias; trastornos disociativos; trastornos de la alimentación; trastornos del sueño; trastornos del desarrollo; trastornos neurodegenerativos, incluidos trastornos del movimiento; trastornos relacionados con el trauma; trastornos de dolor; y trastornos cognitivos, una categoría que incluye trastornos de la memoria como AAMI y DCL, así como déficits cognitivos (en particular, déficits de memoria) asociados con trastornos del SNC.

Trastornos psiquiátricos

[0153] En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un trastorno psiquiátrico. Los trastornos psiquiátricos incluyen trastornos del estado de ánimo (o afectivos), trastornos psicóticos y trastornos de ansiedad (o neuróticos).

Trastornos del estado de ánimo

[0154] En algunas realizaciones, el trastorno psiquiátrico es un trastorno del estado de ánimo (o afectivo). En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar un trastorno del estado de ánimo. En un aspecto específico, el trastorno del estado de ánimo es un trastorno depresivo, que incluye un trastorno distímico, trastorno depresivo mayor (recurrente y episodio único), manía, trastornos bipolares (I y II) y trastorno ciclotímico. La investigación de larga data subraya un papel para PDE4 en los trastornos del estado de ánimo, incluidos los trastornos depresivos, los trastornos bipolares y los trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias que se conocen en la literatura.

[0155] Una realización específica de la invención es una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias. La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias es conocida en la literatura.

Trastornos psicóticos

[0156] En algunas realizaciones, el trastorno psiquiátrico es un trastorno psicótico. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un trastorno psicótico del. En un aspecto específico, el trastorno psicótico es uno o más de los siguientes: esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; desorden delirante; breve trastorno psicótico; trastorno psicótico compartido; trastornos psicóticos inducidos por sustancias, tales como una psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; y trastornos de personalidad en momentos de estrés (incluyendo trastorno de personalidad paranoide, trastorno de personalidad esquizoide y trastorno límite de la personalidad).

[0157] Una realización específica de la divulgación es una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un trastorno delirante. La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento de trastornos delirantes es conocida en la literatura.

[0158] Aquí se describe una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso

en un método de tratamiento de la esquizofrenia. La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento de la esquizofrenia, incluido el trastorno esquizofreniforme y el trastorno esquizoafectivo, es conocida en la literatura.

Trastornos de ansiedad

5 [0159] En algunas realizaciones, el trastorno psiquiátrico es un trastorno de ansiedad (o neurótico). En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad. Más particularmente, el trastorno de ansiedad es uno o más de los siguientes: trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, 10 trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático; y trastorno de estrés agudo. El uso de inhibidores de PDE4 en el tratamiento de la ansiedad es conocido en la literatura.

Trastornos de la personalidad

15 [0160] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es un trastorno de la personalidad. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tal como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un trastorno de personalidad. En realizaciones particulares, el trastorno de personalidad es uno o más de los siguientes: incluye los del Grupo A (extraño o excéntrico), tales como trastorno de personalidad paranoide o esquizoide; los del Grupo B (dramático, emocional o errático), como el trastorno de personalidad antisocial, límite o narcisista; y los del Grupo C (ansioso o temeroso), como el trastorno de personalidad evitativo, dependiente u obsesivo compulsivo. 20

Trastornos relacionados con sustancias

25 [0161] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es un trastorno relacionado con sustancias. Por consiguiente, una realización específica de la invención es una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con sustancias.

30 [0162] Más particularmente, el trastorno relacionado con la sustancia incluye uno o más de los siguientes: un trastorno relacionado con el alcohol, tal como abuso, dependencia y abstinencia; un trastorno relacionado con la anfetamina (o relacionado con la anfetamina), como abuso, dependencia y abstinencia, un trastorno relacionado con la cocaína, como abuso, dependencia y abstinencia; un trastorno relacionado con alucinógenos, como abuso, dependencia y abstinencia; un trastorno relacionado con inhalantes, como dependiente y abstinencia; un trastorno relacionado con la nicotina, como dependencia y abstinencia; un trastorno relacionado con los opioides, como abuso, dependencia y abstinencia; un trastorno relacionado con la fenciclidina (o similar a la fenciclidina), como abuso y dependencia; y un 35 trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, como abuso, dependencia y abstinencia.

40 [0163] En una realización específica, las composiciones de la presente invención son útiles como ayuda para un tratamiento para dejar de fumar. En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar la adicción al tabaco.

Trastornos disociativos

45 [0164] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es un trastorno disociativo. Por consiguiente, una realización específica de la invención es una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un trastorno disociativo. Más particularmente, el trastorno disociativo incluye uno o más de los siguientes: trastorno de despersonalización, amnesia disociativa y trastorno de identidad disociativo.

Trastornos de la alimentación

50 [0165] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es un trastorno de la alimentación. Por consiguiente, una realización específica de la invención es una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un trastorno alimentario. Más particularmente, el trastorno alimentario es la anorexia nerviosa o la bulimia nerviosa. La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento de los trastornos alimentarios se conoce en la literatura. 55

Trastornos del sueño

60 [0166] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es un trastorno del sueño. Por consiguiente, una realización específica de la invención es una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar un trastorno del sueño. Más particularmente, el trastorno del sueño incluye un trastorno del sueño primario, tal como hipersomnia primaria, insomnio primario y narcolepsia; una parasomnia, como un trastorno de pesadilla o terror del sueño; y otros trastornos del sueño. La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento de los trastornos del sueño se conoce en la literatura. 65

[0167] En otras realizaciones, el trastorno del sueño es el síndrome de piernas inquietas. El síndrome de piernas

inquietas (RLS) es un trastorno de la parte del sistema nervioso que afecta las piernas y provoca la necesidad de moverlas. Las personas con síndrome de piernas inquietas tienen sensaciones incómodas en sus piernas (y a veces brazos u otras partes del cuerpo) y un impulso irresistible de mover las piernas para aliviar las sensaciones. Las sensaciones generalmente son peores en reposo, especialmente cuando está acostado o sentado. Las sensaciones pueden provocar privación del sueño y estrés. Debido a que generalmente interfiere con el sueño, también se considera un trastorno del sueño. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tal como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar el síndrome de piernas inquietas.

10 **Trastornos del desarrollo**

[0168] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es un trastorno del desarrollo. Por consiguiente, una realización específica de la invención es una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un trastorno del desarrollo.

[0169] Más particularmente, el trastorno del desarrollo es uno o más de los siguientes: retraso mental, que incluye formas leves, moderadas y graves; un trastorno del aprendizaje, como el que afecta a la lectura, las matemáticas o la expresión escrita; un trastorno de habilidad motriz, tal como trastorno de coordinación del desarrollo; un trastorno de comunicación; un trastorno generalizado del desarrollo, como un trastorno autista, el trastorno de Rhett, el trastorno de desintegración infantil y el trastorno de Asperger; un trastorno por déficit de atención o disruptivo, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad; y un trastorno de tic, como el trastorno de Tourette, el trastorno motor crónico o el trastorno de tic vocal.

[0170] Una realización específica de la invención es una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un trastorno autista. En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un trastorno por déficit de atención con hiperactividad. La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad es conocida en la literatura.

30 **Trastornos neurodegenerativos**

[0171] En realizaciones particulares, la invención proporciona una composición farmacéutica tal como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar un trastorno neurodegenerativo.

[0172] En un aspecto, los trastornos neurodegenerativos incluyen la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la degeneración corticobasal, la encefalopatía traumática crónica y un trastorno asociado con una lesión repetitiva en la cabeza.

40 **Enfermedad de Alzheimer**

[0173] En una realización específica, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En el conjunto detallado de criterios para el diagnóstico de Alzheimer se expone en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (Cuarta edición, revisión de texto (2000), también conocido como DSM-IV-TR). Primero, deben existir múltiples déficits cognitivos, uno de los cuales debe ser el deterioro de la memoria. Segundo, uno o más de los siguientes deben estar presentes: afasia (deterioro de las habilidades del lenguaje); apraxia (dificultad para ejecutar actividades motoras, a pesar de que el movimiento, los sentidos y la capacidad de comprender lo que se le pide aún están intactos); o agnosia (capacidad deteriorada para reconocer o identificar objetos, aunque las capacidades sensoriales estén intactas).

50 **Esclerosis lateral amiotrófica**

[0174] En otra realización específica, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica.

[0175] La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), a menudo denominada "enfermedad de Lou Gehrig", es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta a las células nerviosas. Las neuronas motoras alcanzan desde el cerebro hasta la médula espinal y desde la médula espinal hasta los músculos de todo el cuerpo. A medida que las neuronas motoras se degeneran, ya no pueden enviar impulsos a las fibras musculares que normalmente producen movimiento muscular.

[0176] Los primeros síntomas de la ELA a menudo incluyen el aumento de la debilidad muscular, especialmente en los brazos y piernas, el habla, la deglución o la respiración. La degeneración progresiva de las neuronas motoras en la ELA finalmente conduce a su muerte. Cuando las neuronas motoras mueren, se pierde la capacidad del cerebro para iniciar y controlar el movimiento muscular. Con la acción muscular voluntaria afectada progresivamente, los pacientes en las últimas etapas de la enfermedad pueden quedar totalmente paralizados.

Trastornos del movimiento

[0177] En otras realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar un trastorno del movimiento. En un aspecto, el trastorno del movimiento incluye uno o más de los siguientes: enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, un temblor esencial, una enfermedad del cuerpo de Lewy, enfermedad hipocinética, esclerosis múltiple, varios tipos de neuropatía periférica, distonía, un trastorno de los ganglios basales, hipocinesia (incluida la acinesia) y discinesia. Además, el síndrome de Tourette y otros trastornos de tics pueden incluirse como categorías de trastornos del movimiento. La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento de los trastornos del movimiento es conocida en la literatura.

[0178] En una realización relacionada, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de corea. La corea puede ocurrir en una variedad de afecciones y trastornos, y es una característica principal de la enfermedad de Huntington, un trastorno neurológico progresivo.

Enfermedad de Huntington

[0179] En una realización específica, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar la enfermedad de Huntington.

[0180] La enfermedad de Huntington (HD, o corea de Huntington) es un trastorno transmitido a través de familias en las que las células nerviosas en ciertas partes del cerebro se desgastan o degeneran. Es causada por un defecto genético en el cromosoma 4, lo que hace que se repita un CAG, muchas veces más de lo normal. El elemento CAG normalmente se repite de 10 a 28 veces, pero en personas con enfermedad de Huntington, se repite de 36 a 120 veces.

[0181] Hay dos formas de enfermedad de Huntington: la enfermedad de Huntington de inicio en el adulto, que es la forma más común y generalmente comienza a mediados de los años 30 y 40; y la enfermedad de Huntington de inicio temprano, que representa un pequeño número de casos y comienza en la infancia o la adolescencia.

[0182] Los síntomas de la enfermedad de Huntington incluyen cambios de comportamiento, movimientos anormales e inusuales y empeoramiento de la demencia. Los cambios de comportamiento pueden incluir trastornos del comportamiento, alucinaciones, irritabilidad, mal humor, inquietud o inquietud, paranoia y psicosis. Los movimientos anormales e inusuales incluyen movimientos faciales, como muecas; cabeza girando para cambiar la posición del ojo; movimientos rápidos, repentinos, a veces bruscos de los brazos, piernas, cara y otras partes del cuerpo; movimientos lentos, descontrolados; y andar inestable. El empeoramiento de la demencia incluye; desorientación o confusión; pérdida de juicio; pérdida de memoria; cambios de personalidad; y cambios en el habla (por ejemplo, Dumas et al., Front Biosci (Schol Ed) 2013, 5,1-18). La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento de la enfermedad de Huntington es conocida en la técnica.

Enfermedad de Parkinson

[0183] En una realización específica, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar la enfermedad de Parkinson. En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de mioclonos, síndrome de Gilles de la Tourette, distonía o tics. La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento del mioclonos, síndrome de Tourette, distonía y tics es conocida en la literatura.

[0184] En un aspecto específico, un trastorno del movimiento también incluye esclerosis múltiple, trastornos de los ganglios basales, hipocinesia y discinesia.

Enfermedades del cuerpo de Lewy

[0185] En una realización, la presente realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar una enfermedad del cuerpo de Lewy. Los cuerpos de Lewy aparecen como masas esféricas que desplazan otros componentes celulares. Los dos tipos morfológicos son cuerpos de Lewy clásicos (tronco encefálico) y cuerpos de Lewy corticales. Un cuerpo de Lewy clásico es una inclusión citoplasmática eosinofílica que consiste en un núcleo denso rodeado por un halo de fibrillas radiantes de 10 nm de ancho, cuyo componente estructural primario es la alfa-sinucleína. En contraste, un cuerpo cortical de Lewy está menos definido y carece del halo. Sin embargo, todavía está compuesto de fibrillas de alfa-sinucleína. Los cuerpos corticales de Lewy son una característica distintiva de la demencia con cuerpos de Lewy (DLB), pero ocasionalmente se pueden ver en las neuronas con globo características de la enfermedad de Pick y la degeneración corticobasal, así como en pacientes con otras tauopatías.

[0186] Más particularmente, el trastorno del cuerpo de Lewy se selecciona del grupo que consiste en atrofia del sistema

múltiple, particularmente la variante parkinsoniana; Enfermedad de Parkinson sin o con demencia (PDD); demencia con LB (DLB) solo o en asociación con la enfermedad de Alzheimer (AD); atrofia del sistema múltiple, particularmente la variante parkinsoniana, así como la enfermedad de Pick y la degeneración corticobasal.

5 Esclerosis múltiple

[0187] En una realización, la presente invención proporciona una composición como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar un síntoma motor asociado con esclerosis múltiple (EM). La EM es una enfermedad autoinmune y desmielinizante que afecta el cerebro y la médula espinal del SNC. Afecta más a las mujeres que a los hombres y se diagnostica con mayor frecuencia entre las edades de 20 y 40, pero se puede ver a cualquier edad.

[0188] EM es causada por el daño a la vaina de mielina, la cubierta protectora que rodea las células nerviosas. Cuando esta cubierta nerviosa está dañada, las señales nerviosas disminuyen o se detienen. Debido a que los nervios en cualquier parte del cerebro o la médula espinal pueden dañarse, los pacientes con esclerosis múltiple pueden tener síntomas en muchas partes del cuerpo. Los síntomas varían, porque la ubicación y la gravedad de cada ataque pueden ser diferentes. Los episodios pueden durar días, semanas o meses. Estos episodios se alternan con períodos de síntomas reducidos o sin síntomas (remisiones).

[0189] Síntomas musculares asociados con la EM incluyen pérdida de equilibrio; espasmos musculares; entumecimiento, hormigueo o sensación anormal en cualquier área; problemas para mover brazos o piernas; problemas para caminar; problemas de coordinación y movimientos pequeños; temblor en uno o más brazos o piernas; y debilidad en uno o más brazos o piernas.

25 Trastornos de los ganglios basales

[0190] En realizaciones particulares, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar un trastorno de los ganglios basales. Los trastornos de los ganglios basales se refieren a un grupo de disfunciones físicas que ocurren cuando el grupo de núcleos en el cerebro conocido como ganglios basales no puede suprimir adecuadamente los movimientos no deseados o cebar adecuadamente los circuitos de la neurona motora superior para iniciar la función motora (Leisman y Mello, Rev. Neurosci, 2013, 24, 9-25).

[0191] El aumento de la producción de los ganglios basales inhibe las neuronas de proyección talamocorticales. La activación o desactivación adecuada de estas neuronas es un componente integral para un movimiento adecuado. Si algo causa demasiado gasto de ganglios basales, entonces las neuronas de proyección talamocorticales se inhiben demasiado y no se puede iniciar el movimiento voluntario. Estos trastornos se conocen como trastornos **hipocinéticos**. Sin embargo, un trastorno que conduce a un gasto anormalmente bajo de los ganglios basales conduce a una inhibición relativamente nula de las neuronas de proyección talamocorticales. Esta situación lleva a la incapacidad de suprimir los movimientos no deseados. Estos trastornos se conocen como trastornos **hipercinéticos** (Wichmann y DeLong, Curr. Opin. Neurobiol 1996, 6, 751-758).

Hipocinesia

[0192] En realizaciones particulares, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar la hipocinesia. La hipocinesia se refiere a la disminución de los movimientos corporales, y pueden estar asociados con enfermedades de los ganglios basales (como la enfermedad de Parkinson), trastornos de salud mental e inactividad prolongada debido a enfermedades, entre otras enfermedades.

[0193] Más generalmente, la hipocinesia describe un espectro de trastornos, que incluye: (i) Akinesia, que se refiere a la incapacidad para iniciar el movimiento debido a la dificultad para seleccionar o activar programas motores en el sistema nervioso central. La akinesia es el resultado de una actividad celular dopaminérgica severamente disminuida en la vía directa del movimiento y es común en casos severos de enfermedad de Parkinson; (ii) Bradicinesia, que se caracteriza por la lentitud del movimiento y se ha relacionado con la enfermedad de Parkinson y otros trastornos de los ganglios basales. En lugar de ser una lentitud en la iniciación (acinesia), la bradicinesia describe una lentitud en la ejecución del movimiento. Es uno de los 3 síntomas clave del parkinsonismo, que son bradicinesia, temblor y rigidez. La bradicinesia también es la causa de lo que normalmente se conoce como "cara de piedra" (cara inexpresiva) entre las personas con Parkinson; (iii) Congelación, que se caracteriza por la incapacidad de mover los músculos en cualquier dirección deseada; y (iv) Rigidez, que se caracteriza por un aumento en el tono muscular que causa resistencia a los movimientos articulares impuestos externamente; e (v) Inestabilidad postural, que es la pérdida de la capacidad de mantener una postura erguida.

Disquinesia

[0194] En realizaciones particulares, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar la discinesia. La discinesia es un trastorno del movimiento que consiste en efectos adversos que incluyen movimientos voluntarios disminuidos y la presencia de movimientos involuntarios, similares a los tics o la corea.

[0195] La discinesia puede ser cualquier cosa, desde un ligero temblor de las manos hasta un movimiento incontrolable de la parte superior del cuerpo, pero también se puede ver en las extremidades inferiores. La descoordinación también puede ocurrir internamente, especialmente con los músculos respiratorios y, a menudo, no se reconoce. La discinesia es un síntoma de varios trastornos médicos, que se distingue por la causa subyacente y generalmente corresponde a uno de los tres tipos: discinesia aguda, discinesia crónica (o tardía) y discinesia no motora.

[0196] Más específicamente, una discinesia puede incluir uno o más de los siguientes: discinesias paroxísticas, por ejemplo, discinesias paroxísticas primarias y secundarias; discinesias kinesigénicas paroxísticas (PKD); discinesias paroxísticas no kinesigénicas (PNKD); discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio (inducidas por el esfuerzo) (DEP); y discinesias paroxísticas hipnogénicas (PHD).

Trastornos relacionados con el trauma

[0197] En realizaciones específicas, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el trauma

[0198] En realizaciones específicas, los trastornos relacionados con el trauma comprenden trauma cerebral; trauma en la cabeza (cerrado y penetrante); lesión craneal; tumores, especialmente tumores cerebrales que afectan las lesiones de la cabeza del lóbulo talámico o temporal; trastornos cerebrovasculares (enfermedades que afectan los vasos sanguíneos del cerebro), como accidente cerebrovascular, isquemia, hipoxia e infección viral (*p. ej.*, encefalitis); excitotoxicidad; y convulsiones.

[0199] Las condiciones dentro del alcance de la invención que son susceptibles de neuroprotección incluyen: accidente cerebrovascular; lesión cerebral traumática (TB); Demencia; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Huntington; Parálisis cerebral; Síndrome post-polio; Síndrome de Guillain-Barré y esclerosis múltiple; y otros síndromes del desarrollo, afecciones genéticas y enfermedades progresivas del SNC que afectan la función cognitiva, como trastornos del espectro autista, trastornos del espectro alcohólico fetal (FASD), síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Down y otras formas de retraso mental.

Trastornos del dolor

[0200] En realizaciones específicas, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del dolor. La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento del dolor es conocida en la literatura.

[0201] En realizaciones particulares, el trastorno de dolor incluye uno o más de los siguientes: dolor dental, dolor de cáncer, dolor miofascial, dolor perioperatorio, dolor agudo, dolor crónico, dolor postraumático, neuralgia del trigémino, dolor intenso de migraña, dolor intratable, dolor neuropático, dolor postraumático, dolor por cáncer, dolor no canceroso. El dolor también abarca un trastorno de dolor asociado con factores psicológicos, un trastorno de dolor asociado con una afección médica general y un trastorno de dolor asociado con factores psicológicos y una afección médica general.

Trastornos cognitivos

[0202] En realizaciones particulares de la invención, el trastorno neurológico es un trastorno cognitivo. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas en la presente memoria para su uso en un método de tratamiento de un trastorno cognitivo. La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento de trastornos cognitivos se conoce en la literatura (por ejemplo, la patente de EE.UU. 7,829,713; Pat. de EE.UU. N° US 8,338,405).

[0203] Los trastornos cognitivos pueden afectar significativamente el funcionamiento social y ocupacional, afectando negativamente la autonomía y la calidad de vida del individuo afectado. Se estima que entre cuatro y cinco millones de estadounidenses (aproximadamente el 2% de todas las edades y el 15% de los mayores de 65 años) tienen alguna forma y grado de deterioro cognitivo (Abrams et al., Merck Manual of Geriatrics, 1995, Whitehouse Station (NJ), Servicios médicos).

[0204] Los trastornos cognitivos reflejan problemas en la cognición, es decir, los procesos generales por los cuales se adquiere conocimiento, conserva y se utiliza. En consecuencia, los trastornos cognitivos pueden abarcar impedimentos en funciones tales como concentración, percepción, atención, procesamiento de información, aprendizaje, memoria o lenguaje. Los trastornos cognitivos también pueden abarcar impedimentos en las habilidades de aprendizaje psicomotor, que incluyen habilidades físicas, como movimiento y coordinación; habilidades motoras finas como el uso de instrumentos o herramientas de precisión; y habilidades motoras gruesas, como danza, música o rendimiento

deportivo.

[0205] Los trastornos cognitivos también abarcan impedimentos en las funciones ejecutivas, que incluyen habilidades que subyacen a la planificación y ejecución de las conductas orientadas a objetivos. Dichas habilidades incluyen flexibilidad, es decir, la capacidad de cambiar rápidamente al modo mental apropiado; anticipación y predicción basada en el reconocimiento de patrones; razonamiento y resolución de problemas; toma de decisiones; memoria de trabajo, es decir, la capacidad de retener y manipular información derivada interna o externamente en tiempo real; autorregulación emocional, incluida la capacidad de reconocer y manejar las propias emociones para un buen desempeño; secuenciación, como la capacidad de diseccionar acciones complejas en unidades manejables y priorizarlas en el orden correcto; y autoinhibición, es decir, la capacidad de resistir la distracción y los impulsos internos.

[0206] Los trastornos cognitivos comprenden también los deterioros cognitivos (déficits o disfunciones) que están asociados con (debido a) a trastornos del SNC. En un aspecto, un deterioro cognitivo puede ser un resultado directo de un trastorno del SNC. Por ejemplo, las deficiencias en el habla y el lenguaje pueden resultar directamente de un derrame cerebral o una lesión en la cabeza que daña las regiones del cerebro que controlan el habla y el lenguaje, como en la afasia.

[0207] En otro aspecto, un deterioro cognitivo está asociado con un trastorno, afección o enfermedad compleja del SNC. Por ejemplo, un deterioro cognitivo puede comprender un déficit en el control ejecutivo que acompaña al autismo o mental retraso; un déficit en la memoria asociado con esquizofrenia o enfermedad de Parkinson; o un déficit cognitivo derivado de la esclerosis múltiple. En el caso de la esclerosis múltiple (EM), por ejemplo, aproximadamente la mitad de los pacientes con EM experimentarán problemas con la función cognitiva, como pensamiento lento, disminución de la concentración o problemas de memoria. Tales problemas generalmente ocurren más tarde en el curso de la EM, aunque en algunos casos pueden ocurrir mucho antes, si no al inicio de la enfermedad.

[0208] Deterioros cognitivos pueden ser debidos a muchas categorías, no exclusivas de trastornos del SNC, incluyendo las siguientes (y como se describe en el presente documento):

(1) demencias, tales como las asociadas con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, Creutzfeldt-Jakob, demencia por SIDA y otros trastornos neurodegenerativos; y discapacidades cognitivas asociadas con enfermedades progresivas que involucran el sistema nervioso, como la esclerosis múltiple.

(2) trastornos psiquiátricos, que incluyen trastornos afectivos (anímicos), como depresión y trastornos bipolares; trastornos psicóticos, como esquizofrenia y trastorno delirante; y trastornos neuróticos y de ansiedad, tales como fobias, trastornos de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada; trastornos de la alimentación; y trastornos de estrés postraumático.

(3) síndromes del desarrollo, afecciones genéticas y enfermedades progresivas del SNC que afectan la función cognitiva, como los trastornos del espectro autista; trastornos del espectro alcohólico fetal (FASD); Síndrome de Rubinstein-Taybi; Síndrome de Down y otras formas de retraso mental; y esclerosis múltiple.

(4) pérdidas de funciones cognitivas dependientes del trauma, es decir, deficiencias en la memoria, el lenguaje o las habilidades motoras que resultan del trauma cerebral; trauma en la cabeza (cerrado y penetrante); lesión craneal; tumores, especialmente tumores cerebrales que afectan el lóbulo talámico o temporal; trastornos cerebrovasculares (enfermedades que afectan los vasos sanguíneos del cerebro), como accidente cerebrovascular, isquemia, hipoxia e infección viral (*p. ej.*, encefalitis); excitotoxicidad; y convulsiones. Dichas pérdidas dependientes del trauma también abarcan las deficiencias cognitivas resultantes de los agentes extrínsecos como el uso de alcohol, el consumo de drogas a largo plazo y las neurotoxinas, por ejemplo, plomo, mercurio, monóxido de carbono y ciertos insecticidas (por ejemplo, Duncan et al., *Drug Discover. Ther.* 2012, 6, 112-122).

(5) déficits cognitivos relacionados con la edad, incluido el deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI; también denominado en este documento deterioro de la memoria relacionado con la edad (AMI)), y déficits que afectan a pacientes en etapas tempranas de deterioro cognitivo, como en el deterioro cognitivo leve (DCL); y

(6) discapacidades de aprendizaje, lenguaje o lectura, como discapacidades perceptivas, dislexia y trastornos por déficit de atención.

[0209] En consecuencia, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un deterioro cognitivo asociado con un trastorno del SNC seleccionado de uno o más del grupo que comprende: demencias, incluidas las asociadas con trastornos neurodegenerativos; desórdenes psiquiátricos; síndromes de desarrollo, afecciones genéticas y enfermedades progresivas del SNC y afecciones genéticas; pérdidas de función cognitiva dependientes del trauma, déficits cognitivos asociados con la edad; y trastornos del aprendizaje, el lenguaje o la lectura.

Demencias

[0210] En una realización específica, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un déficit cognitivo asociado con la demencia.

5 **[0211]** Las demencias son enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por deficiencias cognitivas y de aprendizaje y típicamente están acompañadas por síntomas de comportamiento, síntomas psicológicos y síntomas motores. Más particularmente, los síntomas de demencia pueden incluir dificultad con muchas áreas de la función mental, incluyendo el comportamiento emocional o la personalidad, el lenguaje, la memoria, la percepción, el pensamiento y el juicio.

10 **[0212]** Las demencias incluyen, entre otras, las siguientes: demencia debido a la enfermedad de Alzheimer (con inicio temprano o tardío), demencia debido a la enfermedad de Parkinson, demencia debido a la enfermedad de Pick, demencia debido a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia debido a la enfermedad del VIH, demencia por traumatismo craneoencefálico; demencia debido a una enfermedad vascular ("demencia vascular"), demencia con cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal, enfermedad de Pick y degeneración corticobasal.

15 **[0213]** En una realización, la demencia se debe a la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de la demencia debido a la enfermedad de Alzheimer. La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es conocida en la literatura. Por consiguiente, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de la demencia debido a la enfermedad de Alzheimer

20 **[0214]** En otra realización, la demencia se debe a la enfermedad de Parkinson. Por consiguiente, la invención proporciona un método para tratar la demencia debido a la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica descrita en el presente documento. Se ha informado que la demencia ocurre en aproximadamente el 20%-60% de las personas con enfermedad de Parkinson y es más probable que esté presente en personas mayores o en personas con enfermedad más grave o avanzada. La demencia asociada con la enfermedad de Parkinson se caracteriza por un retraso cognitivo y motor; problemas con el funcionamiento ejecutivo, tales como tareas de planificación, organización de proyectos o llevar a cabo las metas en la secuencia adecuada; y deterioro en la recuperación de la memoria. La disminución del rendimiento cognitivo en individuos con enfermedad de Parkinson se ve frecuentemente exacerbada por la depresión. La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se conoce en la literatura.

35 **[0215]** Se ha informado que la demencia ocurre en aproximadamente el 20%-60% de los individuos con enfermedad de Parkinson y es más probable que esté presente en individuos mayores o aquellos con enfermedad más grave o avanzada. La demencia asociada con la enfermedad de Parkinson se caracteriza por lentitud cognitiva y motora, disfunción ejecutiva y deterioro en la recuperación de la memoria. La disminución del rendimiento cognitivo en individuos con enfermedad de Parkinson se ve frecuentemente exacerbada por la depresión. Para una revisión, Davie, fr. Medicina. Toro. 2008, 86, 109-127. Los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson resultan de la muerte de las células generadoras de dopamina en la sustancia negra, una región del mesencéfalo; Se desconoce la causa de esta muerte celular. Al comienzo de la enfermedad, los síntomas más obvios están relacionados con el movimiento. Cuatro síntomas motores se consideran cardinales en la EP: temblores (temblores), rigidez, lentitud de movimiento e inestabilidad postural, es decir, dificultad para caminar y andar (por ejemplo, Jankovic, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2008, 79, 368 -376). Más tarde, pueden surgir problemas cognitivos y de comportamiento, y la demencia ocurre comúnmente en las etapas avanzadas de la enfermedad. Otros síntomas incluyen problemas sensoriales, del sueño y emocionales. La EP es más común en los ancianos, y la mayoría de los casos ocurren después de los 50 años.

45 **[0216]** En otro aspecto, un deterioro cognitivo se asocia con un síndrome, afección o enfermedad compleja del SNC. Por ejemplo, un deterioro cognitivo puede comprender un déficit en el control ejecutivo que acompaña al autismo o al retraso mental; un déficit en la memoria asociado con esquizofrenia o enfermedad de Parkinson; o un déficit cognitivo derivado de la esclerosis múltiple. En el caso de la esclerosis múltiple (EM), por ejemplo, aproximadamente la mitad de los pacientes con EM experimentarán problemas con la función cognitiva, como pensamiento lento, disminución de la concentración o problemas de memoria. Tales problemas generalmente ocurren más tarde en el curso de la EM, aunque en algunos casos pueden ocurrir mucho antes, si no al inicio de la enfermedad. En un aspecto, un deterioro cognitivo puede ser un resultado directo de un trastorno del SNC. Por ejemplo, las deficiencias en el habla y el lenguaje pueden resultar directamente de un derrame cerebral o una lesión en la cabeza que daña las regiones del cerebro que controlan el habla y el lenguaje, como en la afasia.

Trastornos psiquiátricos

60 **[0217]** En una realización específica, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar un déficit cognitivo asociado con un trastorno psiquiátrico. Los trastornos psiquiátricos incluyen trastornos afectivos (trastornos del estado de ánimo), tales como depresión y trastornos bipolares; trastornos psicóticos, como esquizofrenia y trastorno delirante; y trastornos neuróticos y de ansiedad, como fobias, trastornos de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos alimentarios y trastornos de estrés postraumático. Síndromes del desarrollo, trastornos genéticos y enfermedades progresivas

[0218] En una realización específica, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar un déficit cognitivo asociado con un síndrome del desarrollo, trastorno genético o progresivo enfermedad. En un aspecto específico, el déficit cognitivo se asocia con un trastorno del espectro autista; un trastorno del espectro alcohólico fetal (FASD); Síndrome de Rubinstein-Taybi; Síndrome de Down y otras formas de retraso mental; y esclerosis múltiple.

Trastornos relacionados con el trauma

[0219] En una realización específica, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un déficit cognitivo asociado con el trauma. Dichas pérdidas de función cognitiva dependientes del trauma incluyen, entre otras, las debidas a enfermedades cerebrovasculares, como accidente cerebrovascular e isquemia; trauma cerebral, incluyendo hematoma subdural y tumor cerebral; lesión cerebral traumática (TBI) y lesión en la cabeza.

[0220] Tales pérdidas dependientes de traumas también abarcan deficiencias cognitivas resultantes de agentes extrínsecos tales como el uso de alcohol, uso de drogas a largo plazo y neurotoxinas como plomo, mercurio, monóxido de carbono y ciertos insecticidas.

Accidente cerebrovascular

[0221] En algunas realizaciones, las entidades y composiciones químicas de la presente invención son útiles en el tratamiento del accidente cerebrovascular, y en realizaciones más específicas, el tratamiento de las deficiencias motoras o cognitivas durante la rehabilitación posterior al accidente cerebrovascular. El cuidado del accidente cerebrovascular es un continuo temporal que incluye tratamientos inmediatos (agudos) y terapia de rehabilitación posterior. Los tratamientos agudos se dirigen directamente al daño inicial, como el desencadenado por un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico; Por lo general, implican el uso de agentes para disolver los coágulos y restaurar el flujo sanguíneo para reducir el daño tisular y estabilizar al paciente. La eficacia de los tratamientos agudos generalmente se limita a un período de tiempo corto que se extiende solo unas pocas horas desde el inicio del accidente cerebrovascular.

[0222] La rehabilitación se convierte en el foco terapéutico después de que el paciente ha sido médicamente estabilizado. La rehabilitación (también conocida como "rehabilitación de accidente cerebrovascular" o "rehabilitación post accidente cerebrovascular") se dirige a los déficits cognitivos y motores que persisten después de la lesión por accidente cerebrovascular inicial, el objetivo es restaurar y recuperar la función neurológica tanto como sea posible para compensar la pérdida permanente de tejido. (p. ej., Guía clínica de 1995 del Departamento de Salud y Servicios Humanos sobre rehabilitación posterior a un accidente cerebrovascular).

[0223] La rehabilitación por accidente cerebrovascular suele ser un programa integral coordinado por un equipo de profesionales médicos. Un fisioterapeuta en el equipo, por ejemplo, puede enfocarse en mantener y restaurar el rango de movimiento y fuerza en las extremidades afectadas, maximizar la movilidad al caminar, mejorar la destreza manual y rehabilitar otras funciones motoras y sensoriomotoras. Un profesional de la salud mental puede estar involucrado en el tratamiento de la pérdida de habilidades cognitivas. Los servicios de rehabilitación pueden ocurrir en múltiples entornos, como un hospital de rehabilitación, un centro de atención a largo plazo, una clínica ambulatoria o en el hogar.

[0224] Las funciones neurológicas afectadas por el accidente cerebrovascular (y que pueden ser dirigidas durante la rehabilitación) incluyen alteraciones en las funciones cognitivas y motoras. Las alteraciones de la función cognitiva, por ejemplo, pueden manifestarse como déficits en la comprensión del habla o la escritura (afasia); conociendo las palabras correctas pero teniendo problemas para decirlas claramente (disartria); así como déficits en otras funciones cognitivas, como atención, razonamiento, planificación, ejecución y aprendizaje y memoria. Las alteraciones de la función motora, por ejemplo, pueden manifestarse como debilidad (hemiparesia) o parálisis (hemiplejía) en un lado del cuerpo que puede afectar todo el lado o solo el brazo o la pierna; por problemas de equilibrio o coordinación; déficits en las habilidades motoras gruesas, como la marcha y la velocidad al caminar; déficits en las habilidades motoras finas o destreza manual; y déficits en la función de las extremidades superiores e inferiores.

[0225] En consecuencia, la presente invención proporciona una entidad química de la presente invención para su uso en el tratamiento del accidente cerebrovascular, incluidos los métodos de rehabilitación posterior al accidente cerebrovascular. En ciertas realizaciones, las entidades químicas de la presente invención son útiles durante la rehabilitación del accidente cerebrovascular para tratar los déficit de accidente cerebrovascular (o "déficit post-accidente cerebrovascular") resultantes de funciones neurológicas deterioradas. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una entidad química de la presente invención para usar en un método de rehabilitación posterior al accidente cerebrovascular que comprende: (a) administrar a un sujeto que lo necesite una entidad química de la presente invención durante la recuperación del sujeto de carrera; (b) proporcionar capacitación al sujeto en condiciones suficientes para mejorar el rendimiento de una función neurológica cuyo deterioro se debe a dicho accidente cerebrovascular; y (c) repetir los pasos (a) y (b) una o más veces, por lo que la cantidad de entrenamiento suficiente para mejorar el rendimiento se reduce en relación con la producida por el entrenamiento solo.

5 [0226] En un aspecto, el inhibidor de PDE4 es una entidad química de la presente invención. En algunas realizaciones, el déficit es un déficit motor. En otras realizaciones, el déficit es un déficit cognitivo, particularmente, un déficit en la formación de la memoria, y más específicamente, un déficit en la formación de la memoria a largo plazo. En otras realizaciones más, el déficit puede incluir un déficit cognitivo y motor. En otro aspecto, el entrenamiento comprende una batería de tareas dirigidas a la función neurológica. En un aspecto específico, la reducción en la cantidad de entrenamiento es una reducción en el número de sesiones de entrenamiento.

10 [0227] En una realización adicional, uno o más pasos de entrenamiento están separados por un intervalo discreto. En un aspecto, cada paso de entrenamiento se proporciona diariamente. En otros aspectos, el intervalo entre uno o más pasos de entrenamiento puede ser menos de un día o más de un día, por ejemplo, una vez por semana, dos veces por semana, tres veces por semana o más.

15 [0228] En otra realización, dicha paso de administración (a) está en conjunción con dicha paso de entrenamiento (b). En un aspecto, el sujeto es un humano. En otro aspecto, el sujeto ha sido sometido a manipulación de células madre neuronales. En otros aspectos, el compuesto se administra antes y durante cada sesión de entrenamiento.

Déficit cognitivo asociado a la edad AAMI

20 [0229] En una realización específica, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de un déficit cognitivo asociado a la edad. En un aspecto, el déficit cognitivo asociado con la edad es el deterioro de la memoria relacionado con la edad (AAMI). Por consiguiente, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar el deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI).

25 [0230] AAMI es una disminución en varias habilidades cognitivas, en particular las habilidades de memoria, asociadas con el envejecimiento normal. Por ejemplo, los sujetos de AAMI muestran una disminución en la capacidad de codificar nuevos recuerdos de eventos o hechos, así como la memoria de trabajo (Hedden y Gabrieli, Nat. Rev. Neurosci. 2004, 5, 87-96). Además, los sujetos con AAMI, en comparación con los controles de la misma edad, parecían estar afectados en las pruebas de las funciones ejecutivas asociadas con la función del lóbulo frontal. Estos y otros estudios sugieren un papel importante para la disfunción del lóbulo frontal en la pérdida de memoria de las personas mayores. En términos más generales, los estudios que comparan los efectos del envejecimiento en la memoria episódica, la memoria semántica, la memoria a corto plazo y el cebado encuentran que la memoria episódica se ve especialmente afectada en el envejecimiento normal; pero algunos tipos de memoria a corto plazo también pueden verse afectados (Nilsson, Acta Neurol. Scand. Suppl. 2003, 179, 7-13)

35 [0231] En general, un diagnóstico de AAMI identifica a personas con pérdida de memoria evidenciada subjetiva y objetivamente sin deterioro cognitivo disminuido lo suficiente como para justificar el diagnóstico de demencia. De acuerdo con los criterios establecidos por el grupo de trabajo de los NIH (Crook et al., Devel. Neuropsychol. 1986, 2, 261-276) un diagnóstico de AAMI incluye lo siguiente en una persona de 50 años o más:

- 45 (i) la presencia de un deterioro subjetivo de la memoria, por ejemplo, quejas de pérdida de memoria que se reflejan en problemas cotidianos como la dificultad para recordar nombres de personas presentadas al sujeto, la colocación incorrecta de objetos, la dificultad para recordar una lista de elementos para ser comprados o una lista de tareas a realizar;
- (ii) evidencia objetiva de pérdida de memoria (por ejemplo, una puntuación de al menos una desviación estándar por debajo de la media de los adultos más jóvenes en una prueba de memoria bien estandarizada);
- (iii) evidencia de una función intelectual adecuada (*p. ej.*, un puntaje bruto de al menos 32) en la subprueba de vocabulario de la Escala de inteligencia para adultos de Wechsler, y
- 50 (iv) la ausencia de demencia (u otra enfermedad que afecta la memoria, como accidente cerebrovascular), por ejemplo, según la Escala de deterioro global para la evaluación de la demencia, las personas con AAMI tienen un deterioro cognitivo muy leve (nivel 2) (Reisberg et al., Am. J. Psych. 1982, 139, 1136-1139).

55 [0232] Se ha demostrado que las personas con AAMI tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar demencia que las personas que no cumplen con los criterios de AAMI (Goldman y Morris, Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2002, 15: 72-79).

DCL

60 [0233] En una realización específica, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento del deterioro cognitivo leve (DCL).

65 [0234] El DCL puede diagnosticarse cuando la memoria de un individuo disminuye por debajo del nivel considerado normal para ese grupo de edad. En otras palabras, el DCL es una condición en la cual las personas enfrentan problemas de memoria con mayor frecuencia que la de la persona promedio de su edad. Sin embargo, estos síntomas no evitan que realicen actividades normales y no son tan graves como los síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

Los síntomas a menudo incluyen extraviar elementos, olvidar eventos o citas y tener problemas para pensar en las palabras deseadas.

5 **[0235]** Según una investigación reciente, DCL ha sido denominado el estado de transición entre los cambios cognitivos del envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer (EA). Muchas personas que experimentan un deterioro cognitivo leve tienen un alto riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. De hecho, la investigación sugiere que: aproximadamente el 12% de las personas de 65 años o más diagnosticadas con DCL desarrollan la enfermedad de Alzheimer en un año; y que alrededor del 40% desarrollan Alzheimer en tres años. Esta es una tasa mucho más alta que en la población general, en donde solo alrededor del 1% de las personas de 65 años o más desarrollan Alzheimer cada año.

15 **[0236]** Por lo tanto, las personas con DCL se consideran en mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, estos síntomas no impiden que realicen actividades normales y no son tan graves como los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Los síntomas a menudo incluyen extraviar elementos, olvidar eventos o citas, y tener problemas para pensar en las palabras deseadas (por ejemplo, Arnáiz y Almkvist, Acta Neurol. Scand. Suppl. 2003, 179, 34-41). Sin embargo, algunos pacientes con DCL nunca progresan a AD.

Aprendizaje y discapacidades relacionadas

20 **[0237]** En una realización específica, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para tratar una discapacidad de aprendizaje, lenguaje o lectura.

Neuroprotección

25 **[0238]** En realizaciones específicas, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de neuroprotección.

30 **[0239]** Al igual que la neuroplasticidad, la neuroprotección refleja un proceso neurobiológico endógeno que es fundamental para la protección del sistema nervioso. Más específicamente, la neuroprotección se refiere a la capacidad de detener o ralentizar la pérdida de neuronas, previniendo o ralentizando la progresión de la enfermedad y las lesiones secundarias. En un aspecto particular, la neuroprotección se dirige al daño neuronal derivado del estrés oxidativo y la excitotoxicidad, los cuales están altamente asociados con los trastornos del SNC, a pesar de las diferencias en los síntomas o las lesiones.

35 **[0240]** La utilidad de los inhibidores de PDE4 en el tratamiento del daño neuronal es conocida en la literatura. Además de las enfermedades neurodegenerativas, el daño neuronal también puede ser el resultado de otras fuentes de trauma, como las enfermedades cerebrovasculares, como el accidente cerebrovascular y la isquemia; trauma cerebral, incluyendo hematoma subdural y tumor cerebral; y lesiones en la cabeza.

40 **Entrenamiento cognitivo y motor aumentado**

45 **[0241]** En ciertas realizaciones, un compuesto o composición en la presente memoria se usa como agente aumentador en métodos para mejorar la eficiencia cognitiva o motora entrenamiento (colectivamente "entrenamiento"). Dichos métodos de mejora se conocen colectivamente como "entrenamiento aumentado", que comprende "entrenamiento cognitivo aumentado" o "entrenamiento motor aumentado".

50 **[0242]** El entrenamiento generalmente requiere sesiones múltiples para lograr los beneficios deseados, por ejemplo, para rehabilitar un déficit motor o del lenguaje después del accidente cerebrovascular. Esto puede ser costoso y llevar mucho tiempo, disuadiendo el cumplimiento del sujeto y la realización de beneficios del mundo real que perduran con el tiempo. La eficacia de tales protocolos de entrenamiento puede mejorarse mediante la administración de ciertos agentes (conocidos como agentes de aumento) junto con el protocolo de entrenamiento (por ejemplo, US 7,868,015; US 7,947,731; US 2008-0188525). El entrenamiento aumentado comprende un protocolo de entrenamiento específico para una función cerebral en particular, como la memoria declarativa subyacente, el desempeño de una habilidad motora fina, la locomoción, la adquisición del lenguaje, una función ejecutiva, etc., y una administración general de medicamentos para mejorar la vía CREB. El protocolo de entrenamiento (entrenamiento cognitivo o motor) induce actividad neuronal en regiones cerebrales específicas y produce un mejor rendimiento de una función cerebral (cognitiva o motora) específica. En otras palabras, el uso de agentes aumentadores logra efectos de entrenamiento cognitivo con menos repetición, es decir, menos sesiones de entrenamiento.

60 **[0243]** En algunas realizaciones, la invención proporciona un agente aumentador que mejora la función de la ruta CREB junto con el entrenamiento cognitivo, en donde el agente aumentador es una composición de la presente invención para usar en un método de tratamiento de un trastorno cognitivo, y más particularmente, para usar en un método para mejorar un déficit cognitivo asociado con un trastorno o afección del sistema nervioso central (SNC) en un animal. Por ejemplo, se ha demostrado que los compuestos ejemplares de la presente invención activan CREB en ensayos basados en células.

5 **[0244]** En un aspecto, el método comprende: (a) proporcionar entrenamiento cognitivo a un sujeto que necesita tratamiento de un déficit cognitivo en condiciones suficientes para producir una mejora en el rendimiento de dicho animal de una función cognitiva cuyo deterioro está asociado con dicho déficit cognitivo; (b) administrar un compuesto o composición de la presente invención al animal junto con dicho entrenamiento cognitivo; repetir los pasos (a) y (b) una o más veces; y (d) reducir el número de sesiones de entrenamiento suficientes para producir la mejora en el rendimiento, en relación con la misma mejora en el rendimiento producida por el entrenamiento cognitivo solo.

10 **[0245]** En otro aspecto, el método comprende: (a) proporcionar entrenamiento cognitivo a un sujeto que necesite tratamiento de un déficit cognitivo en condiciones suficientes para producir una mejora en el rendimiento de dicho animal de una función cognitiva cuyo deterioro está asociado con dicho déficit cognitivo; (b) administrar un compuesto o composición de la presente invención al animal junto con dicho entrenamiento cognitivo; repetir los pasos (a) y (b) una o más veces; y (d) producir una mejora duradera en el rendimiento de dicha función en relación con la mejora en el rendimiento de dicha función producida solo por el entrenamiento cognitivo.

15 **[0246]** En un aspecto, un compuesto o composición de la presente invención puede usarse como un agente aumentador junto con cualquier enfoque psicoterapéutico destinado a modular la función cognitiva en el cerebro, mejorando así la eficacia de dicha terapia reduciendo el número de sesiones necesario para lograr beneficios.

20 **[0247]** En otro aspecto, el déficit cognitivo tratado por estos métodos es o incluye deterioro de la memoria, y más particularmente, un defecto en la memoria a largo plazo. La memoria a largo plazo (LTM) generalmente comprende dos propiedades biológicas principales. Primero, la formación de la memoria a largo plazo requiere la síntesis de nuevas proteínas. En segundo lugar, implica la transcripción que responde al AMPc y está mediada por los factores de transcripción de la familia de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB). Los compuestos de la presente invención pueden actuar como agentes de aumento de CREB y, por lo tanto, son útiles para mejorar la formación de memoria en un animal, y más particularmente, la memoria dependiente de la transcripción. De hecho, los compuestos ejemplares de la presente invención activan CREB en ensayos basados en células.

25 **[0248]** En algunas realizaciones, la invención proporciona un agente aumentador que mejora la función de la ruta CREB en conjunción con el entrenamiento motor para usar en un método de tratamiento de un trastorno motor, y más particularmente, para usar en un método para mejorar un déficit motor asociado con un trastorno o afección del sistema nervioso central (SNC) en un animal. También se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica de la presente invención para usar en un método para proporcionar una mejora sostenida en un déficit motor asociado con un trastorno o afección del sistema nervioso central (SNC) en un animal que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al animal compuesto o composición de la presente invención; y detectar dicha mejora sostenida

30 **[0249]** En un aspecto, el método comprende: (a) proporcionar entrenamiento motor a un sujeto que necesita tratamiento de un déficit motor en condiciones suficientes para producir una mejora en el rendimiento por parte de dicho animal de una función motora el deterioro está asociado con dicho déficit cognitivo; (b) administrar un compuesto o composición de la presente invención al animal junto con dicho entrenamiento motor; repetir los pasos (a) y (b) una o más veces; y (d) reducir el número de sesiones de entrenamiento suficientes para producir la mejora en el rendimiento, en relación con la misma mejora en el rendimiento producida por el entrenamiento motor solo.

35 **[0250]** En otro aspecto, el método comprende: (a) proporcionar entrenamiento motor a un sujeto que necesita tratamiento de un déficit motor en condiciones suficientes para producir una mejora en el rendimiento de dicho animal de una función motora cuyo deterioro está asociado con dicho déficit cognitivo; (b) administrar un compuesto o composición de la presente invención al animal junto con dicho entrenamiento motor; repetir los pasos (a) y (b) una o más veces; y (d) producir una mejora duradera en el rendimiento de dicha función en relación con la mejora en el rendimiento de dicha función producida por el entrenamiento motor solo. En otras realizaciones, la invención proporciona un agente aumentador de la presente invención para usar en un método para mejorar un aspecto específico del rendimiento cognitivo en un animal que de otro modo estaría sano (particularmente en un ser humano u otro mamífero o vertebrado) que comprende (a) administrar al animal un agente aumentador de la presente invención; y (b) entrenar al animal en condiciones suficientes para producir una mejora en el desempeño de una tarea cognitiva particular por parte del animal. En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para la estimulación repetida de la actividad neuronal o un patrón de actividad neuronal, tal como el que subyace a un circuito o circuitos neuronales específicos.

60 **Agentes de aumento**

65 **[0251]** Los agentes de aumento, incluidos los compuestos y composiciones de la presente memoria, pueden mejorar la función de la ruta CREB. Al mejorar la función de la vía CREB junto con el entrenamiento, dicho entrenamiento aumentado puede disminuir el número de sesiones de entrenamiento requeridas para mejorar el rendimiento de una función cognitiva o motora, en relación con la mejora observada por el entrenamiento solo (por ejemplo, US 2007-0203154, US 2011-0160248, US 2010-0317648 y Pat. de EE.UU. 8,222,243).

5 [0252] El agente de aumento se puede administrar antes, durante o después de una o más de las sesiones de entrenamiento. En una realización particular, el agente aumentador se administra antes y durante cada sesión de entrenamiento. El tratamiento con un agente de aumento en relación con cada sesión de entrenamiento también se conoce como el "tratamiento de aumento".

Protocolos de entrenamiento

10 [0253] Los protocolos de entrenamiento se emplean generalmente en la rehabilitación de individuos que tienen alguna forma y grado de disfunción cognitiva o motora. Por ejemplo, los protocolos de entrenamiento se emplean comúnmente en la rehabilitación del accidente cerebrovascular y en la rehabilitación de la pérdida de memoria relacionada con la edad. Debido a que a menudo se requieren múltiples sesiones de entrenamiento antes de que se obtenga una mejora o mejora de un aspecto específico del rendimiento cognitivo (o motor) (habilidad o función) en los individuos, los protocolos de entrenamiento a menudo son muy costosos y requieren mucho tiempo. Los métodos de entrenamiento aumentados son más eficaces y, por lo tanto, más rentables.

20 [0254] Por ejemplo, la lesión cerebral humana a menudo da como resultado alteraciones motoras y cognitivas. Si bien los avances en la medicina de cuidados críticos y el manejo del paciente han llevado a mejoras en el resultado del paciente después de una lesión cerebral traumática (LCT), actualmente no existe un tratamiento conocido para prevenir la muerte y disfunción de las células neuronales que sigue a la LCT. Aunque múltiples tratamientos han demostrado ser neuroprotectores en modelos preclínicos de LCT, la mayoría no ha demostrado eficacia en humanos.

25 [0255] Una vez que un paciente se estabiliza después de una LCT, el estándar de atención dicta una rehabilitación motora o cognitiva extensa. Durante esta rehabilitación, el paciente a menudo recupera las habilidades perdidas, lo que finalmente resulta en un mejor resultado funcional. Sería beneficioso si se pudieran desarrollar tratamientos farmacéuticos para mejorar la rehabilitación motora o cognitiva después de una LCT, y así mejorar el resultado funcional.

30 [0256] Protocolos de entrenamiento cognitivo y motor y los principios subyacentes son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, Allen et al., Parkinsons Dis 2012, 1-15; Jaeggi et al, Proc Natl Acad Sci EE.UU. 2011, 108, 10081-10086; Chein et al., Psychon. Bull. Rev. 2010, 17, 193-199; Klingberg, Trends Cogn. Sci. 2010, 14, 317-324; Owen et al., Nature 2010, 465, 775-778; Tsao et al., J. Pain 2010, 11, 1120-1128; Lustig et al., Neuropsychol. Rev. 2009, 19, 504-522; Park y Reuter-Lorenz, Ann. Rev. Psych. 2009, 60, 173-196; Oujamaa et al., Ann. Phys. Rehabil. Med. 2009, 52, 269-293; Frazzitta et al., Movement Disorders 2009, 8, 1139-1143; Jaeggi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 2008, 35 105, 6829-6833; Volpe et al., Neurorehabil. Neural Repair 2008, 22, 305-310; Fischer et al., Top. Stroke Rehab. 2007, 14, 1-12; Jonsdottir et al., Neurorehabil. Neural Repair 2007, 21, 191-194; Stewart et al., J. Neurol. Sci. 2006, 244, 89-95; Krakauer, Curr. Opin. Neurol. 2006, 19, 84-90; Belleville et al., Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2006, 22, 486-499; Klingberg et al., J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2005, 44, 177-186; Dean et al., Arch. Phys. Med. Rehabil. 2000, 81, 409-417; Whittall et al., Stroke 2000, 31, 2390-2395; Hummelsheim and Eickhof, Scand. J. Rehabil. Med. 40 1999, 31, 250-256; Merzenich et al., Science 1996, 271, 77-81; Merzenich et al., Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1996, 61, 1-8; Rider and Abdulahad, Percept. Mot. Skills 1991, 73, 219-224; Wek and Husak, Percept. Mot. Skills, 1989, 68, 107-113;

45 [0257] Protocolos de entrenamiento cognitivo se dirigen a numerosas dimensiones cognitivas, incluyendo la memoria, la concentración y la atención, la percepción, el aprendizaje, la planificación, secuenciación, y el juicio. Los protocolos de entrenamiento motor pueden dirigirse a numerosos dominios motores, como la rehabilitación de la función del brazo o la pierna después de un derrame cerebral o una lesión en la cabeza. Se pueden proporcionar uno o más protocolos (o módulos) que sustentan un programa de capacitación a un sujeto.

50 [0258] En algunas realizaciones, los protocolos pueden usarse para tratar, o rehabilitar, deficiencias cognitivas o motoras en sujetos afectados. Dichos protocolos pueden ser restaurativos o correctivos, destinados a restablecer habilidades y funciones anteriores, o pueden centrarse en retrasar o retrasar el deterioro cognitivo o motor debido a una enfermedad neurológica. Otros protocolos pueden ser compensatorios, proporcionando un medio para adaptarse a un déficit cognitivo o motor al mejorar la función de los dominios cerebrales relacionados y no involucrados. En otras realizaciones, los protocolos se pueden usar para mejorar habilidades particulares o funciones cognitivas o motoras en individuos sanos. Por ejemplo, un programa de entrenamiento cognitivo podría incluir módulos enfocados en retrasar o prevenir el deterioro cognitivo que normalmente acompaña al envejecimiento; aquí el programa está diseñado para mantener o mejorar la salud cognitiva.

60 [0259] En general, un protocolo de entrenamiento (o módulo) comprende un conjunto de ejercicios distintos que pueden ser específicos del proceso o basados en habilidades: el entrenamiento específico del proceso se enfoca en mejorar un dominio particular tal como atención, memoria, lenguaje, función ejecutiva o función motora. Aquí el objetivo del entrenamiento es obtener una mejora general que se transfiera de las actividades entrenadas a las actividades no entrenadas asociadas con la misma función o dominio cognitivo o motor. Por ejemplo, un protocolo de entrenamiento cognitivo auditivo puede usarse para tratar a un estudiante con atención auditiva deteriorada. Al final de la capacitación, 65 el estudiante debe mostrar una mejora generalizada en la atención auditiva, manifestada por una mayor capacidad

para atender y concentrarse en la información verbal presentada en clase y, por lo tanto, para recordar escribir y completar las tareas. del mismo modo, un protocolo de entrenamiento cognitivo puede estar dirigido a una función ejecutiva deteriorada en un sujeto autista, evitando que el sujeto lleve a cabo instrucciones para completar una actividad, como preparar una comida, limpiar la habitación o prepararse para la escuela por la mañana. El entrenamiento cognitivo le permite al sujeto enfocar su atención y concentración y, como resultado, completar la secuencia de tareas requeridas para tales actividades.

[0260] El entrenamiento basado en habilidades está dirigido a mejorar el rendimiento de una actividad o habilidad particular. Aquí el objetivo del entrenamiento es obtener una mejora general en la habilidad o habilidad. Por ejemplo, un protocolo de entrenamiento puede enfocarse en aprender un nuevo idioma, tocar un instrumento musical, mejorar la memoria o aprender una habilidad motora fina. Los diferentes ejercicios dentro de dicho protocolo se centrarán en los componentes centrales que subyacen a la habilidad. Los módulos para aumentar la memoria, por ejemplo, pueden incluir tareas dirigidas al reconocimiento y uso de los hechos, y la adquisición y comprensión de reglas de conocimiento explícito.

[0261] Algunos programas de rehabilitación pueden basarse en una estrategia única (como el entrenamiento cognitivo asistido por computadora) dirigida a una función cognitiva aislada o múltiples funciones al mismo tiempo. Por ejemplo, el método de prueba CogState comprende una gama personalizable de tareas cognitivas computarizadas capaces de medir la línea de base y el cambio en los dominios cognitivos que subyacen a la atención, la memoria, la función ejecutiva, así como el lenguaje y la cognición socioemocional (*p. ej.*, Yoshida et al., PLoS ON, 2011, 6, e20469; Frederickson et al., Neuroepidemiology 2010, 34, 65-75). Otros programas de rehabilitación pueden usar un enfoque integrado o interdisciplinario. Los programas de entrenamiento cognitivo y motor pueden incluir juegos de computadora, dispositivos de juegos portátiles, ejercicios interactivos y pueden emplear retroalimentación y modelos adaptativos.

Neurorrehabilitación y neurorecuperación

[0262] En otras realizaciones, la invención se refiere además a composiciones de la presente invención para uso en neurorecuperación y neurorrehabilitación - procesos neurobiológicos endógenos que son centrales para la recuperación de las deficiencias cognitivas y motoras del sistema nervioso (por ejemplo, Harkema et al. al., Arch. Phys. Med. Rehabil. 2012, 93, 1588-1597; Muresanu et al., J. Cell. Mol. Med. 2012, 16, 2861-2871).

[0263] La neurorehabilitación o neurorecuperación generalmente se refiere a un proceso de recolección que se enfoca en ayudar a la recuperación de una persona de un trastorno neurológico, o ayudar a ese individuo a vivir una vida más normal, activa e independiente. Por ejemplo, la calidad de vida de una persona puede verse muy afectada por una lesión cerebral o de la médula espinal, o una afección médica que afecta la movilidad, las funciones cognitivas u otros procesos físicos o psicológicos que se han visto afectados por cambios en el sistema nervioso. El objetivo de la neurorehabilitación es combatir esos cambios y mejorar la calidad de vida mediante diversas terapias.

[0264] Las condiciones dentro del alcance de la invención que se tratan mediante neurorehabilitación y recuperación neurológica incluyen: accidente cerebrovascular; lesión cerebral traumática (TB); Demencia; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Huntington; Parálisis cerebral; Síndrome post-polio; Síndrome de Guillain-Barré y esclerosis múltiple; y otros síndromes del desarrollo, afecciones genéticas y enfermedades progresivas del SNC que afectan la función cognitiva, como trastornos del espectro autista, trastornos del espectro alcohólico fetal (FASD), síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Down y otras formas de retraso mental.

[0265] Al centrarse en todos los aspectos del bienestar de una persona, la neurorehabilitación o la neurorecuperación ofrece una serie de terapias, desde psicológica hasta ocupacional, enseñando o reentrenando a los pacientes sobre habilidades de movilidad, procesos de comunicación y otros aspectos de la rutina diaria de esa persona. Neurorehabilitation o neurorecuperación también proporciona enfoques en nutrición, psicología y partes creativas de la recuperación de una persona.

[0266] En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para aumentar la neurorehabilitación o la neurorecuperación de un deterioro cognitivo, que comprende (a) proporcionar entrenamiento cognitivo a un sujeto que necesita tratamiento de un déficit cognitivo en condiciones suficientes para producir una mejora en el rendimiento por dicho animal de una función cognitiva cuyo deterioro está asociado con dicho déficit cognitivo; (b) administrar un compuesto o composición de la presente invención al animal junto con dicho entrenamiento cognitivo; repetir los pasos (a) y (b) una o más veces; y (d) producir una mejora duradera en el rendimiento de dicha función en relación con la mejora en el rendimiento de dicha función producida solo por el entrenamiento cognitivo.

[0267] En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método para aumentar la neurorehabilitación o la neurorecuperación de un deterioro motor, con fijación de precios: (a) proporcionar capacitación motora a un sujeto que necesita tratamiento de un déficit motor en condiciones suficientes para producir una mejora en el rendimiento de dicho animal de una función motora cuyo deterioro está asociado con dicho déficit cognitivo; (b) administrar un compuesto o composición

de la presente invención al animal junto con dicho entrenamiento motor; repetir los pasos (a) y (b) una o más veces; y (d) reducir el número de sesiones de entrenamiento suficientes para producir la mejora en el rendimiento, en relación con la misma mejora en el rendimiento producida por el entrenamiento motor solo.

5 Protocolos de entrenamiento de animales no humanos

[0268] Además de las aplicaciones para humanos, los compuestos y composiciones de la presente invención tienen usos adicionales para animales no humanos, principalmente para mejorar (aumentar) la eficiencia de los protocolos de entrenamiento dirigidos a numerosas funciones cognitivas y motoras.

[0269] Las condiciones, bajo las cuales se beneficiarían los animales no humanos, incluyen procedimientos de entrenamiento mejorados (aumentados) para propósitos específicos (por ejemplo, perros de caza, perros guía, perros policía, etc., o animales utilizados en la industria del cine).

[0270] Los protocolos de entrenamiento mejorados también pueden beneficiar a los animales que han estado expuestos a condiciones estresantes o traumáticas y que necesitan entrenamiento para tratar las deficiencias cognitivas resultantes. Tal necesidad puede surgir, por ejemplo, después de que dicho animal ha sido capturado o transportado, sujeto a nuevas condiciones de alojamiento (como en un cambio de domicilio o propietario), o ha desarrollado trastornos análogos y está angustiado o agresivo, o muestra un comportamiento estereotípico, comportamiento obsesivo compulsivo o ansiedad. Los animales que están sujetos a estrés también incluirían animales utilizados en carreras (por ejemplo, perros, caballos, camellos) u otros deportes, animales de actuación (como animales de circo y aquellos que aparecen en el escenario, la televisión o las películas) y caballos que realizan doma clásica y otras rutinas altamente disciplinadas.

[0271] Los compuestos de la presente invención también pueden mejorar la eficacia de los protocolos de rehabilitación después de la lesión física a un animal no humano, tal como la amputación de extremidades. Por ejemplo, administrar un agente aumentador de la presente invención junto con un protocolo de entrenamiento puede aumentar la eficiencia de un programa de rehabilitación al disminuir el número de sesiones de entrenamiento necesarias para lograr una mejora en la función motora.

[0272] En realizaciones particulares, los compuestos y composiciones de la presente invención se usan en métodos de entrenamiento de animales de servicio. Al combinar los agentes aumentadores de la presente invención con los protocolos de entrenamiento, se mejorará la eficiencia del entrenamiento de animales no humanos para el servicio en los sectores público y privado. Los animales de servicio son típicamente perros. Sin embargo, otros animales no humanos también pueden ser entrenados para realizar servicios, como ayudar a personas ciegas o discapacitadas. Por ejemplo, los caballos en miniatura se pueden entrenar para guiar a los ciegos, para tirar de sillas de ruedas o para brindar apoyo a los pacientes con Parkinson. Como otro ejemplo, los monos capuchinos pueden ser entrenados para ayudar a los discapacitados a realizar tareas manuales, como agarrar elementos, operar perillas e interruptores, pasar las páginas de un libro.

[0273] En realizaciones específicas, el entrenamiento aumentado con compuestos y composiciones de la presente invención puede usarse para reducir el número de sesiones de entrenamiento necesarias para enseñar a un animal habilidades que son útiles en el servicio público, como en la aplicación de la ley. En los perros, por ejemplo, tales habilidades incluyen, entre otras, las siguientes: (i) mantenimiento del orden público, por ejemplo, perseguir, retener o detener a sospechosos; (ii) búsqueda y rescate, por ejemplo, localización de sospechosos, personas desaparecidas u objetos; y (iii) detección de contrabando, por ejemplo, detección de sustancias ilícitas como drogas, narcóticos, explosivos, armas e incluso restos humanos. Tales métodos, por lo tanto, pueden aplicarse a perros policía, perros detectores de bombas, perros narcotraficantes, perros de búsqueda y rescate, etc.

[0274] En otras realizaciones, el entrenamiento aumentado (con compuestos y composiciones de la presente invención) puede usarse para reducir el Número de sesiones de entrenamiento requeridas para enseñar a los animales habilidades que son útiles en el sector privado, como la seguridad y la atención médica. En los perros, por ejemplo, tales habilidades pueden incluir, entre otras, las siguientes: (i) seguridad privada, por ejemplo, proteger la propiedad o proteger a un individuo; (ii) asistencia para discapacitados, por ejemplo, proporcionar ojos para personas con discapacidad visual, oídos para personas con discapacidad auditiva, brazos y piernas para personas con discapacidad física; (iii) cuidado de la salud, por ejemplo, detección de cáncer o alteración de un cuidador a ataques en un sujeto; (iv) asistencia psiquiátrica, por ejemplo, calmar a una persona fóbica en condiciones desencadenantes de estrés o alertar a una persona autista de distraer movimientos repetitivos, como aletear las manos; y (v) control de plagas, por ejemplo, identificar la fuente de infestaciones por chinches o termitas.

[0275] En algunas realizaciones, el protocolo de entrenamiento puede dirigirse a una sola habilidad o tarea, tal como la detección de un solo fármaco. En otras realizaciones, el protocolo de entrenamiento puede dirigirse a un conjunto complejo de habilidades, tales como las de búsqueda y rescate subyacentes. Para un conjunto complejo de habilidades, la capacitación comprenderá más de una tarea.

[0276] En otro aspecto, cuando el entrenamiento se lleva a cabo con un alcance de tareas lo suficientemente amplio,

se espera un efecto de "rehabilitación" generalizado, que da como resultado una función mejorada generalizada de uno o más dominios cognitivos. Esto da como resultado un rendimiento mejorado del animal de tareas relacionadas (que involucran los mismos dominios cognitivos) que no son específicamente parte del protocolo de entrenamiento.

5 **[0277]** Por consiguiente, también se describe un método para reducir el tiempo necesario para enseñar a un animal una o más habilidades, en donde dicha reducción comprende: a) administrar un agente aumentador de la presente invención al animal; b) proporcionar un protocolo de entrenamiento a dicho perro en condiciones para mejorar el rendimiento de una o más tareas, en donde dicho protocolo de entrenamiento comprende múltiples sesiones de entrenamiento; y c) disminuir el número de sesiones de entrenamiento requeridas para mejorar el rendimiento de
10 dichas una o más tareas en relación con el número de dichas sesiones de entrenamiento requeridas para producir dicha mejora en el rendimiento solo por el protocolo de entrenamiento.

[0278] El protocolo de entrenamiento se puede proporcionar al animal en condiciones de mejorar el rendimiento de una única tarea; un conjunto complejo de tareas; o una amplia gama de tareas, lo que resulta en una función mejorada
15 generalizada de uno o más dominios cognitivos. Las tareas pueden relacionarse con una habilidad involucrada en el servicio público, como mantenimiento del orden público, búsqueda y rescate y detección de contrabando. Las tareas también pueden relacionarse con una habilidad involucrada en el servicio privado, como seguridad privada, asistencia para discapacitados, atención médica, asistencia psiquiátrica y control de plagas.

20 **Trastornos periféricos**

[0279] Las enzimas PDE4 se encuentran en varios tejidos periféricos. Por ejemplo, una o varias isoformas de PDE4D se expresan en la mayoría de los tejidos analizados, incluyendo corteza, hipocampo, cerebelo, corazón, hígado, riñón, pulmón y testículos (Richter et al., Biochem. J., 2005, 388, 803-811). Se cree que la localización y regulación de las
25 isoformas PDE4D permite una regulación estricta y local de los niveles de AMPc, posiblemente limitando la propagación de la señal en compartimentos subcelulares específicos.

[0280] Por lo tanto, también se describe un método para tratar un trastorno periférico asociado con PDE4, administrando a un animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica
30 descrita en el presente documento.

[0281] El trastorno periférico puede incluir, pero no se limita a, trastornos asociados a PDE4 tales como enfermedad inflamatoria intestinal (Banner y Trevethick, 2004, Trends Pharmacol. Sci. 25, 430-436); artritis reumatoide (Kobayashi et al., 2007, Mediators Inflamm. 2007, 58901); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, rinitis alérgica, hipertensión arterial pulmonar (DeFranceschi et al., 2008, FASEB J., 22, 1849-1860); enfermedades renales (Conti et al., 2003, J. Biol. Chem., 278, 5493); enfermedades alérgicas de la piel y psoriasis (Baumer et al., 2007, Inflamm. Allergy Drug Targets, 6, 17-26).
35

40 **EJEMPLOS**

[0282] La presente descripción se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Se entiende que estos ejemplos son solo ejemplares, y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención en este documento, y como se define en las reivindicaciones adjuntas.
45

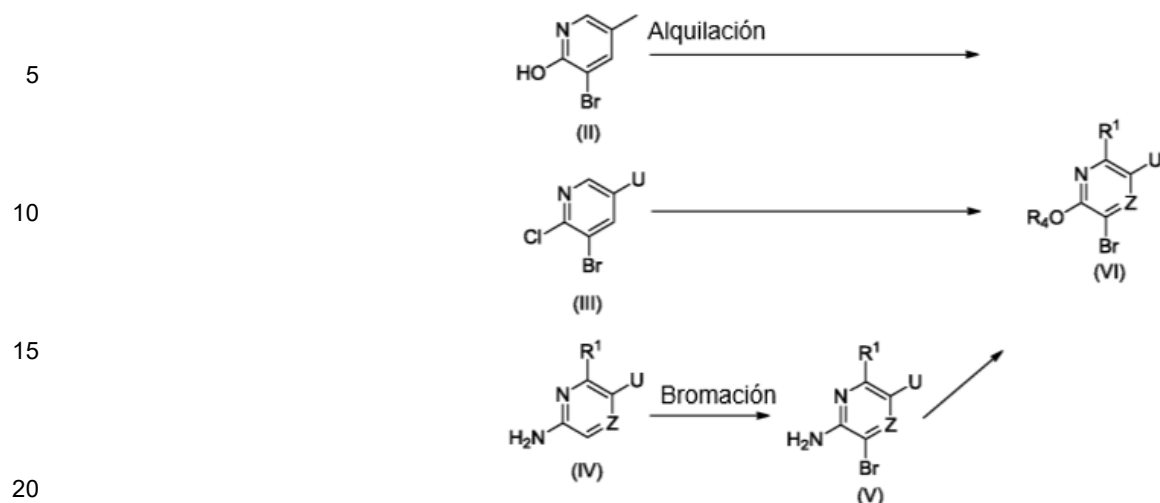
Ejemplos de preparación

[0283] Los compuestos útiles en los métodos de la invención se describirá ahora por referencia a los esquemas ilustrativos ejemplares sintéticos para su preparación general más abajo y los ejemplos específicos a seguir.
50

Esquemas sintéticos

[0284] Un experto en la materia reconocerá que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de modo que los sustituyentes deseados en última instancia se llevarán a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el deseado producto. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definieron anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Las reacciones pueden realizarse entre -78°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden realizarse en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.
55
60
65

ESQUEMA A



25 **[0285]** De acuerdo con el Esquema A, 3-bromo-5-metilpiridina-2-ol (II) comercialmente disponible o sintéticamente accesible es difluorometilado con 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo) acético o el éster sílico del 2-fluorosulfonildifluoroacetato, preferiblemente ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo) acético, en un disolvente aprótico, como ACN, una base, como Na_2CO_3 , NaH y similares, preferiblemente Na_2CO_3 , a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente temperatura ambiente, para proporcionar un compuesto de Fórmula (VI) donde Z es CH y R^4 es CHF_2 (Chen et al., J. Fluorine Chem., 1989, 44, 433-440).

30 **[0286]** De acuerdo con el Esquema A, un compuesto de Fórmula (VI), donde Z es CH, U es $-\text{CH}_3$, R^4 es $-\text{C}_{1-3}$ alquilo o $-\text{C}_{1-3}$ haloalquilo, se preparan a partir de un disponible comercialmente o un compuesto sintéticamente accesible de la Fórmula (III), donde U es $-\text{CH}_3$. La reacción de 3-bromo-2-cloro-5-metilpiridina, con un alcóxido, tal como etóxido de sodio, metóxido de sodio y similares, en un disolvente adecuado, tal como el alcohol utilizado para generar el alcóxido, a una temperatura que varía desde la habitación temperatura hasta la temperatura de reflujo del disolvente, durante un período de 4 a 48 h proporciona un compuesto de éter de bromopiridilo de Fórmula (VI). Alternativamente, un compuesto de Fórmula (VI), donde R^4 es $-\text{C}_{1-3}$ alquilo o C_{1-3} haloalquilo, puede prepararse por reacción de 3-bromo-2-cloro-5-metilpiridina con un alcohol adecuadamente sustituido primario o secundario, en presencia de una base tal como NaH, en un disolvente, tal como DMA, 1,4-dioxano, THF y similares, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

40 **[0287]** De acuerdo con el Esquema A, un compuesto de Fórmula (VI), donde Z es CH, U es $-\text{CH}_2\text{OH}$, R^4 es $-\text{C}_{1-3}$ alquilo o $-\text{C}_{1-3}$ haloalquilo, se prepara en dos pasos partir de un compuesto disponible en el mercado o sintéticamente accesible de Fórmula (III), donde U es $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ alquilo. Por ejemplo, el ácido 5-bromo-6-cloronicotínico se hace reaccionar con un alcohol adecuadamente sustituido, en presencia de una base como NaH, Cs_2CO_3 y similares, con nuestro sin solvente, como DMA, 1,4-dioxano, THF y similares, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, empleando calentamiento convencional o por microondas, durante un periodo de 30 minutos a 8 h, para proporcionar un compuesto de Fórmula (VI), donde R^4 es $-\text{C}_{1-3}$ alquilo o $-\text{C}_{1-3}$ haloalquilo. En un método alternativo, un compuesto de Fórmula (VI), donde U es $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ alquilo, y R^4 es $-\text{C}_{1-3}$ alquilo o $-\text{C}_{1-3}$ haloalquilo, se prepara a partir de un compuesto de Fórmula (III), donde U es $-\text{CO}_2\text{H}$, en donde el ácido se activa, con un agente de activación adecuado, seguido por reacción con un alcohol adecuado. Por ejemplo, el ácido 5-bromo-6-cloronicotínico se hace reaccionar con un agente de cloración tal como cloruro de oxalilo, en un disolvente tal como DMF, para proporcionar el cloruro de ácido. La posterior reacción con un alcóxido, en un disolvente adecuado, tal como el alcohol utilizado para generar el alcóxido, proporciona un compuesto de Fórmula (VI), donde U es $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ alquilo, y R^4 es $-\text{C}_{1-3}$ alquilo o $-\text{C}_{1-3}$ haloalquilo. En una reacción posterior, un compuesto de Fórmula (VI), donde U es $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ alquilo, y R^4 es $-\text{C}_{1-3}$ alquilo o $-\text{C}_{1-3}$ haloalquilo, se reduce con un agente reductor tal como NaBH_4 , LiBH_4 , o una mezcla de los mismos, en un solvente como THF y similares, a temperaturas que varían de 0 C a T_a , para proporcionar un compuesto de Fórmula (VI), donde U es $-\text{CH}_2\text{OH}$.

60 **[0288]** De acuerdo con el Esquema A, un compuesto de Fórmula (VI), donde Z es CH, U es $-\text{CH}_2\text{Cl}$, y R^4 es $-\text{C}_{1-3}$ alquilo o $-\text{C}_{1-3}$ haloalquilo es preparado a partir de un compuesto de Fórmula (VI), donde Z es CH, U es $-\text{CH}_2\text{OH}$, y R^4 es $-\text{C}_{1-3}$ alquilo o $-\text{C}_{1-3}$ haloalquilo. Por ejemplo (5-bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metanol se hace reaccionar con un agente halogenante como el cloruro de tionilo, en un disolvente como DCM, y similares, a temperaturas que varían de 0°C a T_a , para proporcionar 3-bromo-5-(clorometilo)-2-etoxipiridina.

65 **[0289]** Un compuesto de Fórmula (VI), donde Z es CH, U es $-\text{CH}(\text{=O})$, y R^4 es $-\text{C}_{1-3}$ alquilo o $-\text{C}_{1-3}$ haloalquilo, por ejemplo 5-bromo-6-metoxinicotinaldehído, se prepara a partir de 6-metoxinicotinaldehído, empleando una reacción de

bromación conditions conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, el 6-metoxinicotinaldehído se hace reaccionar con Br₂, NaOAc, en un disolvente como HOAc, a temperaturas que varían de Ta a 90°C, para proporcionar 5-bromo-6-metoxinicotinaldehído.

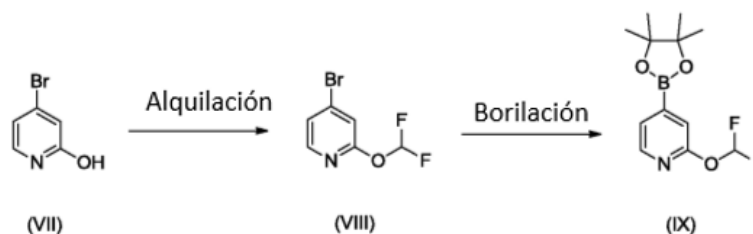
5 **[0290]** Según el esquema A, la 5-metilpirazina-2-amina (IV) disponible comercialmente o sintéticamente accesible, donde R¹ es H, U es CH₃ y Z es N, se broma en condiciones conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, por
 10 reacción con un agente de halogenación adecuado, tal como NBS, Br₂, y similares, en un disolvente apropiado tal como DCM, 1,4-dioxano, THF, CHCl₃, preferentemente DCM, a temperaturas que van desde 0°C a temperatura ambiente, durante un período de 8 a 16 h para proporcionar 3-bromo-5-metilpirazina-2-amina. La reacción posterior
 de 3-bromo-5-metilpirazina-2-amina (V) con un agente oxidante, como, entre otros, nitrito de terc-butilo, en presencia
 de una fuente de ácido anhidro, por ejemplo, HCl en 1,4-dioxano, en un disolvente alcohólico como MeOH, EtOH y
 similares, a temperaturas que oscilan entre 0°C y 60°C, durante un período de 8 a 16 h proporciona compuestos de
 Fórmula (VI), donde Z es N, U es -CH₃, y R⁴ es -C₁₋₃ alquilo.

15 **[0291]** De acuerdo con el Esquema A, disponible en el mercado o sintéticamente accesible 6-amino-2-metilnicotinonitrilo (IV), donde R¹ es -CH₃, U es -CN, y Z es CH se prepara en dos etapas (la bromación y la diazotación/adición de alcohol) por los métodos descritos previamente para proporcionar compuestos de Fórmula (VI) donde R¹ es -CH₃, U es -CN y Z es CH.

20

ESQUEMA B

25



30

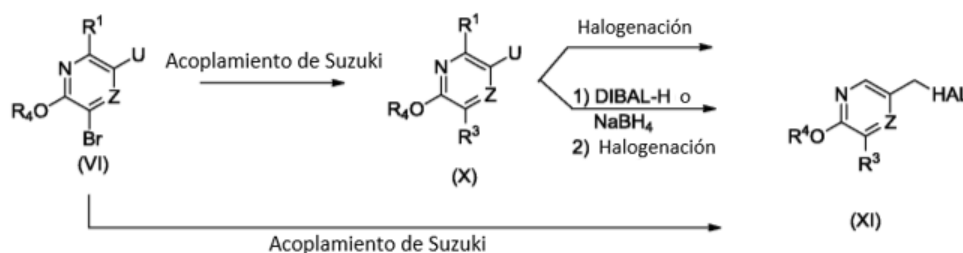
[0292] De acuerdo con el Esquema B, 2-(difluorometoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)piridina (IX) se obtiene en 2 pasos a partir comercialmente 4-bromo-2-hidroxipiridina (VII) disponible. Alquilación de 4-bromo-2-hidroxipiridina (VII), con 2-cloro-2,2-difluoroacetato en un solvente como ACN, THF, 1,4-dioxano, o una mezcla de los mismos, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, durante un período de 6-12 h (también descrito en WO2010/056195, 20 de mayo de 2010) proporciona 4-bromo-2-(difluorometoxi)piridina (VIII). Se prepara un éster de boronato usando métodos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, 2-difluorometoxi-4-(4,4,5,5-tetrametilo-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-piridina (IX) se prepara a partir de 4-bromo-2-(difluorometoxi)piridina (VIII) por reacción con KOAc, K₃PO₄ y similares, un catalizador tal como Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄, y similares, bis(pinacolato) diboron, y similares, en un disolvente tal como 1,4-dioxano, 1-2-dimetoxietano, DMF, DMSO y similares, a temperaturas que oscilan entre 60 y 150°C, por un período de 6-24 h.

35

40

ESQUEMA C

45



50

55 **[0293]** Como se muestra en el Esquema C, un compuesto de Fórmula (VI), donde U es -CH₃, -CN, -CH₂OH, -CH(=O), o -NH₂, Z es CH o N; R¹ es H o -CH₃, y R⁴ es -C₁₋₃ alquilo o -C₁₋₃ haloalquilo; en condiciones de reacción de Suzuki conocidas por un experto en la técnica, se hace reaccionar con ácidos o ésteres borónicos aromáticos o heteroaromáticos accesibles comercialmente o sintéticamente accesibles, o ésteres borónicos heteroaromáticos accesibles sintéticamente, tales como el compuesto (IX), en un disolvente tal como ACN, tolueno, EtOH, H₂O, o una
 60 mezcla de los mismos, en presencia de una base tal como, NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, y similares, y un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)₂, Pd(PPh₃)₄ y similares, empleando calentamiento convencional o por microondas, a temperaturas que varían de 80 a 120°C, para proporcionar un compuesto de Fórmula (X). Un compuesto de Fórmula (X) donde R³ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con -OH, en condiciones de alquilación estándar conocidas por un experto en la técnica, se trata con grupos alquilo disponibles comercialmente o sintéticamente accesibles con grupos lábiles apropiados, tales como haluros, por ejemplo -Cl, -Br o -I, o sulfonatos, como metanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y similares, en presencia de una base, tales como, pero sin limitarse a, NaH,
 65

K₂CO₃, Cs₂CO₃ y similares, en un disolvente tal como DMF, DMSO, 1,4-dioxano y similares, a temperaturas que oscilan entre 60°C a la temperatura de reflujo del disolvente durante un período de 8 a 24 h, para proporcionar un compuesto arilo o heteroarilo O-alquilo de Fórmula (X).

5 **[0294]** La halogenación de un compuesto de Fórmula (X), donde U es -CH₃ o -CH₂OH, Z es CH o N; R¹ es H o -CH₃, R³ es arilo o heteroarilo, y R⁴ es -C₁₋₃ alquilo o -C₁₋₃ haloalquilo, en condiciones de halogenación por radicales libres. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (X), donde U es -CH₃, se hace reaccionar con NBS, un iniciador de radicales tal como AIBN o peróxido de benzoilo, en un disolvente tal como CCl₄, a temperaturas que van desde 60°C a la temperatura de reflujo del disolvente, durante un período de 4 a 24 h, proporciona un compuesto de Fórmula (XI), donde HAL es -Br. En un método alternativo, un compuesto de Fórmula (X), donde U es -CH₂OH, se hace reaccionar con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo, empleando los métodos descritos anteriormente, para proporcionar un compuesto de Fórmula (X), donde HAL es -Cl.

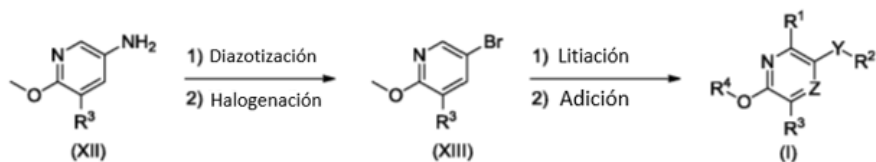
15 **[0295]** Un compuesto de nitrilo de Fórmula (X), donde U es -CN, Z es CH; R¹ es -CH₃, R³ es arilo o heteroarilo, y R⁴ es -CH₃, se reduce al aldehído correspondiente con un agente reductor como DIBAL y similares, en un disolvente como DCM, THF, tolueno y similares, a baja temperatura, preferiblemente -78°C, durante un período de 1 a 3 h. La posterior reducción del resto aldehído al alcohol correspondiente, se logra con un agente reductor, tal como borohidruro de sodio o litio, y similares, en un solvente tal como MeOH, THF y similares, a temperaturas que varían de 0°C a temperatura ambiente. La activación del alcohol utilizando cloruro de metanosulfonilo, en un disolvente adecuado, como DCM, en presencia de una base de alquilamina, como la base de Hünig, TEA y similares, proporciona un compuesto de Fórmula (XI), donde U es -CN, Z es CH; R¹ es -CH₃, R⁴ es -CH₃ y HAL es -Cl.

20 **[0296]** De acuerdo con el Esquema C, 5-bromo-6-metoxipiridina-3-amina, donde U es -NH₂, Z es CH; R¹ es H, R⁴ es -CH₃, se hace reaccionar en condiciones de reacción de Suzuki estándar como se describió previamente, para proporcionar compuestos de Fórmula (X), donde U es -NH₂, Z es CH; R¹ es H, R³ es arilo o heteroarilo, y R⁴ es -CH₃. Alternativamente, un compuesto de Fórmula (X), puede prepararse a partir de piridina aminas sustituidas adecuadamente disponibles comercialmente o sintéticamente accesibles, tales como 5-bromo-6-etoxipiridina-3-amina, como se describe en los procedimientos descritos anteriormente, donde U es -NH₂, Z es CH; R¹ es H, R³ es arilo o heteroarilo, y R⁴ es -C₁₋₃ alquilo.

30

ESQUEMA D

35



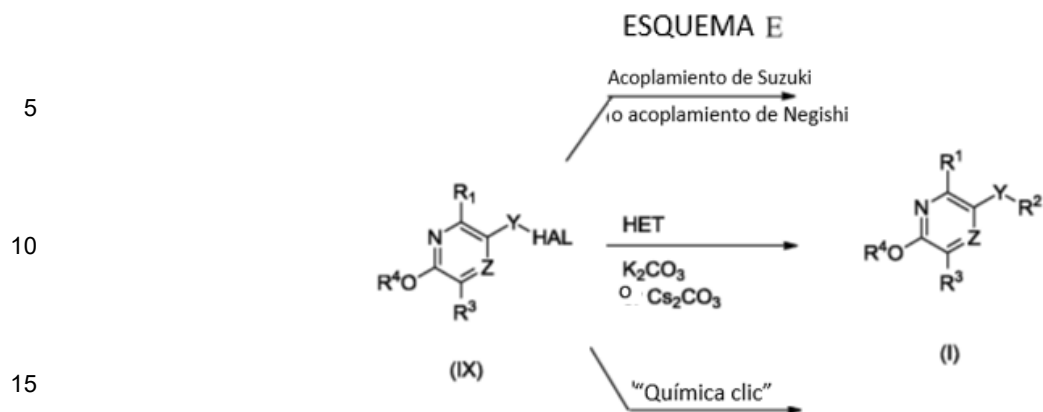
40 **[0297]** De acuerdo con el Esquema D, un compuesto de Fórmula (XII), en condiciones de Sandmeyer conocidas por un experto en la técnica, se hace reaccionar con un agente oxidante, tal como, pero no limitado a, nitrito de *terc-butilo*, *en* presencia de un agente halogenante, por ejemplo bromuro de cobre (II), en un disolvente apropiado, como ACN y similares, a una temperatura adecuada, preferiblemente 60°C, proporciona un compuesto de Fórmula (XIII). La litación de un compuesto de Fórmula (XIII) con un metalobase adecuada, tal como *n*-BuLi o similar, en un disolvente no prótico, tal como THF, Et₂O o similar, a una temperatura baja, preferiblemente -78°C, durante un período de 30-60 minutos, antes de la adición de un compuesto de arilo o heteroarilcarbonilo apropiado, seguido de agitación adicional a temperaturas que varían de -78°C a temperatura ambiente, proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde Y es CHOH, Z es CH, R² y R³ son anillos monocíclicos aromáticos o heteroaromáticos, y R⁴ es -CH₃.

50 **[0298]** Un compuesto de flúor de Fórmula (I), donde Y es -C(R^a)₂-, y R^a es -H o -F; se prepara mediante la reacción de un alcohol de Fórmula (I), donde Y es CH(OH), empleando condiciones de fluoración tales como, pero no limitadas, reacción con DeoxoFluor®, XtalFluor® y similares, en un solvente como DCM y similares, a temperatura ambiente, durante un período de 1 a 24 h.

55 **[0299]** Un compuesto de Fórmula (I), donde Y es -C(R^a)₂-, y R^a es -H se prepara tratando un alcohol de Fórmula (I), donde Y es CH(OH), con un agente reductor, tal como, entre otros, trietilsilano en presencia de una fuente de ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido trifílico y similares, en un disolvente tal como DCM y similares, a temperatura ambiente, durante un período de hasta 24 h.

60 **[0300]** Un compuesto de amina de Fórmula (I), donde Y es -CHNH₂-, -CHNH(CH₃)-, o -CHN(CH₃)₂-, se prepara en dos etapas mediante la reacción de un alcohol de Fórmula (I), donde Y es -CH(OH), con un agente de cloración, como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares, con o sin una cantidad catalítica de DMF, en un solvente como DCM, y similares, a temperaturas que varían de 0°C a temperatura ambiente para proporcionar el cloro intermedio que luego se hace reaccionar con la amina apropiada, tal como, pero no limitado a, amoníaco, metilamina y similares, con o sin una cantidad catalítica de yoduro de sodio, en solvente como ACN, a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 80°C.

65



[0301] Como se describe en el Esquema E, se puede obtener un compuesto de Fórmula (I) a partir de un compuesto de Fórmula (IX) a través de una reacción tal como, pero no limitada a, reacciones de acoplamiento de Suzuki o Negishi, y reacciones de sustitución con heteroarilos de nitrógeno. Se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (IX), empleando condiciones de acoplamiento estándar de Suzuki, conocidas por los expertos en la técnica y descritas anteriormente en este documento, con ácidos borónicos aromáticos o heteroaromáticos, ésteres borónicos, trifluoroboratos o ésteres borónicos heteroaromáticos accesibles sintéticamente, tales como compuesto (IV), para dar un compuesto de Fórmula (I). En un método alternativo, un compuesto de Fórmula (IX), donde HAL es -Cl, se hace reaccionar con dipinacol diboron, una base adecuada como K_2CO_3 , un catalizador de paladio como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y similares., en un disolvente tal como dioxano, para proporcionar el éster de boronato correspondiente. La reacción posterior del éster de boronato con un compuesto heteroarilo sustituido con halo adecuado que emplea las condiciones de reacción de Suzuki descritas previamente, proporciona un compuesto de Fórmula (I).

[0302] Un compuesto de Fórmula (IX) se hace reaccionar, empleando condiciones de acoplamiento de Negishi estándar, conocidos por los expertos en la técnica. Un ejemplo de las condiciones de reacción de Negishi son: el acoplamiento de halógeno comercialmente disponible que contiene productos intermedios aromáticos o heteroaromáticos, con un zincado preformado obtenido de la reacción de compuestos de Fórmula (IX) con zinc, pretratados con activadores como cloruro de trimetilsililo y 1,2-dibromoetano, en un solvente apropiado, tal como THF, 1,4-dioxano y similares, a una temperatura que varía de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, preferiblemente temperatura de reflujo, durante un período de 12 a 24 h. Combinando el intermedio de zincate con compuestos aromáticos o heteroaromáticos que contienen halógeno disponibles comercialmente en presencia de un catalizador de paladio, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y similares, en un disolvente adecuado, tal como THF, 1,4-dioxano y el similares, a temperaturas que varían de 50°C a la temperatura de reflujo del disolvente, durante un período de 12 a 48 h, da un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es un anillo de seis heteroarilo miembros que contiene uno a dos miembros de nitrógeno.

[0303] Un compuesto de Fórmula (IX) cuando se combina con el heterociclo apropiado (HET) con un protón ácido, tal como, pero sin limitación, 1H-1,2,4-triazol o imidazol, en un disolvente aprótico, por ejemplo DMF, acetona, ACN y similares, con una base adecuada, como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 y similares, a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 60°C , durante un período de 2 a 24 h, proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es un anillo heteroarilo de cinco miembros que contiene dos a tres miembros de nitrógeno.

[0304] Un compuesto de Fórmula (I), donde Y es $-\text{CH}_2-$, y R^2 es que se obtiene un opcionalmente sustituido 1,2,3-triazol usando "Química Clic" (por ejemplo, la cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre) en condiciones conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, tratando un compuesto de Fórmula (IX) con azida de sodio en un disolvente adecuado, tal como DMF, acetona, DMSO y similares, y una base tal como K_2CO_3 , y similares, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta 100°C , proporciona el intermedio azido que luego se combina con un alquino comercialmente disponible o sintéticamente accesible, tal como, pero sin limitarse a etiniltrimetilsilano, y similares, en un disolvente tal como DMSO, 1,4-dioxano, THF, ACN, *t*-butanol y agua o una mezcla de los mismos, en presencia de un catalizador, por ejemplo yoduro de cobre (II), bromuro de cobre (II), sulfato de cobre (I), y similares, y bases, tales como DIPEA, y similares, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta 100°C , durante un período de 2 a 12 h, proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 es un opcionalmente sustituido 1,2,3-triazol.

[0305] Un compuesto de Fórmula (I), donde R^2 está sustituido con una amida ($-\text{CONH}_2$), se prepara a partir de los correspondientes nitrilos ($-\text{CN}$) o ésteres ($-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ alquilo) usando métodos conocidos a los expertos en la materia. Por ejemplo, se obtiene una amida de Fórmula (I) por reacción de un compuesto de nitrilo de Fórmula (I) con una base, como NaOH o KOH, preferiblemente NaOH, y un peróxido, como H_2O_2 , en un disolvente tales como MeOH, y similares, a temperaturas que varían de 0 a 50°C , durante un período de 8 a 24 h. Opcionalmente, se obtiene un compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (I) cuando el compuesto de nitrilo de Fórmula (I) se trata como se describe

anteriormente a una temperatura de 50°C, durante un período de 2 a 4 h. Un compuesto de éster de Fórmula (I) se convierte en una amida de Fórmula (I) tratando con una amina apropiada, tal como amoniaco, metilamina o similares, en un solvente, tal como MeOH, 1,4-dioxano y el como, a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

5
[0306] Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con un primario $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ o terciario $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ alcohol se prepara a partir de un aldehído correspondiente o compuesto éster de Fórmula (I), utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Reducción de un compuesto aldehído de Fórmula (I) con un agente reductor, como NaBH₄ o NaBH₃ CN, y similares, en un disolvente como MeOH, THF, DMF y similares, a temperaturas que varían de 0°C a la temperatura ambiente, durante un período de 0,2 a 2 h, da un compuesto de alcohol primario de Fórmula (I), donde R² está sustituido con $-\text{CH}_2\text{OH}$. Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con un resto éster, se reduce, con un agente reductor, tal como NaBH₄, LiBH₄, LAH, DIBAL y similares, con o sin KF, en un disolvente tal como MeOH, THF, Et₂O y similares, a temperaturas que van desde 0°C a temperatura ambiente, durante un período de 2 a 24 h, para proporcionar un compuesto de alcohol primario de Fórmula (I), donde R² está sustituido con $-\text{CH}_2\text{OH}$.

10
[0307] Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CHO}$, está fluorado, el empleo de fluoración condiciones tales como, pero no limitado a, la reacción con desoxo-Fluor®, XtalFluor® y similares, en un disolvente tal como DCM y similares, a temperatura ambiente, durante un período de 2 a 24 h, para proporcionar un compuesto de fluoroalquilo de Fórmula (I), donde R² está sustituido con $-\text{CH}_2\text{F}$ o $-\text{CHF}_2$.

15
[0308] Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con un resto éster, se hace reaccionar bajo condiciones de Grignard conocidos para un experto en la técnica, con un reactivo de Grignard tal como, pero no limitado a, bromuro de metilmagnesio, en un disolvente tal como THF, Et₂O, y similares, a temperaturas que van desde 0°C a temperatura ambiente, durante un período de 0,3 a 2 h, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con un alcohol terciario $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

20
[0309] Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con $-\text{CN}$, se reduce con un agente reductor, tal como DIBAL y similares, en un disolvente tal como Et₂O, THF, y similares, a bajas temperaturas, preferiblemente -78°C, durante un período de 1 a 4 h, para proporcionar un compuesto de amina primaria de Fórmula (I), donde R² está sustituido con amina primaria $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

25
[0310] Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con $-\text{CN}$, se hace reaccionar con cloruro de acetilo, en un alcohólico disolvente tal como MeOH, EtOH, y similares, a baja temperatura, preferiblemente de 0°C, por un período de 30 min. a 2 h, proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con alquilo C₂C₁₋₃.

30
[0311] Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con $-\text{CH}_2\text{CN}$, se hace reaccionar en condiciones de alquilación, conocidos para un experto en la técnica, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R² es sustituido con $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$. Por ejemplo, reacción con un agente alquilante como MeI, una base como NaOH, un solvente como DMSO, agua o una mezcla de los mismos, a bajas temperaturas como 0°C, durante un período de 30 min. a 2 h.

35
[0312] Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con un resto éster, se hace reaccionar bajo de hidrólisis convencionales condiciones conocidas para un experto en la técnica, con una base tal como, pero no limitado a, KOH, LiOH, NaOH y similares, en un disolvente tal como THF, 1,4-dioxano, MeOH, H₂O o una mezcla de los mismos, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, durante un período de 1 a 4 h, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con ácido carboxílico $-\text{CO}_2\text{H}$.

40
[0313] Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con una amida $-\text{CONH}_2$ se prepara en dos etapas a partir de un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con ácido carboxílico $-\text{CO}_2\text{H}$ La halogenación en el cloruro de ácido empleando métodos conocidos, seguido por reacción con una fuente de amoniaco tal como amoniaco en dioxano, proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con una amida $-\text{CONH}_2$.

45
[0314] Un compuesto de Fórmula (I), donde R² es una pirimidina opcionalmente sustituido o pirazina sustituido con $-\text{Cl}$ o $-\text{Br}$ se hace reaccionar con alquilo o heteroalquilo de oxígeno o de nitrógeno nucleófilos, tales como N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina, 2-aminoetanol, morfolina y similares, en un disolvente como ACN, THF, EtOH, DMF, tolueno y similares, una base como DIPEA, TEA, NaH, K₂CO₃ y similares, a temperatura que varía de 50 a 180°C, empleando convencionales o condiciones de calentamiento de microondas, durante un periodo de 1 a 4 h, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R² es un opcionalmente pirimidina o pirazina sustituido.

50
[0315] Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con $-\text{NO}_2$, se reduce con un agente reductor, tal como, pero no limitado a zinc o hierro, en un disolvente tal como ácido acético, agua, o una mezcla de los mismos, a temperaturas que van desde temperatura ambiente a 50°C, durante un período de 1 a 4 h, para proporcionar un compuesto de amina primaria de Fórmula (I), donde R² está sustituido con amina primaria $-\text{NH}_2$.

55
[0316] Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con amina primaria $-\text{NH}_2$ se hace reaccionar con terc-

butilo nitrito, en un disolvente tal como DMF, agua, o una mezcla de los mismos, a temperaturas que van desde 0°C a 60°C, durante un período de 8 a 16 h, da un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con -OH.

5 **[0317]** Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con (-NHR^b) o (-N(R^b)₂) se preparó a partir de los correspondientes compuestos amina de Fórmula (I), empleando métodos conocidos por un expertos en la técnica, tales como, pero sin limitación, una reacción de aminación reductora. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) donde R² está sustituido con (-NH₂), se hace reaccionar con un carbonilo intermedio apropiado, tal como, pero no limitado a, el formaldehído y similares, en un disolvente tal como THF, DCM, MeOH y similares, con un agente reductor, como NaBH(OAc)₃, NaBH₃ CN y similares, a temperaturas que varían de 0 a 50°C, durante un período de 1 a 4 h, para proporcionar una alquilamina compuesto de Fórmula (I), donde R^b es -CH₃.

15 **[0318]** Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con (-NHCOCH₃) se prepara a partir del correspondiente compuesto de amina de Fórmula (I), los métodos que emplean conocidos para un experto en la técnica, tal como pero no limitado al tratamiento con un cloruro o anhídrido de acilo. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) donde R² está sustituido con (-NH₂), se trata con un agente acilante apropiadamente activado, tal como pero no limitado a, cloruro de acetilo, anhídrido acético y similares, en un disolvente tales como DCM, DMF y similares, con una base, tal como TEA, DIPEA y similares, a temperaturas que varían de 0°C a temperatura ambiente, durante un período de hasta 24 h, proporciona un compuesto de amina sustituido con acilo de Fórmula (I), donde R² es (-NHCOCH₃).

20 **[0319]** Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con (-NHCONH₂) se prepara a partir de una amina correspondiente compuesto de Fórmula (I), los métodos que emplean conocidos para un experto en la técnica, tal como pero no limitado para, tratamiento con cianato de potasio y similares, en un disolvente tal como ácido acético y agua o una mezcla de los mismos, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 60°C, durante 0,2 a 4 h, para proporcionar un compuesto de Fórmula sustituido con urea (I), donde R² es (-NHCONH₂). Opcionalmente, un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con (-NHCONH-oxetano) se prepara a partir de los correspondientes compuestos de ácido carboxílico de Fórmula (I), utilizando el Curtius reordenamiento empleando métodos conocidos para un experto en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) donde R² está sustituido con (-CO₂H), se tratan con, pero no limitado a, difenilfosforil azida y similares, en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, y similares, en un disolvente apropiado tal como tolueno, 1,4-dioxano, y similares, a la temperatura de reflujo del disolvente, durante un período de hasta 1 h. La azida de acilo intermedio se hace reaccionar después con una amina apropiada, en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, y similares, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) donde R² está sustituido con (-NHCONH-oxetano).

35 **[0320]** Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con -NO₂, se hace reaccionar con un comercialmente disponibles o metalo-alcóxido sintéticamente accesible, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares, en un disolvente tal como, pero no limitado a, MeOH, EtOH, 1,4-dioxano y similares, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, durante un período de 24 h, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) donde R² está sustituido con (-OC₁₋₃ alquilo).

40 **[0321]** Un compuesto de Fórmula (I), en donde R² es 1,2,3-triazol opcionalmente sustituido con -H, se sintetiza a partir del correspondiente 4-(trimetilsililo)-1H-1,2,3-triazol-1-ilo) compuestos de Fórmula (I), haciendo reaccionar con un agente desililante, como por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, en un solvente como THF, DMF y similares, a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a 50°C, por un período de 8 a 24 h.

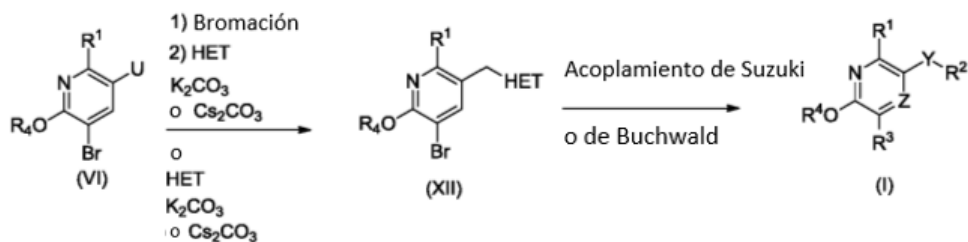
45 **[0322]** Un compuesto de Fórmula (I), donde R² está sustituido con -CHO, se prepara a partir de los correspondientes alcoholes o ésteres, descritas previamente usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de un alcohol de Fórmula (I) con un agente oxidante, como, entre otros, el reactivo Dess-Martin®, en un disolvente apropiado, como DCM o THF y similares, a temperatura ambiente durante 3 a 8 h dar el aldehído deseado. El aldehído deseado de Fórmula (I) también se obtiene mediante el tratamiento del éster correspondiente de Fórmula (I) con un agente reductor, tal como DIBAL, en un disolvente apropiado, tal como THF, Et₂O y similares, a baja temperatura, preferiblemente -78°C, durante 1 a 4 h.

50 **[0323]** Eliminación del *tert*-butilcarbamato (BOC) o parametoxibencilo (PMB) en un compuesto de Fórmula (I) donde R² está opcionalmente sustituido con (-NH-BOC), (-HET-N-BOC), (-NH-PMB) se logra mediante el uso de métodos conocidos por un experto en la técnica, como HCl, TFA o ácido *p*-toluenosulfónico, en un disolvente como CH₃ OH, dioxano o CH₂Cl₂. En una realización preferida, un compuesto de fórmula se trata con TFA en DCM o HCl para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) donde R² está opcionalmente sustituido con (-NH₂) o (Het-NH₂).

60

65

ESQUEMA F



[0324] De acuerdo con el Esquema F, un compuesto de Fórmula (VI) donde U es $-CH_3$; R^1 es H, R^4 es $-C_{1-3}$ alquilo o $-C_{1-3}$ haloalquilo, se halogena según los métodos descritos anteriormente para proporcionar el compuesto bromuro de alquilo correspondiente. La reacción posterior con HET, donde HET es un anillo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido seleccionado, pero no limitado a, 1H-1,2,4-triazol o imidazol, de acuerdo con los métodos descritos anteriormente, proporciona un compuesto de Fórmula (XII) donde HET es un anillo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido.

[0325] De acuerdo con el Esquema F, un compuesto de Fórmula (XII) donde HET es un anillo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido se prepara a partir de un compuesto de Fórmula (VI) donde U es $-CH_2Cl$, R^1 es H, R^4 es $-C_{1-3}$ alquilo o C_{1-3} haloalquilo, empleando métodos descritos previamente. Por ejemplo, la reacción de (5-bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metanol con un anillo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido, una base como K_2CO_3 , C_2CO_3 y similares, con o sin NaI, en un solvente tal como DCM, $CHCl_3$, ACN y similares, a temperaturas que varían de T_a a la temperatura de reflujo del solvente, proporciona un compuesto de Fórmula (XII).

[0326] Un compuesto de Fórmula (XII), donde HET es un anillo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con un alquilo $-CO_2C_{1-3}$ o un resto $C(=O)H$, se reduce, empleando métodos conocidos por un experto en el técnica o descrito previamente, para proporcionar un compuesto de Fórmula (XII), en donde el HET está sustituido con $-CH_2OH$. Por ejemplo, el metilo 1-((5-bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato se hace reaccionar con un agente reductor como $LiBH_4$, $NaBH_4$, y similares, en un disolvente tal como THF, MeOH y similares, a temperaturas que varían de $0^\circ C$ a T_a , durante un período de 1 a 5 h, para proporcionar un compuesto de Fórmula (XII) donde HET se sustituye con $-CH_2OH$.

[0327] Un compuesto de Fórmula (XII), en donde HET es de cinco anillos heteroarilo miembros opcionalmente sustituido con un $-NO_2$ resto, se reduce, los métodos que emplean conocidos para un experto en la técnica o descrito previamente, para proporcionar un compuesto de Fórmula (XII), donde el HET está sustituido con $-NH_2$.

[0328] Se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (XII), empleando condiciones de acoplamiento estándar de Suzuki, conocidas por los expertos en la técnica y descritas anteriormente en el presente documento, con ácidos o ésteres borónicos aromáticos o heteroaromáticos disponibles comercialmente, o ésteres borónicos heteroaromáticos accesibles sintéticamente, tales como compuesto (IV), para dar un compuesto de Fórmula (I).

[0329] Opcionalmente, un compuesto de Fórmula (I), donde R^3 está sustituido con pirazol se prepara a partir de los compuestos correspondientes de Fórmula (XII), empleando métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como, pero sin limitación, Buchwald condiciones de acoplamiento. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (XII) se hace reaccionar con el heterociclo apropiado (HET) con un protón ácido, como por ejemplo, pirazol, en un disolvente, como tolueno, 1,4-dioxano y similares., con una base adecuada, como *tert*-butóxido de sodio, metóxido de sodio, un catalizador de paladio como, entre otros, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$ y similares, y un ligando de fosfina, como (2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, tri(*tert*-butilo)fosfina y similares, a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, durante un período de 4 a 48 h, a proporcionan un compuesto de Fórmula (I), donde el inserto R^3 es un pirazol opcionalmente sustituido.

[0330] Los compuestos de Fórmula (I) pueden convertirse en sus sales correspondientes usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, compuestos de Fórmula (I) puede tratarse con TFA, HCl, ácido maleico, o ácido cítrico en un disolvente tal como Et_2O , DCM, THF, o MeOH para proporcionar las formas de sal correspondientes.

[0331] Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente pueden ser obtenidos como enantiómeros individuales, diastereómeros, o regioisómeros, por síntesis enantio-, diastereo-, o regioespecífica, o por resolución. Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, en consecuencia pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos preparados según los esquemas anteriores se pueden obtener alternativamente como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1) de mezclas de diastereómeros o regioisómeros. Cuando se obtienen mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros, se pueden aislar enantiómeros individuales utilizando métodos de separación convencionales conocidos por un experto en la

materia, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diastereoméricas, derivatización en aductos diastereoméricos, biotransformación o transformación enzimática. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, los isómeros individuales pueden separarse usando métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización.

5 **[0332]** Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y diversas realizaciones preferidas.

EJEMPLOS

10 Química:

[0333] Al obtener los compuestos descritos en los ejemplos a continuación, y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos a menos que se indique lo contrario.

15 **[0334]** A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta) en atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", se secaron generalmente sobre un agente secante tal como Na₂SO₄ o MgSO₄. Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", típicamente se concentraron en un evaporador rotativo a presión reducida.

20 **[0335]** Las reacciones en condiciones de irradiación de microondas se llevaron a cabo en un CEM Discover-SP con un aparato de reacción de microondas activo, número de modelo 909150, o Biotage Initiator, número de modelo 355302.

25 **[0336]** La cromatografía de columna flash de fase normal (FCC) se realizó en gel de sílice (SiO₂) utilizando cartuchos envasados o preempacados, eluyendo con los solventes indicados.

30 **[0337]** Se obtuvieron LC/EM en una unidad de separaciones Waters 2695, un detector de absorbancia dual 2487, un Micromass ZQ equipado con una sonda ESI o un LC Waters Acquity™ Ultra performance (UPLC) con detectores PDA eλ y SQ.

35 **[0338]** Espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en un Varian MHz 400 o Bruker 400 MHz RMN. Las muestras se analizaron en cloroformo deuterado (CDCl₃), metanol-*d*₄ (CD₃OD) o dimetilsulfóxido-*d*₆ (DMSO-*d*₆). Para las muestras de CDCl₃, se usó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno con la resonancia de TMS ajustada a un desplazamiento químico de 0,00 ppm para espectros de ¹H RMN. Para CD₃OD, el pico de resonancia central residual a 3,31 para ¹H se usó para la asignación de desplazamiento químico y para DMSO-*d*₆ se utilizó el pico de resonancia central residual a 2,50 ppm para ¹H para la asignación de desplazamiento químico. El formato de los datos de ¹H RMN a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento *J* en Hz, integración).

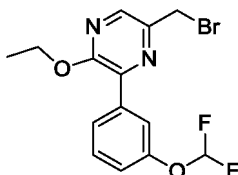
40 **[0339]** Se generaron nombres químicos usando ChemDraw Ultra 12,0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ChemAxon.

45 Intermedio 1. 5-(Bromometilo)-3-(3-(difluorometoxi)fenilo)-2-etoxipirazina.

[0340]

50

55



60

65

Paso 1. 3-Bromo-5-metilpirazina-2-amina. A una solución enfriada a 0°C de 5-metilpirazina-2-amina (5,00 g, 0,05 mol) en DCM (230 ml) se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (8,97 g, 0,05 mol), todo a una vez. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio 1 N (50 ml), las capas se separaron y la fase orgánica se extrajo con agua (2X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó a presión

reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 - 50%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (8,61 g, 65%). [M+H] = 188,9/190,11

Paso 2. 3-Bromo-2-etoxi-5-metilpirazina. A una solución de 3-bromo-5-metilpirazina-2-amina (4,00 g, 21,27 mmol) en EtOH (42 ml), a 0°C, se añadió nitrito de *tert-butilo* (7,65 ml, 63,82 mmol) seguido de 4 N HCl en 1,4-dioxano (1,91 ml, 7,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con ac. NaHCO₃ y extraído en DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 - 20% de, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (2,5 g, 54%). [M+H] = 217,06/219,05.

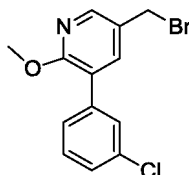
Paso 3. 3-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-2-etoxi-5-metilpirazina. Una solución de 3-bromo-2-etoxi-5-metilpirazina (1,80 g, 8,29 mmol), ácido 3-(difluorometoxi)fenilo)borónico (2,03 g, 10,78 mmol), Pd(PPh₃)₄ (958,25 mg, 0,83 mmol), Na₂CO₃ (21,63 ml, 1,15 mol/L, 24,88 mmol), en EtOH (22 ml) y tolueno (118 ml), bajo nitrógeno, se calentó a 88°C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 - 50%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (2,09 g, 90%). [M+H] = 281,19.

Paso 4. 5-(Bromometilo)-3-(3-(difluorometoxi)fenilo)-2-etoxipirazina. A una solución de 3-(3-(difluorometoxi)fenilo)-2-etoxi-5-metilpirazina (2,00 g, 0,01 mol), 1-bromopirrolidina-2,5-diona (1,27 g, 0,01 mol) en tetracloruro de carbono (24 ml), se añadió peróxido de benzoilo (0,26 g, 1,07 mmol). La mezcla se calentó a 88°C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-5%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título contaminado con ~ 10% de material de partida (1,5 g, 59%). [M+H] = 459,13/361,13.

[0341] Los intermedios 2-3 se prepararon de manera análoga al intermedio 1, pasos 3-4, con las sustituciones de material de partida apropiadas.

Intermedio 2. 5-(Bromometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina.

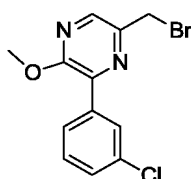
[0342]



[M + H] = 312,05/314,04

Intermedio 3. 5-(Bromometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipirazina.

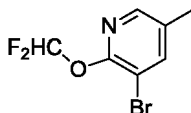
[0343]



[M + H] = 313,17/315,19

Intermedio 4. 3-Bromo-2-(difluorometoxi)-5-metilpiridina.

[0344]



[0345] 3-Bromo-2-(difluorometoxi)-5-metilpiridina. A una solución de 3-bromo-5-metilpiridina-2-ol (25,0 g, 0,13 mol) en ACN (100 ml) se le añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo) acético (23,7 g, 0,13 mol) y Na₂CO₃ (28,2 g, 0,270 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 - 10%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido (22 g, 70%) de color blanquecino. [M+H] = 238,09/240,09.

Intermedio 5. 5-((1H-1,2,4-Triazol-1-ilo)metilo)-3-bromo-2-(difluorometoxi)piridina.

[0346]

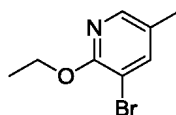


Paso 1. 3-Bromo-5-(bromometilo)-2-(difluorometoxi)piridina. A una solución de 3-bromo-2-(difluorometoxi)-5-metilpiridina (0,50 g, 2,1 mmol) en tetracloruro de carbono (13 ml), se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (0,521 g, 2,93 mmol) y azobisisobutironitrilo (44 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 10 - 90%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (400 mg, 60%). [M+H] = 317,88.

Paso 2. 5-((1H-1,2,4-Triazol-1-ilo)metilo)-3-bromo-2-(difluorometoxi)piridina. A una solución de 3-bromo-5-(bromometilo)-2-(difluorometoxi)piridina (Intermedio 4, 0,50 g, 1,57 mmol), en acetona (12 ml), se le añadió 1H-1,2,4-triazol (202 mg, 2,9 mmol) y K₂CO₃ (650 mg, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 30 - 70%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (431 mg, 90%). [M+H] = 304,91/306,91.

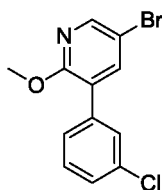
Intermedio 6. 3-Bromo-2-etoxi-5-metilpiridina.

[0347]



[0348] A una solución de 3-bromo-2-cloro-5-metilpiridina (4,00 g, 19,37 mmol) en etanol (100 ml) se añadió etóxido de sodio (6,59 g, 96,9 mmol) en tres porciones. La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 100°C durante 2 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. Purificación (FCC, SiO₂, 20%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (3,00 g, 72%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ7,94 (dd, *J* = 0,8, 2,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,18 (t, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). Intermedio 7. 5-Bromo-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina.

[0349]



5

10 Paso 1. 5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-amina. Se cargó un vial de microondas de 10 ml con ácido 5-bromo-6-metoxipiridina-3-amina (2,00 g, 10 mmol) (3-clorofenilo)ácido borónico (1,87 g, 12 mmol), Pd(dppf) Cl₂ · DCM (365 mg, 0,45 mmol), ACN (6 ml) y sat. aq. NaHCO₃ (3 ml). El vial se selló, se purgó con nitrógeno y se calentó a 110°C durante 15 min. Las capas se separaron y el aq. fase extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 - 50%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,95 g, 84%) que se tomó directamente a la siguiente etapa. Paso 2. 5-Bromo-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina. Una solución de 5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-amina (1,95 g, 8,39 mmol), bromuro de cobre (II) (3,72 g, 16,7 mmol), nitrito de terc-butilo (1,7 g, 16,7 mmol) en ACN (50 ml), bajo nitrógeno, se calentó a 60°C durante 12 h. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. La purificación (FCC, SiO₂, 0 - 10%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido naranja (1,53 g, 61%). [M+H] = 298,20/300,21.

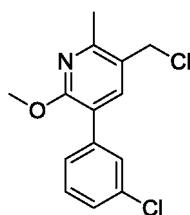
15

20

Intermedio 8. 3-(Clorometilo)-5-(3-clorofenilo)-6-metoxi-2-metilpiridina.

[0350]

25



30

35

40

45

50

55

60

65

Paso 1. 6-Amino-5-bromo-2-metilnicotinonitrilo. Una solución de 6-amino-2-metilnicotinonitrilo (5 g, 37,6 mmol), NBS (7,36 g, 41,3 mmol) y DCM (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 1:1 EtOAc/DCM) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color canela (4,5 g, 56%). [M+H] = 211,95/213,96.

Paso 2. 5-Bromo-6-metoxi-2-metilnicotinonitrilo. Una solución de 6-amino-5-bromo-2-metilnicotinonitrilo (4,5 g, 21,2 mmol), HCl (2ml de HCl₄N en 1,4-dioxano), nitrito de terc-butilo (6,56 g, 63,7 mmol) y metanol (50 ml) se calentó a 60°C durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 - 25% de, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (2,5 g, 51%). [M+H] = 226,96/228,96.

Paso 3. 5-(3-clorofenilo)-6-metoxi-2-metilnicotinonitrilo. Se cargó un vial de microondas de 20 ml con 5-bromo-6-metoxi-2-metilnicotinonitrilo (1,2 g, 5,28 mmol), ácido (3-clorofenilo)ácido borónico (990 mg, 6,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · DCM (191 mg, 0,26 mmol), ACN (10 mL) y sat. aq. NaHCO₃ (3 ml). El vial se selló, se purgó con nitrógeno y se calentó a 100°C bajo irradiación de microondas durante 10 min. Las capas se separaron y el aq. fase extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 - 50%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (995 mg, 74%). [M+H] = 259,06.

Paso 4. 5-(3-clorofenilo)-6-metoxi-2-metilnicotinaldehído. A una solución enfriada, -78°C, de 5-(3-clorofenilo)-6-metoxi-2-metilnicotinonitrilo (500 mg, 1,9 mmol) en DCM (15 mL), bajo nitrógeno, se le añadió DIBAL (1 M en hexanos, 4,8 ml, 4,8 mmol) gota a gota, durante 3 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de fluoruro de sodio saturado (1 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 - 50%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (358 mg, 72%). [M+H] = 262,05.

Paso 5. (5-(3-Clorofenilo)-6-metoxi-2-metilpiridina-3-ilo)metanol. A una solución de 5-(3-clorofenilo)-6-metoxi-2-metilnicotinaldehído (350 mg, 1,34 mmol) en metanol (3 ml) se añadió NaBH₄ (52 mg, 1,3 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 - 50%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (322 mg, 91%). [M+H] = 264,06.

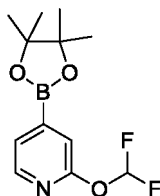
Paso 6. 3-(Clorometilo)-5-(3-clorofenilo)-6-metoxi-2-metilpiridina. En un vial de centelleo que contiene (5-(3-clorofenilo)-6-metoxi-2-metilpiridina-3-ilo)metanol (340 mg, 1,29 mmol) en DCM (5 ml), se añadió diisopropiletilamina (199 mg, 1,54 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (147 mg, 1,29 mmol). La solución se

agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0-30%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (87 mg, 24%). $[\text{M}+\text{H}] = 282,03$

5 Intermedio 9. 2-Difluorometoxi-4-(4,4,5,5-tetrametilo-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-piridina.

[0351]

10



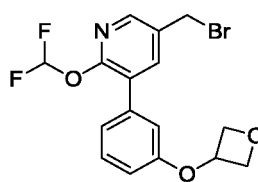
15

20 Paso 1. 4-Bromo-2-(difluorometoxi)piridina. A una solución agitada de 2-cloro-2,2-difluoroacetato (6,00 g, 39,4 mmol) en ACN (200 ml) se añadió 4-bromopiridina-2(1H)-ona (4,90 g, 28,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo con hexanos (6 3 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un líquido (2,60 g, líquido 42% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,19-8,20 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,54 -7,88 (m, 1H). Paso 2. 2-difluorometoxi-4-(4,4,5,5-tetrametilo-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-piridina. A una solución de 4-bromo-2-(difluorometoxi)piridina (7,20 g, 32,1 mmol), en 1,4-dioxano (230 ml), se le añadió bis(pinacolato) diboron (8,80 g, 34,6 mmol) y potasio acetato (7,10 g, 71,9 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y una entrada de vacío/nitrógeno, y se desgasificó/rellenó con nitrógeno (3 X). El catalizador, Pd(dppf) Cl_2 fue (2,35 g, 3,2 mmol) añadido, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , éter de petróleo/hexanos 1:1) proporcionó el compuesto del título (6,10 g, 70%) como un líquido. ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,31-8,32 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,52-7,89 (m, 1H), 7,42-7,44 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,156 (s, 1H), 1,32 (s, 12H).

35 Intermedio 10. 5-(Bromometilo)-2-(difluorometoxi)-3-(3-(oxetano-3-iloxi)fenilo)piridina.

[0352]

40



45

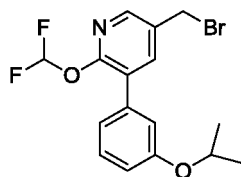
50 Paso 1. 3-(2-(Difluorometoxi)-5-metilpiridina-3-ilo) fenol. Se cargó un vial de microondas de 20 ml con 3-bromo-2-(difluorometoxi)-5-metilpiridina (Intermedio 4, 1,90 g, 7,98 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (1,32 g, 9,58 mmol), Pd(dppl) Cl_2 (330 mg, 0,40 mmol), Na_2CO_3 (2,12 g, 19,96 mmol), agua (4,0 ml), y ACN (12 ml). El vial se selló, se purgó con nitrógeno y se calentó con irradiación de microondas a 100°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 X). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0-40% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,81 g, 91%) como un sólido ceroso incoloro. $[\text{M}+\text{H}] = 252,12$. Paso 2. 2-(Difluorometoxi)-5-metil-3-(3-(oxetano-3-iloxi)fenilo)piridina. A una solución de 3-(2-(difluorometoxi)-5-metilpiridina-3-ilo) fenol (502,5 mg, 2,0 mmol), en DMF, se le añadió oxetano-3-ilo 4-metilbencenosulfonato (685 mg, 3,0 mmol) y K_2CO_3 (553 mg, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 8 h. LC-EM sugirió aproximadamente 50% de conversión. La temperatura se elevó a 90°C y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h adicionales. Sab. aq. Se añadió NaCl y la mezcla se extrajo con DCM (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 10-30% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (310 mg, 50%) como un sólido incoloro. $[\text{M}+\text{H}] = 308,11$ Paso 3. 5-(Bromometilo)-2-(difluorometoxi)-3-(3-(oxetano-3-iloxi)fenilo)piridina. A una solución de 2-(difluorometoxi)-5-metil-3-(3-(oxetano-3-iloxi)fenilo)piridina (310 mg, 1,0 mmol) en tetracloruro de carbono

65

(10 ml), se le añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (180 mg, 1,0 mmol) y peróxido de benzoilo (37 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 10-30%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (140 mg, 36%). [M+H] = 387,21

Intermedio 11. 5-(Bromometilo)-2-(difluorometoxi)-3-(3-isopropoxifenilo)piridina.

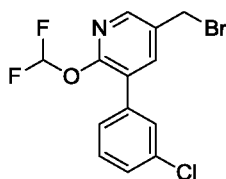
[0353]



[0354] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 10, usando 2-bromopropano para la Paso 2, seguido de bromación según la Paso 3. [M+H] = 373,24.

Intermedio 12. 5-(Bromometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)piridina.

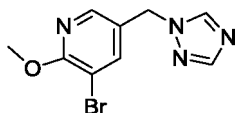
[0355]



[0356] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 10, usando el producto intermedio 4 y 3-ácido borónico clorofenilo en el Paso 1, seguido de bromación acuerdo con la Paso 3. [M+H] = 348,17/350,15

Intermedio 13. 5-((1H-1,2,4-Triazol-1-ilo)metilo)-3-bromo-2-metoxipiridina.

[0357]

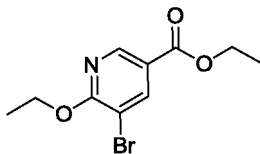


[0358] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 5, con las sustituciones de material de partida apropiadas. [M+H] = 269,21/271,23

Intermedio 14. 5-bromo-6-etoxinicotinato de etilo.

[0359]

5



10 Paso 1 cloruro de 5-bromo-6-cloronicotinoilo. A una solución de ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (10,00 g, 42,29 mmol) en DCM (211,46 ml) se añadió dicloruro de oxalilo (42,29 ml, 84,58 mmol) y algunas gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto (9,0 g, 83%). El material bruto se usó sin purificación adicional. [M+H] = 253,2/255,2/257,2.

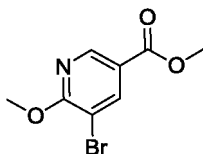
15 Paso 2. 5-bromo-6-etoxynicotinato de etilo. A una suspensión de cloruro de 5-bromo-6-cloronicotinoilo (5,00 g, 19,62 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió etóxido de sodio (22,0 ml, 21,00% p/p, 58,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. El producto cristalizó después de la adición de 2 volúmenes de agua en un baño de hielo. El sólido se filtró, se lavó con hexanos y agua para obtener el compuesto del título (4,5 g, 84%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ8,66 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 4,48 -4,37 (m, 2H), 4,37 -4,16 (m, 2H), 1,32 (td, *J* = 6,9, 18,7 Hz, 6H); [M+H] = 274,3/276,3.

20

Intermedio 15. 5-bromo-6-metoxynicotinato de metilo.

[0360]

25



30

35 **[0361]** A una suspensión de 5-bromo-6-cloronicotínico (10,00 g, 39,92 mmol) en MeOH (80,00 ml) se añadió sodio metóxido (2,59 g, 47,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto cristalizó. La suspensión se enfrió a 0°C y se añadió agua (80 ml) y se agitó durante 30 minutos, luego se filtró. La torta sólida se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (9,05 g, 92%). [M+H] = 246,2.

40

Intermedio 16. (5-Bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metanol.

[0362]

45



50

55 **[0363]** Una solución de acetato de 5-bromo-6-etoxynicotinato (Intermedio 14, 1,06 g, 3,85 mmol) en se enfrió a 0°C y DIBAL (9 ml de 2-metoxi-2-metilpropano (10,50 ml), 9,00 mmol) se añadió lentamente mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25°C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se enfrió a 0°C, luego se inactivó con NaOH acuoso (5,78 ml, 11,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con MTBE y agua, luego se extrajo en MTBE. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,87 g, 97%) como un sólido blanco. El material bruto se usó sin purificación adicional. [M+H] = 232,3/234,3.

60

Intermedio 17. 3-Bromo-5-(clorometilo)-2-etoxipiridina.

[0364]

65



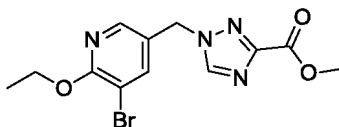
5

[0365] Se enfrió una solución de (5-bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metanol (13,44 g, 57,91 mmol) en DCM (250 ml) a 0°C y cloruro de tionilo (6,74 ml, 92,63 mmol) se añadió lentamente. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml) y el pH se ajustó a pH básico con una solución sat. aq. solución de NaHCO₃. El producto bruto se extrajo en DCM (3 x 250 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (13,6 g, 94%). El material bruto se usó sin purificación adicional. [M+H] = 250,2/252,2.

15 Intermedio 18. 1-((5-bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo.

[0366]

20



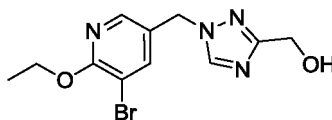
25

[0367] Una solución de 3-bromo-5-(clorometilo)-2-etoxipiridina (13,60 g, 54,29 mmol), CHCl₃ (250 ml), 18-corona-6 (12,20 g, 46,14 mmol), K₂CO₃ (15,01 g, 108,57 mmol) y metilo 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (10,70 g, 84,18 mmol) se agitó a 35°C durante 17 h. Se añadió Celite® a la reacción y la mezcla se concentró al vacío para dar el material bruto fusionado a Celite®. La purificación (FCC, SiO₂, 10-100% de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (11,76 g, 64%). [M+H] = 341,3/343,3.

35 Intermedio 19. (1-((5-Bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

[0368]

40



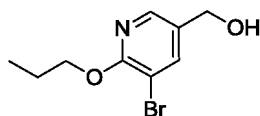
45 [0369] 1-((5-Bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol. Una solución de metilo 1-((5-bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato (11,76 g, 34,47 mmol) en THF (100 ml) se enfrió a 0°C, se añadió LiBH₄ (787,00 mg, 36,13 mmol) y la mezcla se calentó a 25°C durante 3 h. Se añadieron agua (10 ml), NaOH IN (10 ml) y Celite® a la reacción y la mezcla se concentró al vacío para dar el material crudo fusionado a Celite®. La purificación (FCC, SiO₂, 0-15% MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (9,36 g, 87%) como un sólido blanco. [M+H] = 313,3/315,3.

50

Producto intermedio 20. (5-bromo-6-propoxipiridina-3-ilo)metanol.

[0370]

55



60

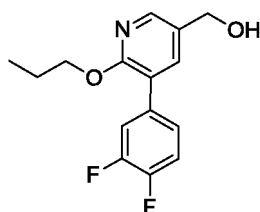
65 Paso 1. Ácido 5-bromo-6-propoxinicotínico. Una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (2,00 g, 8,46 mmol), propano 1-ol (10 ml, 133,69 mmol) y Cs₂CO₃ (5,51 g, 16,92 mmol) se irradió en un microondas a 120°C por 1 h. La mezcla se irradió adicionalmente otras 8 h a 120°C. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se hizo ácida con 1 N ac. HCl, y se extrajo en DCM (3 x 100 ml). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con solución sat. ac. NaCl (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,04 g, 93%) como un sólido de color crema. El material bruto se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,30 (s, 1H), 8,59 - 8,76 (m, 1H), 8,35 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 4,28-4,45 (m, 2H), 1,61 - 1,86 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,43 Hz, 3H); [M+H] = 260,3/262,3.

Paso 2. (5-Bromo-6-propoxipiridina-3-ilo)metanol. Una mezcla de ácido 5-bromo-6-propoxinicotinic (1,61 g, 6,19 mmol), THF (15,06 mL) y TEA (1,73 mL, 12,38 mmol) se enfrió a 0°C, se añadió cloroformiato de metilo (0,72 mL, 9,29 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se filtró, (el sólido) se enjuagó con más THF (20 ml), se enfrió a 0°C, se añadió NaBH₄ (0,47 g, 12,38 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 90 min. Se añadió LiBH₄ (0,18 g, 8,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y agua (100 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo en DCM (3 x 80 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, Celite® y el disolvente se retiró para dar el alcohol en bruto condensado con Celite®. La purificación (FCC, SiO₂, 5-40% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (966 mg, 63%). [M+H] = 246,3/248,3.

Intermedio 21. (5-(3,4-Difluorofenilo)-6-propoxipiridina-3-ilo)metanol.

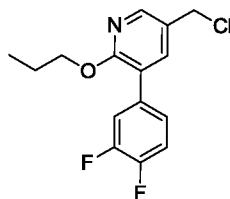
[0371]



[0372] Se burbujeó gas nitrógeno a través de una solución de (5-bromo-6-propoxipiridina-3-ilo)metanol (Intermedate 20, 483 mg, 1,96 mmol), (3,4-difluorofenilo)ácido borónico (464,8 mg, 2,94 mmol), K₂CO₃ (813,7 mg, 5,89 mmol) en agua (2,9 ml), se añadió Pd(dppf) Cl₂ (215,4 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se irradió con agitación en un microondas a 120°C por 20 minutos. Se añadió Celite® a la reacción y la mezcla se concentró al vacío para dar el material bruto fusionado a Celite®. La purificación (FCC, SiO₂, 5-100% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (547 mg, 100%). [M+H] = 280,4.

Intermedio 22. 5-(Clorometilo)-3-(3,4-difluorofenilo)-2-propoxipiridina.

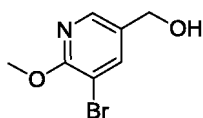
[0373]



[0374] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 17, sustituyendo (5-(3,4-difluorofenilo)-6-propoxipiridina-3-ilo)metanol (Intermedio 21) para (5-bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metanol. [M+H] = 298,4.

Intermedio 23. (5-Bromo-6-metoxipiridina-3-ilo)metanol.

[0375]



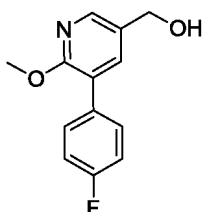
5

[0376] A una solución de 5-bromo-6-metoxinicotinato de metilo (8,00 g, 32,51 mmol) en THF (162,56 mL) LiBH₄ (1,06 g, 48,77 mmol). Se añadió lentamente MeOH (40,64 ml) a la reacción, con agitación vigorosa. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NaOH 2 N a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla en bruto se añadió a EtOAc y H₂O, la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂) proporcionó el compuesto del título (6,00 g, 84%). [M+H] = 218,2.

10

Intermedio 24. (5-(4-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metanol.

15

[0377]

20

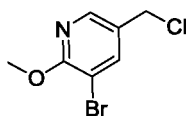
25

[0378] Una solución de (5-bromo-6-metoxipiridina-3-ilo)metanol (Intermedio 23, 2,45 g, 11,24 mmol), (4-fluorofenilo)ácido borónico (1,97 g, 14,05 mmol), Na₂CO₃ (29,31 mL, 1,15 mol/L, 33,71 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (822,15 mg, 1,12 mmol) en ACN (74,91 mL) se calentó en condiciones de microondas a 120°C durante 20 min. El aq. capa se separó y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄). El Na₂SO₄ se lavó con EtOAc (3 x 15 ml). La purificación (FCC, SiO₂, 10% MeOH/90% EtOAc) proporcionó el compuesto del título (2,0 g, 76%). [M+H] = 234,50.

30

Intermedio 25. 3-Bromo-5-(clorometilo)-2-metoxipiridina

35

[0379]

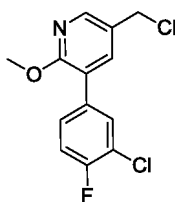
40

[0380] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 17 usando el Intermedio 23. [M+H] = 235,9/237,9.

45

Intermedio 26. 3-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-5-(clorometilo)-2-metoxipiridina.

50 **[0381]**



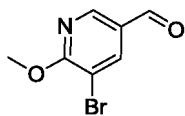
55

60

[0382] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 17. [M+H] = 286,25.

Intermedio 27. 5-(Clorometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina.

65 **[0383]**



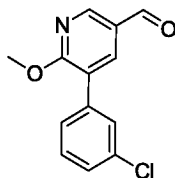
5

[0384] Se añadió a una mezcla de 6-metoxi nicotinaldehído (24 g, 0,175 mol) y NaOAc (28,7 g, 0,35 mol) en HOAc (180 mL) Br₂ (42 g, 0,263 mol) durante 20 min. La mezcla se agitó y calentó a 90°C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada. La mezcla resultante se neutralizó a pH9 con solución acuosa saturada. NaOH (10 ml) y se extrae con EtOAc (2x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se filtró, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7 g, 22%). El compuesto del título se usó crudo en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ9,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,12 (s, 3H).

15 Intermedio 28. 5-(3-clorofenilo)-6-metoxinicotinaldehído.

[0385]

20



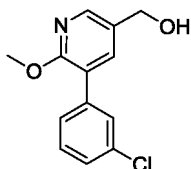
25

[0386] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1, Paso 3, empleando 5-bromo-6-metoxinicotinaldehído y ácido 3-clorofenilborónico en THF/agua, a 75°C bajo N₂ durante la noche. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ10,03 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,57, (d, J = 0,88 Hz, 1 H), 7,42-7,46 (m, 1 H), 7,36-7,41 (m, 2H), 4,09 (s, 3 H).

35 Intermedio 29. (5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metanol.

[0387]

40



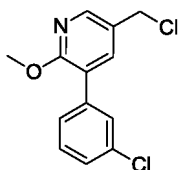
45

[0388] A una solución de 5-(3-clorofenilo)-6-metoxinicotinaldehído (18 g, 0,072 mol) en EtOH (150 ml) se añadió NaBH₄ (5,5 g, 0,144 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 2 h. A la mezcla se le añadió HCl (1 M, 5 ml) gota a gota, seguido de agua (100 ml) a 0°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (16,2 g, 90%) como un sólido amarillo, que se utilizó para siguiente paso sin más purificado.

55 Intermedio 30. 5-(Clorometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina.

[0389]

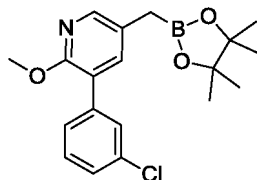
60



65 [0390] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 17, empleando (5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metanol. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,66

(d, $J = 2,0$ Hz, 1H) 7,35- 7,44 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 3,99 (s, 3H). Intermedio 31. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-((4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)metilo)piridina.

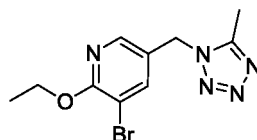
[0391]



[0392] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 9, empleando 5-(clorometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina, la sustitución de K_2CO_3 y $Pd(PPh_3)_4$ (114 mg, 0,10 mmol) para acetato de potasio y $Pd(dppf) Cl_2$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 1,76$ Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 1,26 (s, 12H).

Intermedio 32. 3-Bromo-2-etoxi-5-((5-metilo-1H-tetrazol-1-ilo)metilo)piridina.

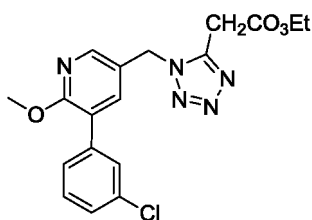
[0393]



[0394] Una solución de 3-bromo-5-(clorometilo)-2-etoxipiridina (2,84 g, 11,34 mmol), NaI (169,93 mg, 1,13 mmol), K_2CO_3 (3,13 g, 22,67 mmol) y 5-metilo-2H-tetrazol (1,91 g, 22,67 mmol) en ACN (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , hexanos/ $EtOAc$, 0-100%) proporcionó el compuesto del título como un aceite (1,83 g, 54%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,44 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,43 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H).

Intermedio 33. 2-(2-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-tetrazol-5-ilo)acetato de etilo.

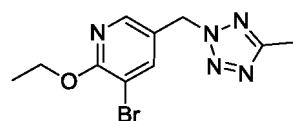
[0395]



[0396] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 32, con el apropiado a partir sustituciones de material. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 3H), 5,59 (s, 2H), 4,20 (q, $J = 7,30$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 1,27 (t, $J = 7,24$ Hz, 3H).

Intermedio 34. 3-Bromo-2-etoxi-5-((5-metilo-2H-tetrazol-2-ilo)metilo)piridina.

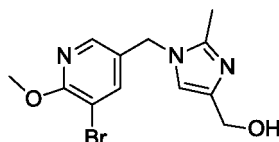
[0397]



[0398] Aislado a partir del Intermedio 32 de reacción. Sólido blanco (1,32 g, 39%) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,44 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,39-1,49 (m, 3H).

Intermedio 35. 1-((5-Bromo-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol.

[0399]

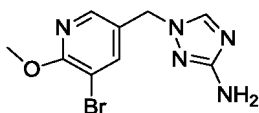


Paso 1. 1-((5-Bromo-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-2-metilo-1H-imidazol-4-carbaldehído. Se añadió 3-bromo-5-(clorometilo)-2-metoxipiridina (Intermedio 25, 630 mg, 2,66 mmol) en acetona (10 ml) Cs_2CO_3 (1,32 g, 4,0 mmol) y NaI (39,93 mg, 0,27 mmol) La mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 20-100%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como el que se llevó directamente al siguiente paso.

Paso 2. 1-((5-Bromo-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol. Se añadió 1-((5-bromo-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-2-metilo-1H-imidazol-4-carbaldehído (347 mg, 1,12 mmol) en MeOH (5 ml) NaBH_4 (42,33 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en DCM. Las fracciones orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 50 - 100%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título.

Intermedio 36. 1-((5-Bromo-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-amina.

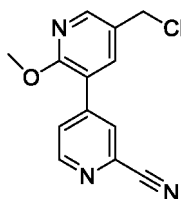
[0400]



Paso 1. 3-Bromo-2-metoxi-5-((3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)piridina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 5 con las sustituciones de material de partida apropiadas. Paso 2. 1-((5-Bromo-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-amina. A una solución de 3-bromo-2-metoxi-5-((3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)piridina (1,0 g, 3,18 mmol) en AcOH (15 ml), y se añadió agua (4 ml) de zinc (2,07 g, 31,8 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. El sólido bruto se disolvió en DCM (50 ml), se sonicó y se filtró (se repitió dos veces). Los extractos de DCM combinados se lavaron con sat. ac. NaHCO_3 y las capas separadas. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se trituró con hexanos para dar el compuesto del título.

Intermedio 37. 5-(Clorometilo)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-2'-carbonitrilo.

[0401]



Paso 1. 2'-cloro-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-carbaldehído. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 8, Paso 3, empleando 5-bromo-6-metoxinicotinaldehído (Intermedio 27) y ácido (2-cloropiridina-4-ilo) borónico. $[\text{M}+\text{H}] = 249,25$.

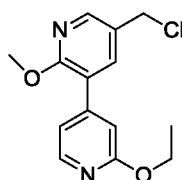
Paso 2. 5-formilo-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-2'-carbonitrilo. En un vial de microondas de 10 ml se agregaron 2'-cloro-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-carbaldehído (684 mg, 2,75 mmol), dicianozinc (226 mg, 1,93 mmol), Pd(PPh₃)₄ (318 mg, 0,28 mmol) y DMF (15 ml). El vial se tapó, se purgó con nitrógeno, luego se calentó a 150°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. La fase orgánica restante se trató con salmuera, se secó (NaSO₄), se filtró y se concentró. La purificación (FCC, SiO₂, 0-75% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (602,00 mg, 91%). [M+H] = 240,28.

Paso 3. 5-(Hidroximetilo)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-2'-carbonitrilo. En un matraz de 100 ml de fondo redondo que contiene 5-formilo-2-metoxi-[3,4'-bi-piridina]-2'-carbonitrilo (602 mg, 2,52 mmol) se añadió MeOH (25 ml) seguido de NaBH₄ (95 mg, 2,52 mmol). La mezcla de rxn se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se interrumpió con HCl (1 ml), luego se concentró. El residuo se diluyó con sat. ac. NaHCO₃ y EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (219 mg, 36%) como un sólido blanco. El material bruto se usó sin purificación adicional. [M+H] = 242,30.

Paso 4. 5-(Clorometilo)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-2'-carbonitrilo. A una solución de 5-(hidroximetilo)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-2'-carbonitrilo (219,3 mg, 0,91 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (130 µl, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,2225 g, 94%). [M+H] = 260,27.

Intermedio 38. 5-(Clorometilo)-2'-etoxi-2-metoxi-3,4'-bipiridina.

[0402]

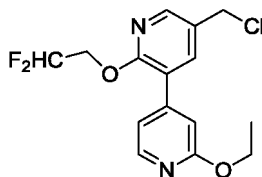


Paso 1. (2'-cloro-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo)metanol. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 8, Paso 3, empleando (5-bromo-6-metoxipiridina-3-ilo)metanol (Intermedio 23) y ácido (2-cloropiridina-4-ilo) borónico. [M+H] = 251,30.

Paso 2. (2'-Etoxi-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo)metanol. Una solución de (2'-cloro-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo)metanol (925 mg, 3,69 mmol) en NaOEt al 21% p/p en EtOH (22 ml) se calentó a 75°C durante 8 h bajo nitrógeno. La mezcla de rxn se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico 1 M (2X), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación (FCC, SiO₂, 0-75% EtOAc/hexanos) proporcionó (0,499 g, 52%) del compuesto del título como un aceite ámbar. [M+H] = 261,39.

Paso 3. 5-(Clorometilo)-2'-etoxi-2-metoxi-3,4'-bipiridina. Una solución de (2'-etoxi-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo)metanol (499,30 mg, 1,92 mmol) en DCM (10 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se enfriaron en un baño de agua con hielo durante 5 minutos. Se añadió cloruro de tionilo (0,35 ml, 4,8 mmol) gota a gota durante 1 minuto. Se formó inmediatamente un ppt blanco. La mezcla de rxn se agitó durante 1 h a ta, después se inactivó con una solución sat. ac. de NaHCO₃. las capas se separaron, y la aq. fase se extrajo con DCM. la fase orgánica combinada se secó (NaSO₄), se filtraron y se concentraron para dar (543 mg, 101%) del compuesto del título como un aceite ámbar. [M+H] = 278,38 Intermedio 39. 5-(Clorometilo)-2-(2,2-difluoroetoxi)-2'-etoxi-3,4'-bipiridina.

[0403]

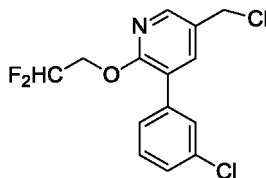


[0404] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 38, empleando (5-bromo-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo)metanol y ácido (2-cloropiridina-4-ilo)ácido borónico en la Paso 1. [M+H] = 329,37.

Intermedio 40. 5-(Clorometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-(2,2-difluoroetoxi)piridina.

[0405]

5



10

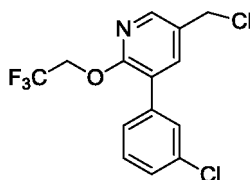
15 **[0406]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 38, empleando (5-bromo-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo)metanol y (2-clorofenilo)ácido borónico en Paso 1. [M+H] = 318,30.

Intermedio 41. 5-(Clorometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina.

[0407]

20

25



30

35

Paso 1 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo. A una solución de 5-bromo-6-cloronicotinato de metilo (3,00 g, 11,98 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroetanol (1,44 g, 14,37 mmol). La solución se enfrió en un baño de agua con hielo en nitrógeno durante 5 minutos, luego se añadió *tert*-butóxido de potasio (12,58 ml, 1,00 mol/l, 12,58 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, después se diluyó con NaHCO₃ y EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-15% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (2,355 g, 63%) como un sólido blanco. [M+H] = 314,22/317,22.

40

Paso 2. (5-Bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo)metanol. A una solución enfriada, 0°C, de 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato (2,36 g, 7,50 mmol) en THF (20 ml) bajo nitrógeno, se le añadió DIBAL (15,00 ml, 1,00 mol/L, 15,00 mmol) durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente donde se agitó durante 8 h. La mezcla de rxn se concentró, luego se diluyó con DCM y se agitó 48 h con NaOH 1 M (25 ml). Las capas se separaron, y el aq. la fase se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar (2,778 g, 130%) del compuesto del título como un aceite incoloro. [M+H] = 286,23/288,23.

45

Paso 3. (5-(3-Clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo)metanol. A una solución de (5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo)metanol (1,50 g, 5,24 mmol) en ACN (10,0 ml) se añadió ácido 3-cloro-fenilo-borónico (902,02 mg, 5,77 mmol), Pd(dppf)Cl₂. DCM (42,82 mg, 0,05 mmol) y 2 M ac. Na₂CO₃ (10,0 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó con irradiación de microondas durante 30 minutos a 100°C. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La purificación (FCC, SiO₂, 0-50% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,0937 g, 66%) como un aceite ámbar. [M+H] = 318,30.

50

Paso 4. 5-(Clorometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina. A una solución enfriada a 0°C de (5-(3-clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo)metanol (1,09 g, 3,4 mmol) en DCM (15,0 mL), se añadió cloruro de tionilo (0,63 ml, 8,6 mmol) gota a gota durante 1 minuto. Un ppt blanco se formó de inmediato. Después de agitar 1 h a temperatura ambiente, se añadió más cloruro de tionilo (300 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h adicionales. La reacción fue apagada con sat. ac. NaHCO₃, las capas se separaron, y el aq. la fase se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó (NaSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar (0,9143 g, 79%) del compuesto del título como un aceite ámbar. [M+H] = 336,24.

55

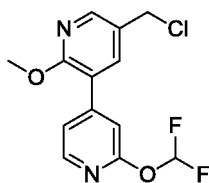
60

Intermedio 42. 5-(Clorometilo)-2'-(difluorometoxi)-2-metoxi-3,4'-bipiridina.

[0408]

65

5

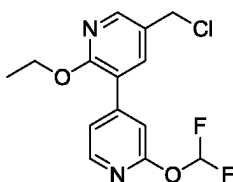


10 **[0409]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 38, Paso 1 y el Paso 3, empleando 2-(difluorometoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina y (5-bromo-6-metoxipiridina-3-ilo)metanol (Intermedio 23) en el Paso 1. [M+H] = 301,04.

Intermedio 43. 5-(Clorometilo)-2'-(difluorometoxi)-2-etoxi-3,4'-bipiridina.

15 **[0410]**

20



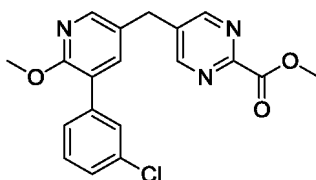
25

30 **[0411]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 38. [M+H] = 315,05.

Intermedio 44. 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-carboxilato de metilo.

35 **[0412]**

40



45

45 Paso 1. 5-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-carbonitrilo. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 7, Paso 1, empleando 5-(clorometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina (Intermedio 30) y 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)pirimidina-2-carbonitrilo, y sustituyendo Pd(PPh₃)₄ por Pd(dppf)Cl₂ · DCM. [M+H] = 337,34.

50

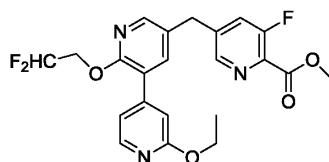
50 Paso 2. 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-carboxilato de metilo. A una solución enfriada a 0°C, se añadió cloruro de acetilo húmedo (2,0 ml) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos adicionales. a 0°C, luego se agrega a 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-carbonitrilo (278,4 mg, 0,83 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2,5 h. La mezcla de rxn se concentró, se diluyó con EtOAc, se neutralizó con sat. ac. NaHCO₃. Las capas se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (277,5 mg, 91%) del compuesto del título como un aceite incoloro que contiene algo del ácido carboxílico correspondiente. El compuesto del título se usó crudo en el siguiente paso. [M+H] = 370,37.

55

Intermedio 45. 5-((2-(2,2-difluoroetoxi)-2'-etoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo)metilo)-3-fluoropicolinato de metilo.

60 **[0413]**

65

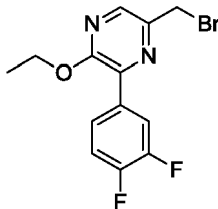


65

[0414] Preparado de la misma manera que el Intermedio 44 usando el Intermedio intermedio 39. $[M+H] = 448,39$.

Intermedio 46. 5-(Bromometilo)-3-(3,4-difluorofenilo)-2-etoxipirazina.

5 **[0415]**

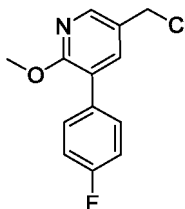


10

15 **[0416]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1.

Intermedio 47. 5-(clorometilo)-3-(4-fluorofenilo)-2-metoxipiridina.

20 **[0417]**

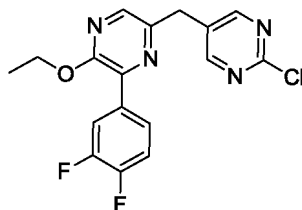


25

30 **[0418]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 17, empleando (5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metanol. Intermedio 48. 2-cloro-5-((6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina.

35 **[0419]**

35



40

45

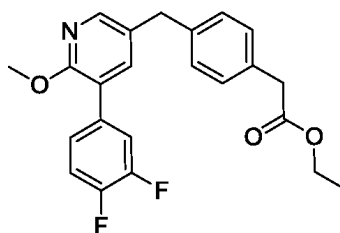
[0420] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, Paso 3, empleando 5-(bromometilo)-3-(3,4-difluorofenilo)-2-etoxipirazina (Intermedio 46) y ácido (2-cloropirimidina-5-ilo) borónico, sustituyendo ac. NaHCO_3 para Na_2CO_3 . $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (s, 2H), 7,98-8,05 (m, 2H), 7,87-7,93 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 4,50 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 1,47 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H). $[M+H] = 363,4$.

50

Intermedio 49. 2-(4-([5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)fenilo)acetato de etilo.

55 **[0421]**

55



60

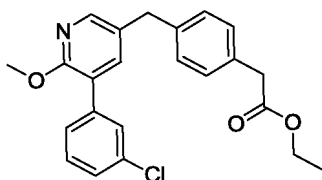
65 **[0422]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 24, empleando 5-(clorometilo)-3-(3,4-difluorofenilo)-2-metoxipiridina y ácido (4-(2-etoxi-2-oxoetilo)fenilo) borónico. $[M+H] = 398,41$.

Intermedio 50. 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetato de etilo.

[0423]

5

10



15

[0424] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 24, empleando el Intermedio 30 y ácido (4-(2-etoxi-2-oxoetilo)fenilo) borónico. $[M+H] = 396,32$.

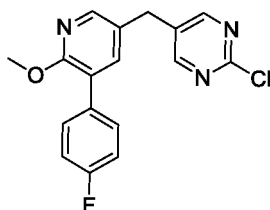
Intermedio 51. 2-cloro-5-((5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina.

20

[0425]

25

30



[0426] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 24, empleando el Intermedio 47 y ácido (2-cloropirimidina-5-ilo) borónico. $[M+H] = 330,40$.

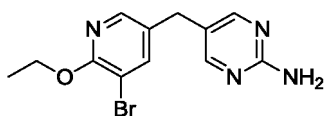
35

Intermedio 52. 5-((5-Bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-amina.

[0427]

40

45



[0428] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 21, a partir de 3-bromo-5-(clorometilo)-2-etoxipiridina (Intermedio 17) y ácido 2-amino-pirimidina-5-borónico.

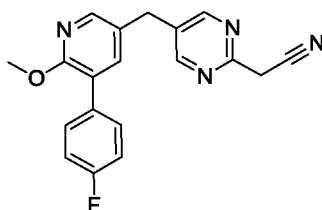
50

Intermedio 53. 2-(5-((5-(4-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo) acetonitrilo.

[0429]

55

60



[0430] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 7, a partir de 5-(clorometilo)-3-(4-fluorofenilo)-2-metoxipiridina (Intermedio 47) y 2-(5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)pirimidina-2-ilo) acetonitrilo.

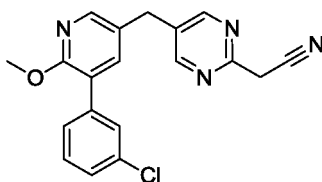
65

Intermedio 54. 2-(5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo) acetonitrilo.

[0431]

5

10

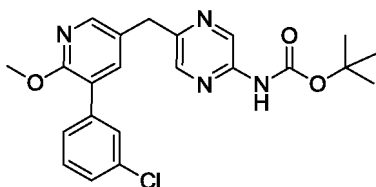


15 [0432] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 10, Paso 1, empleando el Intermedio 30 y 2-(5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)pirimidina-2-ilo) acetonitrilo, omitiendo el agua como co-solvente.

Intermedio 55. (5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-ilo)carbamato de *terc*-butilo.

20 [0433]

25



30

[0434] Una solución de 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-((4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)metilo)piridina (Intermedio 31, 127,7 mg, 0,36 mmol), (5-bromopirazina-2-ilo)carbamato de *terc*-butilo (126,53 mg, 0,46 mmol), K₂CO₃ (98 mg, 0,70 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (32,8 mg, 0,03 mmol) en dioxano (3,00 ml) y agua (600,00 μl) se calentó a 110°C durante la noche.

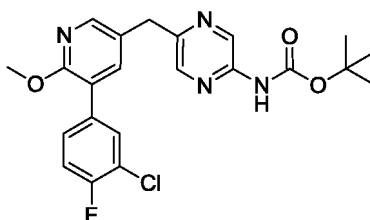
35

Intermedio 56. (5-((5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-ilo)carbamato de *terc*-butilo.

[0435]

40

45



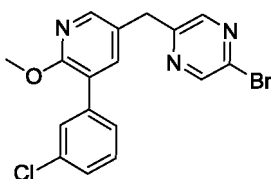
50 [0436] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 21, empleando 3-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-(clorometilo)-2-metoxipiridina (Intermedio 26) y *terc*-butilo(5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)pirazina-2-ilo)carbamato.

55 Intermedio 57. 2-Bromo-5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina.

[0437]

60

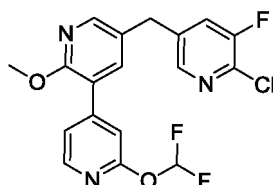
65



[0438] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 55, empleando 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-((4,4,5,5-tetrametilo-1,3, 2-dioxaborolano-2-ilo)metilo)piridina (Intermedio 31) y 2-bromo-5-yodopirazina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, *J* = 1,57 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 0,78 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,31-7,43 (m, 3H), 4,10 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

Intermedio 58. 5-((6-Cloro-5-fluoropiridina-3-ilo)metilo)-2'-(difluorometoxi)-2-metoxi-3,4'-bipiridina.

[0439]

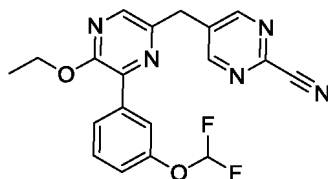


[0440] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1, usando el Intermedio 39, empleando calentamiento por microondas, sustituyendo bicarbonato de sodio por carbonato de sodio.

Ejemplos:

Ejemplo 1. 5-((3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-carbonitrilo.

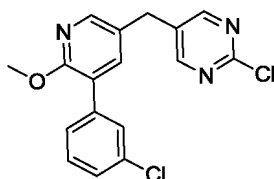
[0441]



[0442] En un vial de microondas de 5 ml se combinó 5-(bromometilo)-3-(3-(difluorometoxi)fenilo)-2-etoxipirazina (Intermedio 1, 176,00 mg, 0,49 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)pirimidina-2-carbonitrilo (124,55 mg, 0,54 mmol), EtOH (2,45 ml), benceno (7,00 ml), Pd(PPh₃)₄ (56,63 mg, 0,05 mmol) y ac. NaHCO₃ (1,38 ml, 1,15 mol/L, 1,59 mmol). El vial se selló, se purgó con nitrógeno y se calentó a 125°C en condiciones de microondas durante 15 minutos. El agua se eliminó de la reacción con una pipeta, y la mezcla de reacción cruda se filtró a través de CELITE®, y se lavó con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 - 30%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 53%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,94 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,85 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 2,3, 7,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,61 (m, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 384,15.

Ejemplo 2. 2-cloro-5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina.

[0443]

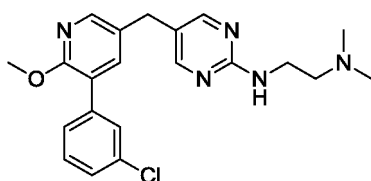


[0444] A una solución de 5-(bromometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina (Intermedio 2, 100 mg, 0,321 mmol), ácido (2-cloropirimidina-5-ilo) borónico (76 mg, 0,481 mmol) en ACN (3,2 ml) se añadió NaHCO₃ (417 mg, 1,282 mmol) y PdCl₂(dppf)-DCM (23 mg, 0,032 mmol). La reacción se calentó en condiciones de microondas, a 120°C durante 12 minutos. El agua se eliminó de la reacción con una pipeta, y la mezcla de reacción cruda se filtró a través de CELITE® y se lavó con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre sílice. La

purificación (FCC, SiO₂, 30-70% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (61 mg, 55%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (s, 2H), 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 3H), 3,83 (s 2H), 3,73 (s, 3H). [M+H] = 346,11.

5 Ejemplo 3. {2-[[5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etilo]dimetilamina.

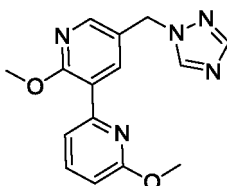
[0445]



10
15
20 [0446] A una solución de 2-cloro-5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina (Ejemplo 2, 50,00 mg, 0,14 mmol) en ACN (1,44 ml), se añadió *N*1,*N*1-dimetiletano-1,2-diamina (0,03 ml, 0,29 mmol) y DIPEA (77,13 μL, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 15 minutos. Se añadió EtOAc (5 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con agua (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-15% MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (15,6 mg, 28%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,67 (br s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,51 - 7,34 (m, 2H), 6,79 (br s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,42 - 2,37 (m, 4H), 2,17 (s, 6H). [M+H] = 398,20.

25 Ejemplo 4. 2-metoxi-3-(6-metoxipiridina-2-ilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0447]

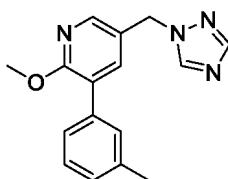


30
35
40 [0448] Una solución de 5-((1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)-3-bromo-2-(difluorometoxi)piridina (Intermedio 13, 50 mg, 0,16 mmol), ácido (6-metoxipiridina-2-ilo) borónico (46 mg, 0,30 mmol), en EtOH (2,45 ml), benceno (7,00 ml), se combinó con Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0,02 mmol) y 4 M ac. Na₂CO₃ (3 ml) en un vial de microondas. El vial se selló, se purgó con nitrógeno y se calentó en condiciones de microondas a 120°C durante 12 minutos. El agua se eliminó de la reacción con una pipeta, y la mezcla de reacción cruda se filtró a través de CELITE®, y se lavó con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, EtOAc al 30-70%/hexanos) proporcionó el compuesto del título (11,9 mg, 25%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 5,93 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,14 (s, 3H). [M+H] = 298,02.

45
50 [0449] Los Ejemplos 5-12 se prepararon de manera análoga a los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 o 2, con los materiales de partida y las sustituciones de reactivo apropiados.

55 Ejemplo 5. 2-metoxi-3-(3-metilfenilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0450]

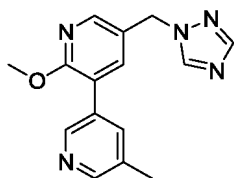


^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 3H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 281,36$.

5 Ejemplo 6. 2-metoxi-3-(5-metilpiridina-3-ilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0451]

10



15

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,04 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 282,09$.

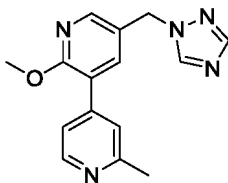
20

Ejemplo 7. 2-metoxi-3-(2-metilpiridina-4-ilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0452]

25

30



35

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 - 8,63 (m, 2H), 8,37 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,00 - 7,85 (m, 2H), 7,58 - 7,43 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 282,20$.

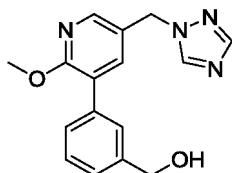
40

Ejemplo 8. {3-[2-Metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina-3-ilo]fenilo}metanol.

[0453]

45

50



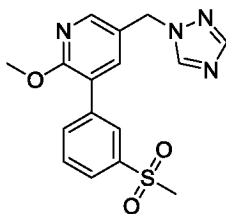
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,45 - 7,26 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 5,22 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 297,23$.

55

Ejemplo 9. 3-(3-Metanosulionilfenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0454]

5



10

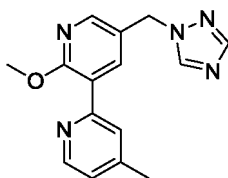
15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,56$ Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,15 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 345,21$.

20

Ejemplo 10. 2-metoxi-3-(4-metilpiridina-2-ilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0455]

25



30

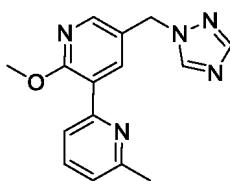
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 282,31$.

35

Ejemplo 11. 2-metoxi-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0456]

40



45

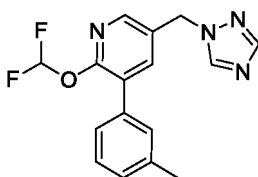
50 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 1H), 8,22 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 5,1, 7,8$ Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 282,39$.

Ejemplo 12. 2-(Difluorometoxi)-3-(3-metilfenilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

55

[0457]

60

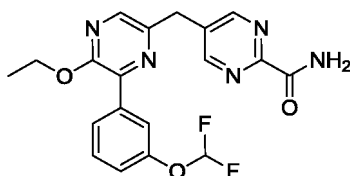


65

[0458] Como una mezcla de compuestos, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,72-8,61 (m, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 2,35 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 317,15$.

5 Ejemplo 13. 5-((6-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-carboxamida.

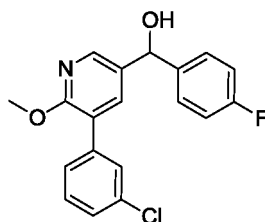
[0459]



[0460] A una solución de 5-((6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-carbonitrilo (Ejemplo 1, 100,00 mg, 0,26 mmol) en MeOH (1,3 ml) se añadió ac. NaOH (0,78 ml, 0,78 mmol), seguido por H_2O_2 (0,78 ml, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y el precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 67%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,93 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,81 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 - 7,02 (m, 2H), 4,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 402,26$.

Ejemplo 14. [5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metanol.

[0461]

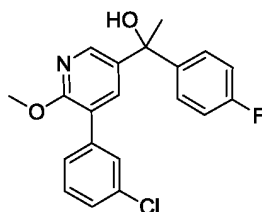


[0462] A una solución enfriada, -78°C , de 5-bromo-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina (Intermedio 7, 1,5 g, 5 mmol) en THF (25 ml), bajo de nitrógeno, se añadió $n\text{BuLi}$ (4,8 ml, 5,5 mmol) gota a gota durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 40 min. Se añadió una solución de 4-fluorobenzaldehído (744 mg, 6 mmol) en THF (2ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a -78°C . La reacción fue apagada con sat. Na_2SO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0-25% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (1,65 g, 96%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,29 (m, 5H), 7,07 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 3,93 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 344,18$.

[0463] Los Ejemplos 15-16 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 14, con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 15. 1-[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]-1-(4-fluorofenilo)etano-1-ol.

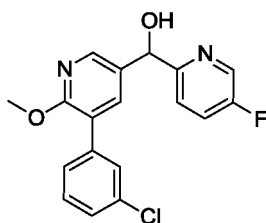
[0464]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 7,04 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 358,21$.

Ejemplo 16. [5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](5-fluoropiridina-2-ilo)metanol.

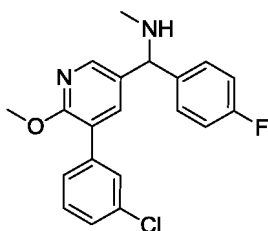
[0465]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,77 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,45 - 7,28 (m, 3H), 5,87 (s, 1H), 3,93 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 345,19$.

Ejemplo 17. {[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metilo}(metilo)amina.

[0466]



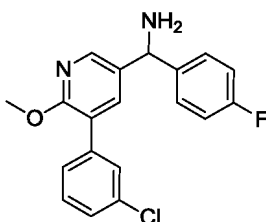
Paso 1. 5-(Cloro (4-fluorofenilo)metilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina. A una solución enfriada, 0°C , de [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metanol (Ejemplo 14, 1,43 g, 4,17 mmol), en DCM (10 ml), se añadió cloruro de tionilo (744 mg, 6,25 mmol) gota a gota. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. La purificación (FCC, SiO_2 , 0-10% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título, que se usó directamente para el siguiente paso.

Paso 2. {[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metilo}(metilo)amina. A una solución de 5-(cloro (4-fluorofenilo)metilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina (70 mg, 0,193 mmol) en ACN (2ml) se añadió K_2CO_3 (53 mg, 0,39 mmol), NaI (5 mg, 0,03 mmol) y metilamina (0,5 ml, 0,97 mmol). La reacción se selló y se calentó a 45°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró. La purificación (FCC, SiO_2 , 0-10% MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (23 mg, 33%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,27 (m, 3H), 7,18 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,54 - 5,49 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). $[\text{M}^+$; pérdida de $\text{NHMe}] = 326,14$.

[0467] Los Ejemplos 18-19 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 17, con los materiales de partida apropiados y sustituciones de reactivos.

Ejemplo 18. [5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metanamina.

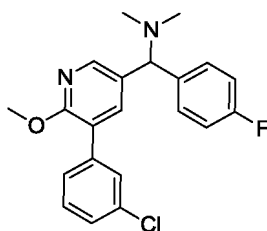
[0468]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 3,96 (s, 3H). $[\text{M}^+$; pérdida de NH_2] = 326,14.

5 Ejemplo 19. {[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metilo}dimetilamina.

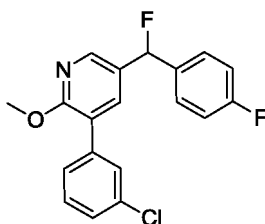
[0469]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 5,1, 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 5,51 - 5,38 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,88 - 2,74 (m, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 371,20$.

Ejemplo 20. 3-(3-Clorofenilo)-5-[fluoro(4-fluorofenilo)metilo]-2-metoxipiridina.

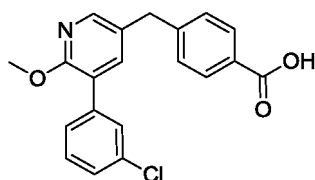
[0470]



[0471] A una solución de [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metanol (Ejemplo 14, 70 mg, 0,18 mmol) en DCM (1 ml) fue se añadió Deoxo-Fluor® (79 mg, 0,36 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0-10% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (21 mg, 34%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 5H), 7,15 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,70 - 6,52 (m, 1H), 3,96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 346,17$.

Ejemplo 21. Ácido 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]benzoico.

[0472]



Paso 1. Se preparó 4-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)benzoato de metilo de manera análoga al Ejemplo 2 con la sustitución apropiada del material de partida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0-50% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título. $[\text{M}+\text{H}] = 368,11$

Paso 2. Ácido 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]benzoico. A una solución de 4-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)benzoato de metilo (91 mg, 0,248 mmol) en MeOH (2ml) se añadió 2 N ac. NaOH (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el sólido resultante se trituró con éter dietílico. El sólido blanco resultante se

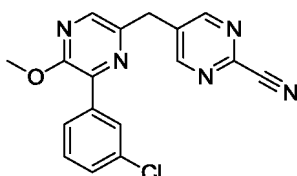
disolvió en DCM y se filtró para eliminar los sólidos inorgánicos. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 85%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 5H), 4,05 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 354,13$.

5

Ejemplo 22. 5-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo.

[0473]

10



15

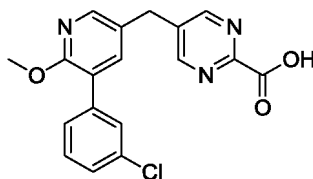
[0474] Ejemplo 22 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, con los materiales de partida apropiados y sustituciones de reactivos. $[\text{M}+\text{H}] = 338,10$

20

Ejemplo 23. Ácido 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxílico.

[0475]

25



30

[0476] Una solución de 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo (Ejemplo 22, 30 mg, 0,0845 mmol) en MeOH (1,54 mL) se calentó a 50°C hasta que el material de partida se disolvió. 1 N ac. NaOH (0,23 ml, 0,23 mmol) seguido por H_2O_2 (0,23 ml, 1,00 mol/L, 0,23 mmol) y la solución se calentó a 50°C durante 2 h adicionales. Se añadió agua (5 ml) y la reacción se filtró y se lavó con agua (3 x 5 ml). Se observó una mezcla de productos; Ácido 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxílico (el compuesto del título) y 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida (Ejemplo 24, 4 mg, 13%). El filtrado contenía el ácido, y la capa de agua se acidificó con HCl concentrado (3 gotas) y se extrajo con DCM (3 X 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 74%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (br s, 2H), 8,11 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 - 7,27 (m, 3H), 4,14 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 356,13$

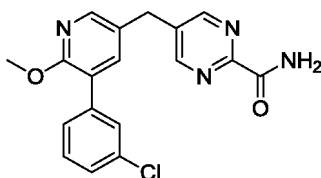
35

40

Ejemplo 24. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida.

[0477]

50



55

[0478] el compuesto del título se hizo en una manera análoga a la del Ejemplo 13. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 2H), 8,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 - 7,29 (m, 3H), 4,12 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 355,21$.

60

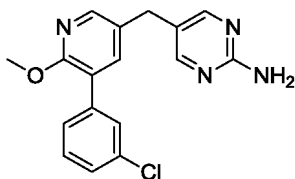
[0479] Los Ejemplos 25, 27-30, 32-35, 37-43, 45-89, 91-108 se prepararon de manera análoga a los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 o 2, con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos.

65

Ejemplo 25. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

[0480]

5



10

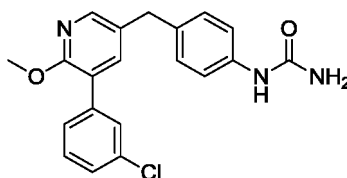
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 2H), 8,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 327,21$.

15

Ejemplo 26. 4-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)urea.

[0481]

20



25

Paso 1. 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(4-nitrobencilo)piridina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del Intermedio 2 y ácido 4-nitrofenilo borónico para proporcionar un sólido de color tostado. $[\text{M}+\text{H}] = 355,07$.

30

Paso 2. 4-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo) anilina. Una solución de 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(4-nitrobencilo)piridina (162 mg, 0,45 mmol), HOAc (3 ml), agua (1 ml) y zinc (292,5 mg, 4,5 mmol) se calentó a 60°C durante 1 h, luego se filtró caliente a través de una almohadilla de Celite® de 1 cm y se usó directamente para el siguiente paso.

35

Paso 3. 4-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)urea. Se añadió KCNO (73 mg, 0,9 mmol) a la solución de 4-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo) anilina de la Paso 2. La mezcla se sonicó durante 20 minutos para proporcionar un ppt gomoso. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con ac. Na_2CO_3 a pH 7, a continuación, se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido, que se trituroó con DCM para dar (55 mg, 34%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,41 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,75 (s, 2H), 3,85 - 3,81 (m, 5H). $[\text{M}+\text{H}] = 368,27$.

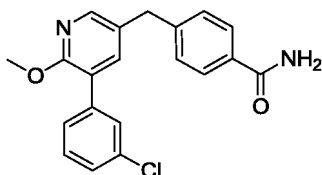
40

Ejemplo 27. 4-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]benzamida.

45

[0482]

50



55

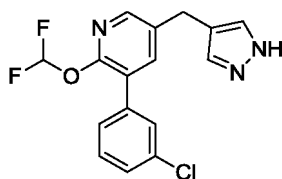
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 5H), 4,03 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 353,13$.

60

Ejemplo 28. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1H-pirazol-4-ilmetilo)piridina.

[0483]

5



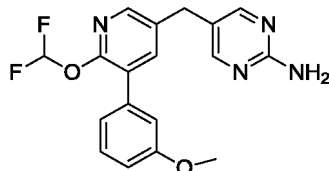
10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,61 (br s, 1H), 7,92 - 7,43 (m, 9H), 3,84 (s, 2H). [M+H] = 336,18.

15 Ejemplo 29. 5-[[6-(Difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

[0484]

20



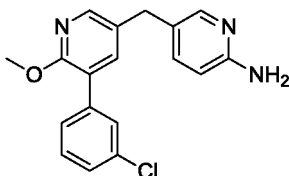
25

^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,19 (s, 2H), 8,07 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,02 - 7,10 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,22, 1,57 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 2H). [M+H] = 359,28.

30 Ejemplo 30. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-amina.

[0485]

35



40

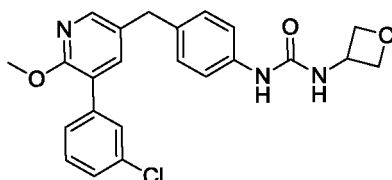
^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 2H). [M+H] = 326,26.

45

Ejemplo 31. 1-(4-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)-3-(oxetano-3-ilo)urea.

[0486]

50



55

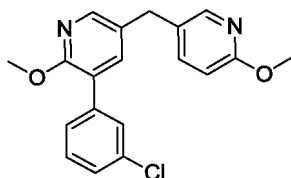
60 [0487] A una solución de ácido 4-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)benzoico (Ejemplo 21, 90 mg, 0,25 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió DIPEA (33 mg, 0,25 mmol) y DPPA (77 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. El LCMS confirmó la desaparición del ácido de partida. Se añadió una solución de clorhidrato de oxetano-3-amina (41,5 mg, 0,38 mmol), DIPEA (49 mg, 0,38 mmol) y DCM (2ml) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El LCMS confirmó la presencia del producto. Todos los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO $_2$, 0 - 5% de, MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (50 mg,

65

46%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 7,41 - 7,24 (m, 5H), 7,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,87 (br s, 3H), 4,55 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, ^2H). $[\text{M}+\text{H}] = 424,20$.

Ejemplo 32. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(6-metoxipiridina-3-ilo)metilo]piridina.

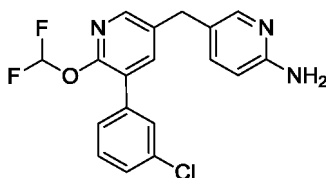
[0488]



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,10 (dd, $J = 2,0, 6,3$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 6,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 341,19$.

Ejemplo 33. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-amina.

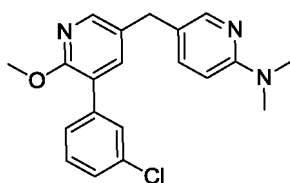
[0489]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 2,0, 9,4$ Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,51 - 7,30 (m, 5H), 6,89 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,88 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 362,31$.

Ejemplo 34. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-N,N-dimetilpiridina-2-amina.

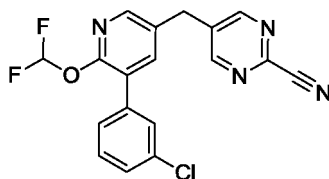
[0490]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 6,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,04 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 354,22$.

Ejemplo 35. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo.

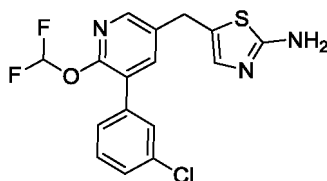
[0491]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2 0,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,38 (m, 5H), 4,21 - 4,17 (m, 2H). [M+H] = 373,14.

5 Ejemplo 36. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1,3-tiazol-2-amina.

[0492]



Paso 1. 3-(3-clorofenilo)-5-(dibromometilo)-2-(difluorometoxi)piridina se preparó de una manera análoga a Intermedio 1, Pasos 4, con el apropiado a partir sustituciones de material. [M+H] = 426,1, 428,1, 430,1.

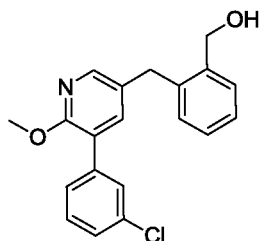
Paso 2. 5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)nicotinaldehído. A una solución de 3-(3-clorofenilo)-5-(dibromometilo)-2-(difluorometoxi)piridina (700 mg, 1,65 mmol) en ACN (2ml) se añadió una solución de Na₂CO₃ (525 mg, 5,0 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 16 h. El LCMS mostró conversión completa. Todos los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-20%, EtOAc/hexanos) proporcionó 5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)nicotinaldehído (355 mg, 76%). [M+H] = 284,1.

Paso 3. (5-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)(hidroxi)metilo)tiazol-2-ilo)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de *terc*-butilo(5-bromotiazol-2-ilo)carbamato (100 mg, 0,36 mmol) en THF (2ml) se enfrió a -78°C y *n*-butilo-litio (0,51 ml de solución 1,4 M en hexanos, Se añadieron 0,72 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C. Se añadió gota a gota a la reacción una solución de 5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)nicotinaldehído (112 mg, 0,39 mmol) en THF (2ml) y esta mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C. LCMS confirmó el producto. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo en EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 10 - 80%, EtOAc/hexanos) proporcionó *terc*-butilo(5-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)(hidroxi)metilo)tiazol-2-ilo)carbamato (73 mg, 42%). [M(-*t*Bu)+H] = 428,1.

Paso 4. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1,3-tiazol-2-amina. A una solución de (5-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)(hidroxi)metilo)tiazol-2-ilo)carbamato de *terc*-butilo (73 mg, 0,15 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TES (52,2 mg, 0,45 mmol) y TFA (102 mg, 0,90 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El LCMS mostró conversión completa. Todos los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se saturó. ac. NaHCO₃, las capas se agitan y se separan y la capa acuosa se extrae en DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 20 de - 100% de, EtOAc/hexanos) dio el compuesto del título (34,4 mg, 62%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,30 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 3,94 (s, 2H). [M+H] = 368,06.

Ejemplo 37. (2-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)metanol.

[0493]

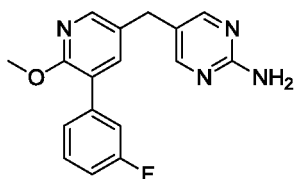


¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,44 - 7,14 (m, 7H), 4,63 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). [M+H] = 340,13.

Ejemplo 38. 5-[[5-(3-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

[0494]

5



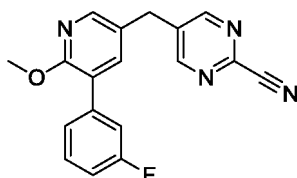
10

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 2H), 8,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 311,00$.

15 Ejemplo 39. 5-[[5-(3-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo.

[0495]

20



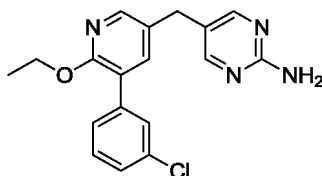
25

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,71 (s, 2H), 8,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,98 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 321,17$.

30 Ejemplo 40. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

[0496]

35



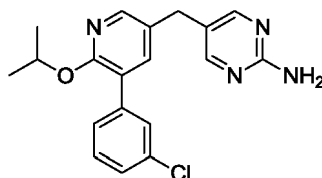
40

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 2H), 7,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 7,47 - 7,30 (m, 3H), 4,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 341,04$.

45 Ejemplo 41. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(propano-2-iloxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

[0497]

50



55

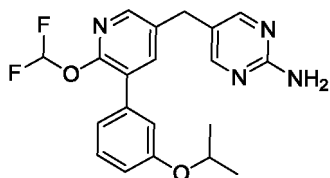
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 2H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,46 - 7,29 (m, 3H), 5,35 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 1,30 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 355,21$.

60

Ejemplo 42. 5-[[6-(Difluorometoxi)-5-[3-(propano-2-iloxi)fenilo]piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

[0498]

5



10

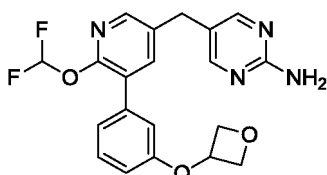
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 2H), 8,06 (d, $J = 2,0,3$ Hz, 1H), 7,78 - 7,29 (m, 3H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 4,68 - 4,55 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 1,32 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 387,25$.

15

Ejemplo 43. 5-[[6-(Difluorometoxi)-5-[3-(oxetano-3-iloxi)fenilo]piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

[0499]

20



25

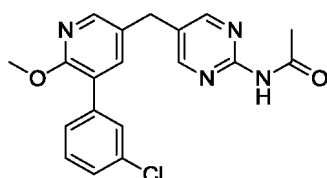
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 2H), 7,99 (d, $J = 2,0,3$ Hz, 1H), 7,69 - 7,24 (m, 3H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,84 - 6,80 (m, 1H), 6,75 - 6,70 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,92 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,64 - 4,59 (m, 2H), 3,78 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 401,22$.

30

Ejemplo 44. *N*-5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida.

[0500]

35



40

45

Paso 1. A una solución de 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina (Ejemplo 25, 50,0 mg, 0,15 mmol), en DCM (10 ml), se añadió y DIPEA (40 mg, 0,31 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (230 μl , (0,23 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró para proporcionar la imida correspondiente (aducto bis-acilado), que se utilizó crudo en el siguiente paso:

50

Paso 2. *N*-5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida. Una solución del crudo El producto de la Paso 1 en amoniaco añadido (7 N en metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación (FCC, SiO_2 , 0-100% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (11,4 mg, 21%) como un blanquecino sólido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,44 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,14 (d, $J = 2,0,7$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 369,20$.

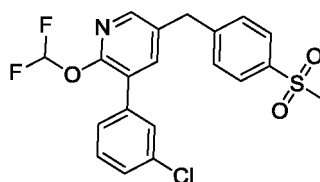
55

Ejemplo 45. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[4-metanosulfonilfenilo]metilo]piridina.

[0501]

60

65



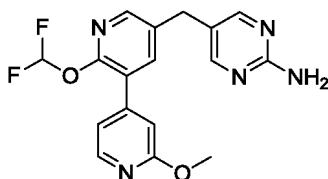
5

10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8$ 0,2 Hz, 2H), 7,78 - 7,37 (m, 8H), 4,16 (s, 2H), 3,08 (s, 3H).
[M+H] = 424,16.

Ejemplo 46. 5-{{6-(Difluorometoxi)-5-(2-metoxipiridina-4-ilo)piridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-amina.

15 **[0502]**

15



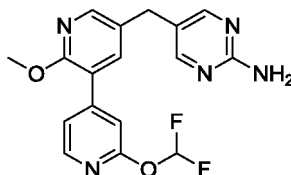
20

25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 hasta 8,16 (m, 4H), 7,85 (d, $J = 2$ 0,3 Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 1$ 0,0 Hz, 1H), 7,16 - 6,96 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 2H). [M+H] = 360,23.

Ejemplo 47. 5-{{5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-amina.

30 **[0503]**

30



35

40

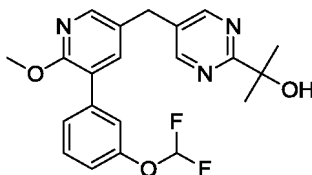
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 - 8,20 (m, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (s, 2H). [M+H] = 360,23.

Ejemplo 48. 2-[5-{{5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-ilo]propano-2-ol.

45

[0504]

45



50

55

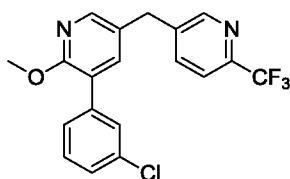
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (s, 2H), 8,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,31 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,12 (td, $J = 1,0, 7,4$ Hz, 1H), 7,03 - 6,64 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,20 (s, 6H). [M+H] = 402,26.

60

Ejemplo 49. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-{{6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo}metilo}piridina.

[0505]

5



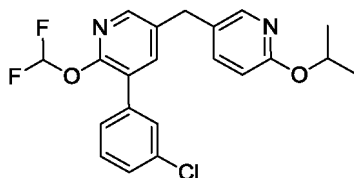
10

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 3H), 4,13 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 379,15$.

15 Ejemplo 50. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[6-(propano-2-iloxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina.

[0506]

20



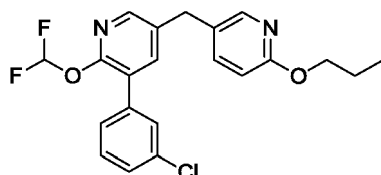
25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (dd, $J = 2,0,15, 10,37$ Hz, 2H), 7,31-7,72 (m, 7H), 6,64 (d, $J = 8,0,61$ Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,34 (d, $J = 6,26$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 405,22$.

30 Ejemplo 51. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[6-propoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina.

[0507]

35



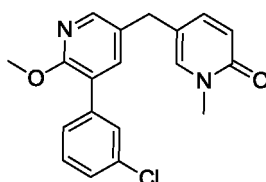
40

45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06-8,00 (m, 2H), 7,71-7,31 (m, 7H), 6,70 (d, $J = 9,0,00$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 6,85$ Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,80 (q, $J = 6,65$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J = 7,43$ Hz, 3H).

Ejemplo 52. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1-metilo-1,2-dihidropiridina-2-ona.

[0508]

50



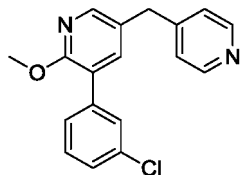
55

60 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 2,0,0$ Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 3H), 7,47 - 7,30 (m, 4H), 6,51 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,55 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 341,19$.

Ejemplo 53. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(piridina-4-ilmetilo)piridina.

[0509]

5



10

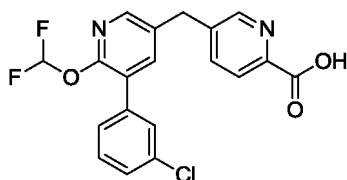
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 (d, *J* = 4,70 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,31 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 4,70 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). [M+H] = 311,13.

15

Ejemplo 54. Ácido 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carboxílico.

[0510]

20



25

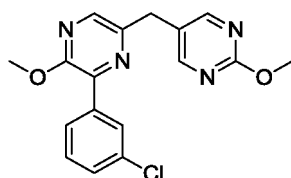
[0511] El Ejemplo 54 se preparó de manera análoga al Ejemplo 21, con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (br s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,12 - 7,94 (m, 1H), 7,93 - 7,75 (m, 2H), 7,72 - 7,57 (m, 3H), 7,56 - 7,39 (m, 3H), 4,10 (brs, 2H). [M+H] = 391,25.

Ejemplo 55. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(2-metoxipirimidina-5-ilo)metilo]pirazina.

35

[0512]

40



45

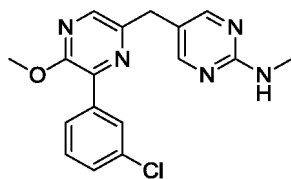
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,03 - 7,86 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 4,30 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 3H). [M+H] = 343,01.

Ejemplo 56. 5-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-*N*-metilpirimidina-2-amina.

50

[0513]

55



60

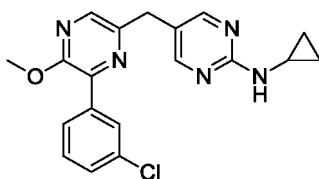
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (br s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,07 - 7,90 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 5,09 Hz, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 5H), 2,96 (s, 3H). [M+H] = 342,05.

Ejemplo 57. 5-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-*N*-ciclopropilpirimidina-2-amina.

65

[0514]

5



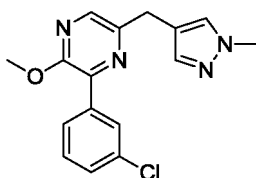
10

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 a 8,18 (m, 1H), 7,93 - 8,05 (m, 2H), 7,59 - 7,70 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 5,09$ Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 0,84 - 0,97 (m, 2H), 0,61 - 0,71 (m, 2H)) $[\text{M}+\text{H}] = 368,06$.

15 Ejemplo 58. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]pirazina.

[0515]

20



25

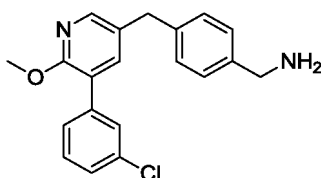
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,92 (m, 3H), 7,55 (br s, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 315,01$.

30

Ejemplo 59. (4-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)metanamina.

[0516]

35



40

45

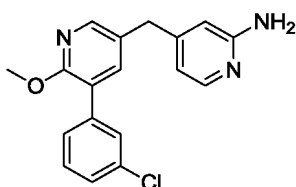
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, $J = 1,96$ Hz, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,44 - 7,14 (m, 6H), 3,94 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 339,10$.

Ejemplo 60. 4-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-amina.

50

[0517]

55



60

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,45 - 7,25 (m, 3H), 6,50 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 326,01$.

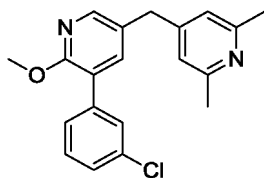
65

Ejemplo 61. 3-(3-Clorofenilo)-5-[(2,6-dimetilpiridina-4-ilo)metilo]-2-metoxipiridina.

[0518]

5

10



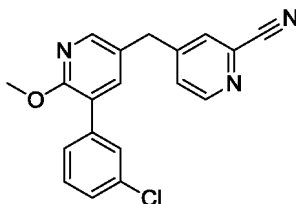
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,25 (m, 3H), 6,97 (s, 2H), 3,98 - 3,86 (m, 5H), 2,43 (s, 6H). [M+H] = 339,05.

Ejemplo 62. 4-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carbonitrilo.

[0519]

20

25



30

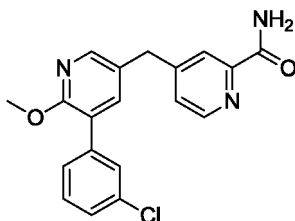
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (d, *J* = 5,09 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,35Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,35Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,96Hz, 2H), 7,48 - 7,26 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). [M+H] = 336,14.

Ejemplo 63. 4-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida.

[0520]

40

45



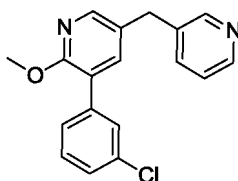
[0521] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 23, a partir de 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carbonitrilo (Ejemplo 62), la reacción se ejecuta a temperatura ambiente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (d, *J* = 5,09 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,96Hz, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,96Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,57 Hz, 2H), 7,54 - 7,33 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). [M+H] = 354,15.

Ejemplo 64. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(piridina-3-ilmetilo)piridina.

[0522]

60

65

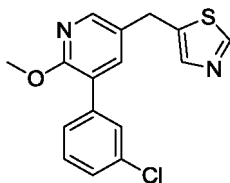


^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J = 1,2, 4,7$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 3H), 7,29 (dd, $J = 4,7, 7,8$ Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 318,09$.

5 Ejemplo 65. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,3-tiazol-5-ilmetilo)piridina.

[0523]

10



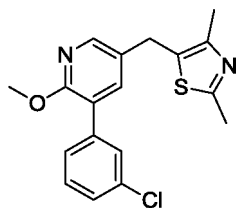
15

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 1H), 7,37 - 7,52 (m, 3H), 4,21 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 318,15$.

Ejemplo 66. 3-(3-Clorofenilo)-5-[(dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina.

[0524]

25



30

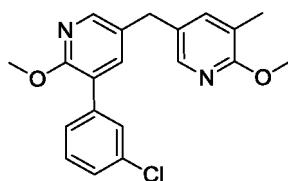
35

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 345,17$.

40 Ejemplo 67. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(6-metoxi-5-metilpiridina-3-ilo)metilo]piridina.

[0525]

45



50

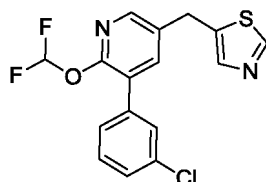
55 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 3,87 - 3,84 (m, 6H), 3,82 (s, 2H), 3,81 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 356,09$.

60

Ejemplo 68. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,3-tiazol-5-ilmetilo)piridina.

[0526]

60

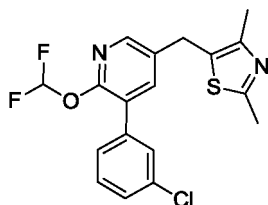


65

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 3H), 4,29 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 354,12$.

Ejemplo 69. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo)metilo]piridina.

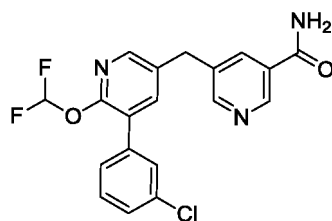
[0527]



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 381,15$.

Ejemplo 70. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-3-carboxamida.

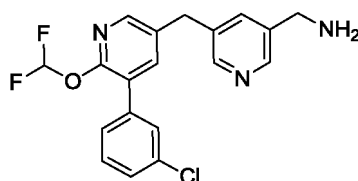
[0528]



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 4H), 4,09 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 391,05$.

Ejemplo 71. (5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-3-ilo)metanamina.

[0529]



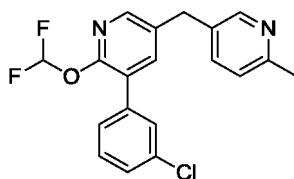
Paso 1. ((5-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)piridina-3-ilo)metilo)carbamato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, con las sustituciones de material de partida apropiadas.

Paso 2. (5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-3-ilo)metanamina. El compuesto purificado del Paso 1 se trató con una solución de TFA al 20% en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y sat. ac. NaHCO_3 . Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61-8,47 (m, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,22 (br s, 1H), 7,97 - 7,80 (m, 2H), 7,72 - 7,57 (m, 2H), 7,50 (br s, 2H), 4,12 - 4,03 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,15 (d, J = 4,7 Hz, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 377,25$.

Ejemplo 72. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(6-metilpiridina-3-ilo)metilo]piridina.

[0530]

5



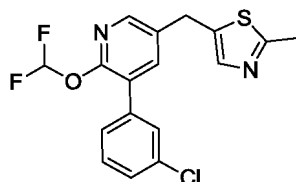
10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 361,06$.

15 Ejemplo 73. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(2-metilo-1,3-tiazol-5-ilo)metilo]piridina.

[0531]

20



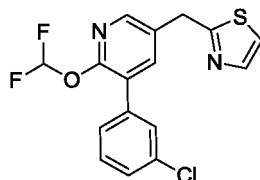
25

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 368,02$.

Ejemplo 74. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,3-tiazol-2-ilmetilo)piridina.

[0532]

35



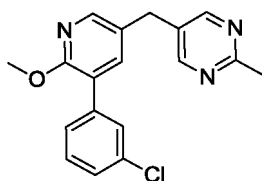
40

45 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,55-7,41 (m, 4H), 4,43 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 354,05$.

Ejemplo 75. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilpirimidina.

[0533]

50



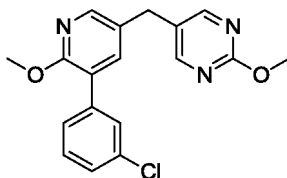
55

60 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 2H), 8,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,53 - 7,34 (m, 3H), 4,02 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 327,15$.

Ejemplo 76. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metoxipirimidina.

[0534]

5



10

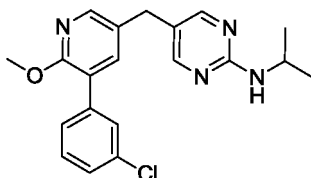
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 2H), 8,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,53 - 7,34 (m, 3H), 4,02 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 342,15$.

15

Ejemplo 77. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-*N*-(propano-2-ilo)pirimidina-2-amina.

[0535]

20



25

30

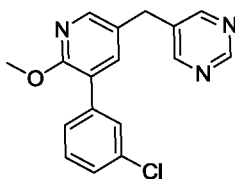
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (s, 2H), 8,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 3H), 7,35 (br s, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 1,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 370,05$.

35

Ejemplo 78. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina.

[0536]

40



45

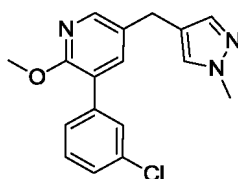
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,16 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,65 - 7,36 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,30 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 313,01$.

50

Ejemplo 79. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]piridina.

[0537]

55



60

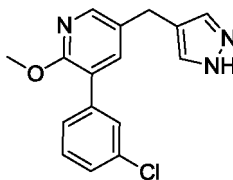
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 315,02$.

65

Ejemplo 80. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-pirazol-4-ilmetilo)piridina.

[0538]

5



10

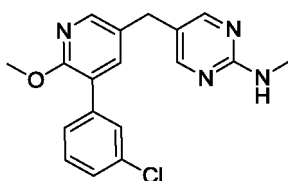
15 Paso 1. *tert*-butilo 4-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1*H*-pirazol-1-carboxilato. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, con las sustituciones de material de partida apropiadas. Paso 2. El compuesto purificado del paso 1 se trató con una solución de TFA al 20% en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y sat. NaHCO₃. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,50 - 7,36 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 2H). [M+H] = 301,02.

20

Ejemplo 81. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-*N*-metilpirimidina-2-amina.

25

[0539]



30

35

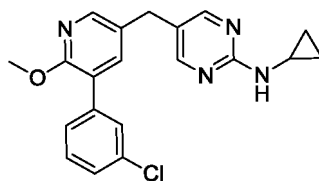
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (s, 2H), 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,80-3,75 (m, 3H), 3,73 (s, 2H). [M+H] = 342,05.

40

Ejemplo 82. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-*N*-ciclopropilpirimidina-2-amina.

[0540]

45



50

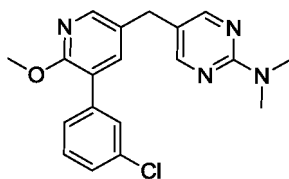
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (s, 2H), 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 0,71 - 0,61 (m, 2H), 0,53 - 0,38 (m, 2H). [M+H] = 368,02.

55

Ejemplo 83. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-*N,N*-dimetilpirimidina-2-amina.

[0541]

5

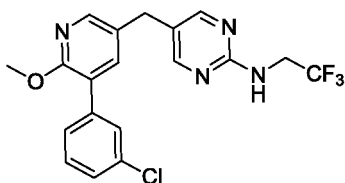


10 ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (s, 2H), 8,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 3,86 (s 3H), 3,73 (s, 2H), 3,01 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 355,18$.

Ejemplo 84. 5-[[6-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)pirimidina-2-amina.

15 **[0542]**

20



25

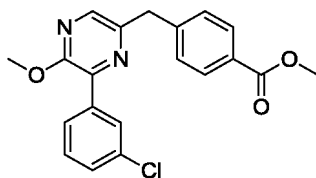
30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (s, 2H), 8,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,86 (s 3H), 3,73 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 409,14$.

30

Ejemplo 85. 4-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]benzoato de metilo.

35 **[0543]**

35



40

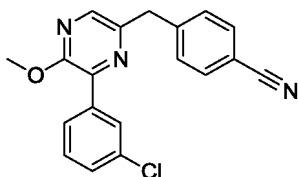
45 $[\text{M}+\text{H}] = 369,16$

45

Ejemplo 86. 4-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]benzonitrilo.

50 **[0544]**

50



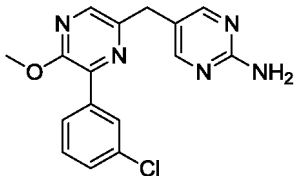
55

60 $[\text{M}+\text{H}] = 336,6$.

Ejemplo 87. 5-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

[0545]

5



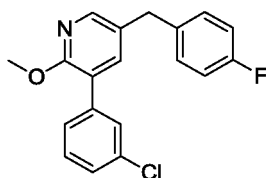
10

15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (t, $J = 3,72$ Hz, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 5,09$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 328,21$.

Ejemplo 88. 3-(3-Clorofenilo)-5-[(4-fluorofenilo)metilo]-2-metoxipiridina.

[0546]

20



25

30 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, $J = 2,0,3$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 2,0,5$ Hz, 2H), 7,42 - 7,21 (m, 5H), 7,01 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 328,26$.

Ejemplo 89. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina.

[0547]

35



40

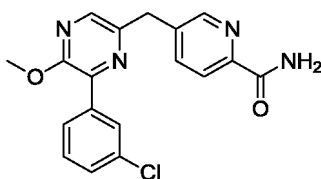
45

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 2H), 8,01 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 3,78 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 363,30$.

Ejemplo 90. 5-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo}piridina-2-carboxamida.

[0548]

55



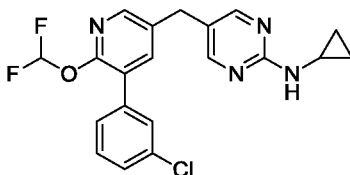
60

65 Paso 1. 5-((6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo)metilo)picolinato de metilo. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 a partir de ácido (6-(metoxicarbonilo)piridina-3-ilo)ácido borónico y el Intermedio 3. $[\text{M}+\text{H}] = 370,10$.

Paso 2. 5-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida. Una solución de 5-((6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo)metilo)picolinato (del Paso 1) y amoníaco (7N en metanol) se calentó a 60°C durante 8 h, luego se concentró bajo presión reducida. La trituración con éter dietílico obtuvo el compuesto del título (12 mg, 70%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,66 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,41 (d, J = 4,70 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,00 - 4,09 (m, 3H). [M+H] = 355,10.

Ejemplo 91. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-N-ciclopropilpirimidina-2-amina.

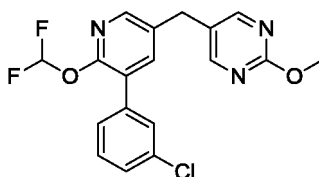
[0549]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (br s, 2H), 8,11 (br s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,48 - 7,68 (m, 2H), 7,35 - 7,46 (m, 3H), 3,90 (br s, 2H), 2,63 (br s, 1H), 0,76 (d, J = 6,26 Hz, 2H), 0,51 (br s, 2H). [M+H] = 403,12.

Ejemplo 92. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-metoxipirimidina.

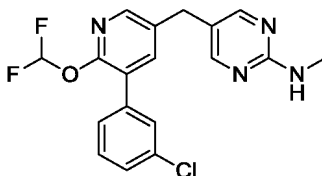
[0550]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (br s, 2H), 8,13 (br s, 1H), 7,78 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 2H), 7,47-7,31 (m, 3H), 4,07 - 3,81 (m, 5H). [M+H] = 376,20.

Ejemplo 93. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-N-metilpirimidina-2-amina.

[0551]

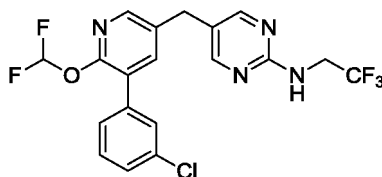


¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (br s, 2H), 8,10 (br s, 1H), 7,74 (br s, 2H), 7,68 - 7,49 (m, 1H), 7,46- 7,27 (m, 3H), 3,87 (br s, 2H), 2,89 (br s, 3H). [M+H] = 377,10.

Ejemplo 94. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-N-(2,2,2-trifluoroetilo)pirimidina-2-amina.

[0552]

5

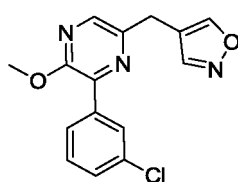


10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (br s, 2H), 8,10 (br s, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 4H), 4,19 - 4,02 (m, 2H), 3,90 (br s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 445,10$.

Ejemplo 95. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo)pirazina.

[0553]

15



20

25

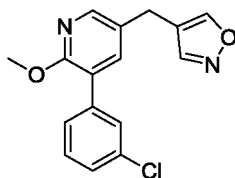
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 4,20 - 3,90 (m, 5H). $[\text{M}+\text{H}] = 302,10$.

Ejemplo 96. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo)piridina.

30

[0554]

35



40

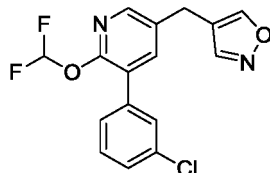
45

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,46 - 7,27 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 301,10$.

Ejemplo 97. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo)piridina.

[0555]

50



55

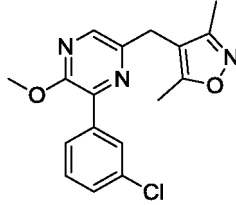
60

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 3H), 3,91 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 337,10$.

Ejemplo 98. 3-(3-Clorofenilo)-5-[(dimetil-1,2-oxazol-4-ilo)metilo]-2-metoxipirazina.

[0556]

5



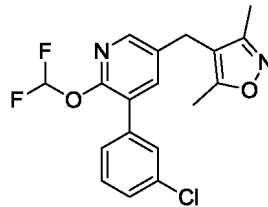
10

15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,07-7,88 (m, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (br s, 2H), 2,40 (br s, 3H), 2,21 (s, 3H). [M+H] = 330,79.

Ejemplo 99. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)metilo]piridina.

20 [0557]

25



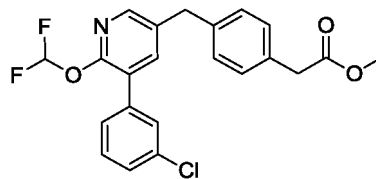
30

35 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 3,81 (br s, 2H), 2,36 (br s, 3H), 2,12 (br s, 3H). [M+H] = 365,20.

Ejemplo 100. 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetato de metilo.

40 [0558]

45



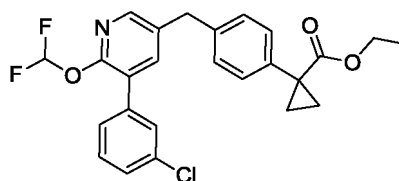
50

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,56 - 7,59 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (s, 2H). [M+H] = 418,29.

Ejemplo 101. 1-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)ciclopropano-1-carboxilato de etilo.

55 [0559]

60



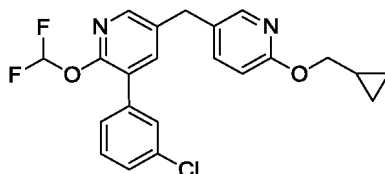
65

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,59- 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 4H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 4H), 4,03 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,14 - 1,19 (m, 3H). [M+H] = 445,10.

5 Ejemplo 102. 3-(3-Clorofenilo)-5-{{6-(ciclopropilmetoxi)piridina-3-ilo}metilo}-2-(difluorometoxi)piridina.

[0560]

10



15

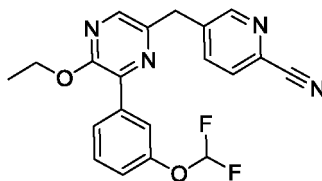
20 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,8 a 8,5 (m, 1H), 8,01-7,90 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,35Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 4H), 6,75-6,73 (m, 1H), 4,05 (d, *J* = 7,04 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 1H), 0,52 - 0,63 (m, 2H), 0,25 - 0,36 (m, 2H). [M+H] = 417,33.

Ejemplo 103. 5-{{6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo}piridina-2-carbonitrilo.

25

[0561]

30



35

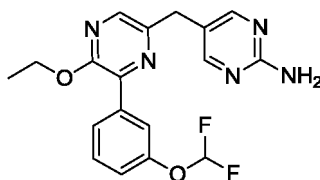
40 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,86 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 0,8, 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,59 (m, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 383,26.

40

Ejemplo 104. 5-{{6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo}pirimidina-2-amina.

[0562]

45



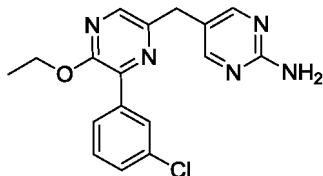
50

55 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (qd, *J* = 0,9, 7,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 3,3, 8,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,62 (m, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 374,14.

Ejemplo 105. 5-{{6-(3-Clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo}pirimidina-2-amina.

[0563]

5



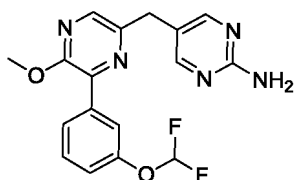
10

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 a 8,17 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,99 (ddd, $J = 1,6, 3,6, 5,4$ Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 6,44 (s, 2H), 4,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 342,15$.

Ejemplo 106. 5-((6-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-amina.

[0564]

20



25

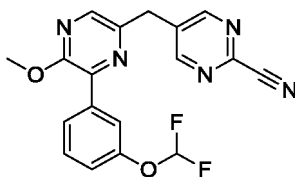
30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 - 8,14 (m, 3H), 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,09 - 5,70 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 360,21$.

35

Ejemplo 107. 5-((6-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-carbonitrilo.

[0565]

40



45

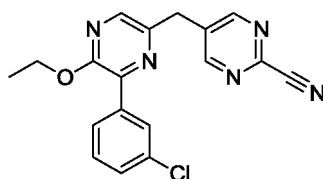
50 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (td, $J = 1,4, 7,8$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 7,03 - 6,62 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,04 (s, 3H). $\text{M} + \text{H} = 370,19$.

50

Ejemplo 108. 5-((6-(3-(Clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-carbonitrilo.

[0566]

55

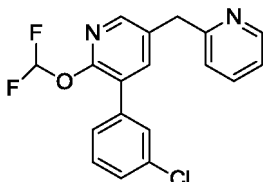


60

65 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,97 (ddd, $J = 1,6, 3,7, 5,3$ Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 4,49 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 352,26$.

Ejemplo 109. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(piridina-2-ilmetilo)piridina.

[0567]



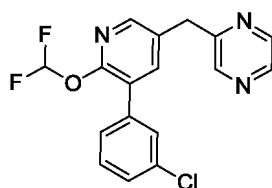
Paso 1. Bromuro de ((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo) zinc (II). A una suspensión de zinc (42,77 mg, 0,65 mmol) en THF (1 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (2,48 μ l, 0,03 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 10 minutos antes de enfriarse a temperatura ambiente. Una vez enfriado, se añadió cloruro de trimetilsililo (2,92 μ l, 0,02 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. A la solución de zinc activado se le añadió 5-(bromometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)piridina (Intermedio 12, 200 mg, 0,57 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se decantó de los sólidos para proporcionar una solución ~ 0,5 M del compuesto del título.

Paso 2. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(piridina-2-ilmetilo)piridina. A una solución de 2-bromopiridina (29,89 μ L, 0,31 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9,88 mg, 0,01 mmol) en THF (3,00 mL) se agregó ((5-(3-clorofenilo)-6-(bromuro de difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo) zinc (II) (500,00 μ L, 0,57 mol/L, 0,29 mmol, del paso 1). La solución resultante se calentó a 70°C durante 5 h. El disolvente se eliminó y el material bruto se purificó en la HPLC Shimadzu usando el gradiente de 5-95% con TFA para obtener la sal TFA del compuesto del título como un aceite (21 mg, 16%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72-8,78 (m, 1H), 8,46 (dt, *J* = 1,57, 8,02 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,84- 7,93 (m, 3H), 7,39-7,83 (m, 5H), 4,50 (s, 2H). [M+H] = 347,08.

[0568] Los Ejemplos 110-111 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 109, con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 110. 2-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirazina.

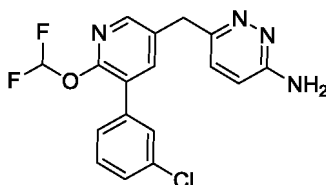
[0569]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65 (d, *J* = 1 0,57 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 1 0,57, 2,74 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,74 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,79-7,36 (m, 5H), 4,25 (s, 2H). [M+H] = 348,06.

Ejemplo 111. 6-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridazina-3-amina

[0570]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, *J* = 2 0,35 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2 0,35 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,39-7,78 (m, 6H), 4,19 (s, 2H). [M+H] = 363,16.

5 Ejemplo 112. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-6-metilo-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

10 **[0572]** A una solución de 3-(clorometilo)-5-(3-clorofenilo)-6-metoxi-2-metilpiridina (Intermedio 8, 87 mg, 0,31 mmol), en acetona (12 ml), se añadió 1H-1,2,4-triazol (32 mg, 0,46 mmol), y Cs₂CO₃ (150 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-100%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (82,4 mg, 84%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). [M+H] = 315,22.

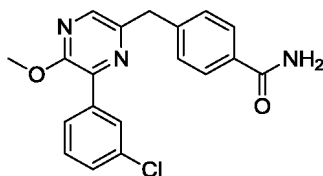
15 **[0573]** Los Ejemplos 113, 115, 117, 123, 125-126 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 13, con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 113. 4-{{6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}benzamida.

20 **[0574]**

20

25



30

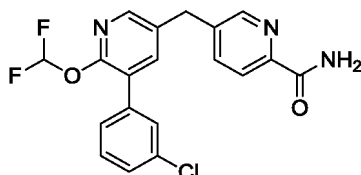
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 - 8,08 (m, 2H), 7,98 (td, *J* = 4,30, 1,57 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,22 Hz, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 4,02 (s, 3H). [M+H] = 354,20.

35 Ejemplo 114. 5-{{6-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}piridina-2-carboxamida

35

[0575]

40



45

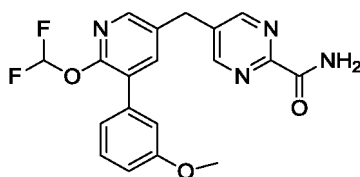
50 **[0576]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 90, con las sustituciones de material de partida apropiadas. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,27 (m, 6H), 4,07 (s, 2H). [M+H] = 390,16.

Ejemplo 115. 5-{{6-(Difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida.

55 **[0577]**

55

60

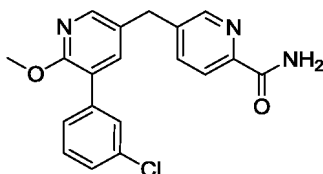


65 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (s, 2H), 8,14 (d, *J* = 2 0,35 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2 0,35 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 6,95 (dd, *J* = 8,22, 1,57 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,17 (s, 2H) [M+H] = 387,32.

Ejemplo 116. 5-([5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)piridina-2-carboxamida.

[0578]

5



10

15

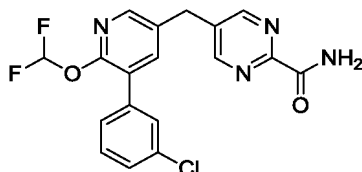
[0579] El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 90, con las sustituciones de material de partida apropiadas. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 2H), 7,82 (dd, $J = 2,0, 8,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 354,20$.

20

Ejemplo 117. 5-([5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-carboxamida.

[0580]

25



30

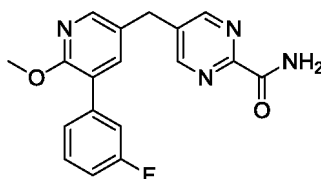
35

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 2H), 8,18 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,80 - 7,37 (m, 5H), 4,18 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 391,16$.

Ejemplo 118. 5-([5-(3-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-carboxamida.

[0581]

40



45

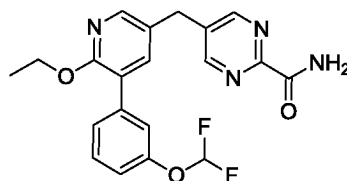
50

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 2H), 8,11 (d, $J = 2,0,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,0,3$ Hz, 1H), 7,45 - 7,26 (m, 3H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 339,18$.

Ejemplo 119. 5-([5-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-carboxamida.

[0582]

55



60

65

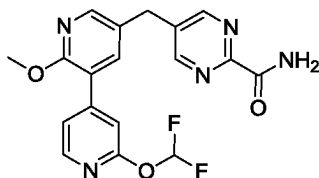
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 2H), 8,09 (d, $J = 2,0,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,0,3$ Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 7,03 - 6,61 (m, 1H), 4,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 401,27$.

Ejemplo 120. 5-((5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-carboxamida.

[0583]

5

10



15

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 2H), 8,33 - 8,27 (m, 2H), 8,12 (br s, 1H), 7,95 (d, $J = 2,0,3$ Hz, 1H), 7,93 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 1,6, 5,5$ Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,91 (s, 3H) [M+H] = 388,24.

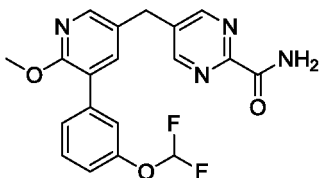
Ejemplo 121. 5-((5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-carboxamida.

20

[0584]

25

30



35

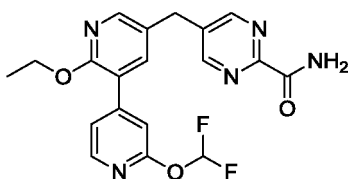
^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,84 (s, 2H), 8,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 6,83 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). [M+H] = 387,25.

Ejemplo 122. 5-((5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-carboxamida.

[0585]

40

45



50

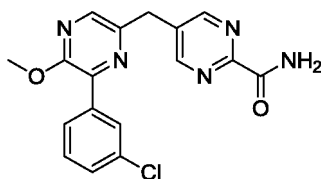
^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,84 (s, 2H), 8,23 a 8,15 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,75 - 7,36 (m, 2H), 7,22 a 7,20 (m, 1H), 4,44 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). [M+H] = 402,26.

Ejemplo 123. 5-[[6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida.

[0586]

55

60



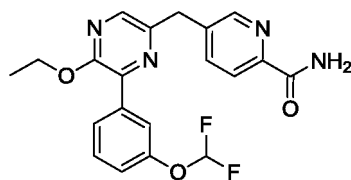
65

^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,94 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 5,09$ Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,04 (s, 3H). [M+H] = 356,20.

Ejemplo 124. 5-({6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo)piridina-2-carboxamida.

[0587]

5



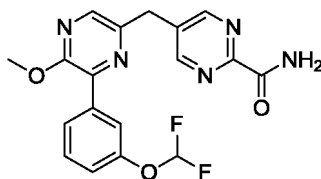
10

15 [0588] El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 90, con las sustituciones de material de partida apropiadas. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66-8,63 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 0,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,98-7,85 (m, 3H), 7,46 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 2,0, 8,2$ Hz, 1H), 7,04 - 6,61 (m, 1H), 4,48 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 401,25$.

20 Ejemplo 125. 5-({6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo)pirimidina-2-carboxamida.

[0589]

25



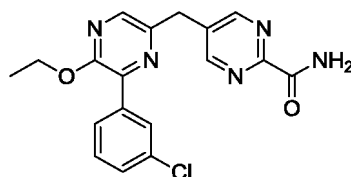
30

35 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,92 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,74 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 - 7,03 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 388,15$.

Ejemplo 126. 5-({6-[3-(Clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo)pirimidina-2-carboxamida.

[0590]

40



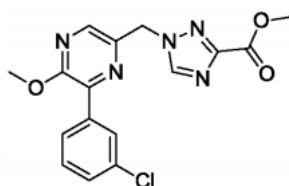
45

50 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,92 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 4,48 - 4,37 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 370,05$.

Ejemplo 127. 1-({6-[3-(clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo.

55 [0591]

60



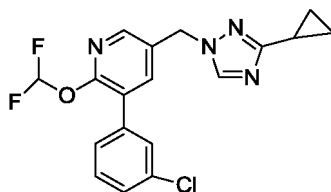
65 [0592] A una solución de 5-(bromometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipirazina (Intermedio 3, 200,00 mg, 0,64 mmol), en acetona (3,19 mL), se le añadió metilo 1H- 1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (121,60 mg, 0,96 mmol) y K_2CO_3

(264,44 mg, 1,91 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La LC/EM mostró dos picos con valores [M+H] consistentes con los dos regioproductos principales. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 20 - EtOAc 100%/hexanos) proporcionó el compuesto del título (100 mg, 44%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (td, J = 1,1,2,1 Hz, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). [M+H] = 360,24.

[0593] Los Ejemplos 128-149, 151-197 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 4 o al Ejemplo 127 con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos.

10 Ejemplo 128. 3-(3-Clorofenilo)-5-[(3-ciclopropilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-(difluorometoxi)piridina.

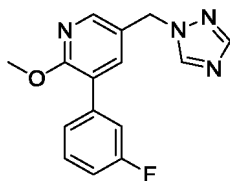
[0594]



25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,50 (d, J = 19,17 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,70 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,55 (s, 1H), 0,95 (d, J = 6,65 Hz, 3H). [M+H] = 377,22.

Ejemplo 129. 3-(3-Fluorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

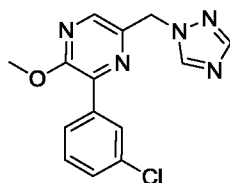
30 **[0595]**



35 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,0,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). [M+H] = 285,26.

45 Ejemplo 130. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)pirazina.

[0596]



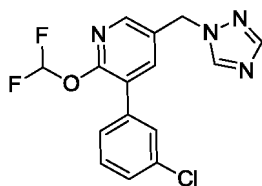
55 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,06 (s, 3H). [M+H] = 302,31.

60

Ejemplo 131. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0597]

5



10

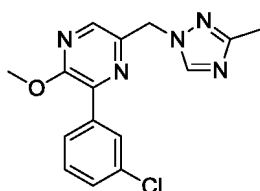
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,83 - 7,61 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 3H), 5,51 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 337,15$.

15

Ejemplo 132. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]pirazina.

[0598]

20



25

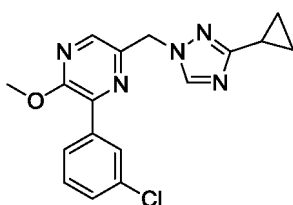
como una mezcla

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 2H), 8,18 (d, $J = 6,65$ Hz, 2H), 7,90 - 8,05 (m, 4H), 7,85 (s, 2H), 7,37 - 7,47 (m, 4H), 5,50 (d, $J = 10,17$ Hz, 4H), 4,07 (s, 6H), 2,27 - 2,69 (m, 6 H). $[\text{M}+\text{H}] = 316,22$.

35

[0599]

40



45

como una mezcla

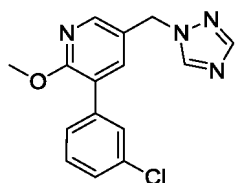
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 8,01 (d, $J = 1,2$ Hz, 4H), 7,78 (s, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 4H), 5,62 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,06 (m, 6H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,20 - 0,84 (m, 8H). $[\text{M}+\text{H}] = 342,33$.

50

Ejemplo 134. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0600]

55



60

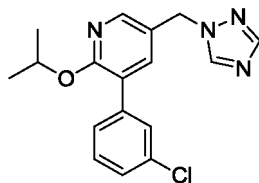
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 3,98 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 301,19$.

65

Ejemplo 135. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0601]

5



10

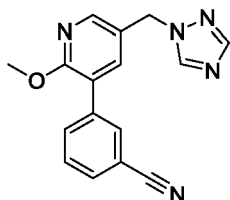
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,63-8,57 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 3H), 5,44 - 5,40 (m, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 329,26.

15

Ejemplo 136. 3-[2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina-3-ilo] benzonitrilo.

[0602]

20



25

30

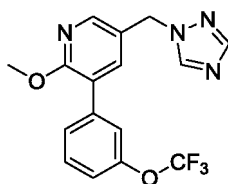
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,91 - 7,83 (m, 3H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). [M+H] = 292,26.

35

Ejemplo 137. 2-Metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)-3-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina.

[0603]

40



45

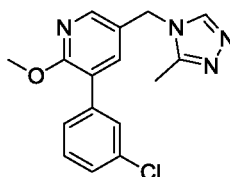
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,96 (s, 3H). [M+H] = 351,29.

50

Ejemplo 138. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-4H-1,2,4-triazol-4-ilo)metilo]piridina.

[0604]

55



60

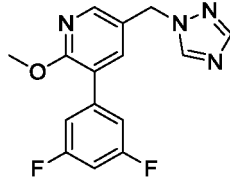
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). [M+H] = 315,10.

65

Ejemplo 139. 3-(3,5-Difluorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0605]

5



10

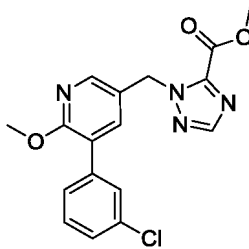
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 2,0, 8,6$ Hz, 2H), 7,00 - 6,89 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,97 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 303,09$.

15

Ejemplo 140. 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo.

[0606]

20



25

30

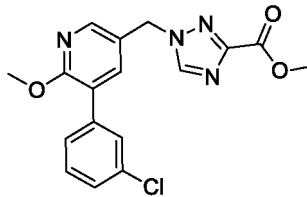
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 - 8,23 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 5,79 (s, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 359,33$.

35

Ejemplo 141. 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo.

[0607]

40



45

50

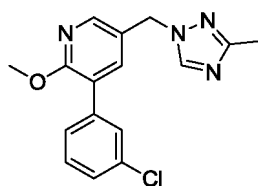
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 a 8,18 (m, 1H), 8,18 a 8,15 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 3,99 (m, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 359,35$.

55

Ejemplo 142. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina.

[0608]

60



65

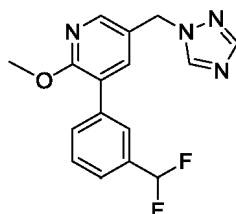
65

[0609] Como una mezcla

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 4H), 7,42 - 7,32 (m, 6H), 5,26 (m, 4H), 3,98 (m, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 315,22$.

Ejemplo 143. 3-[3-(Difluorometilo)fenilo]-2-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

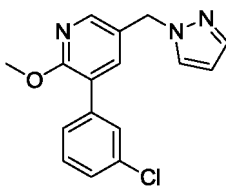
[0610]



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,65 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,23 - 6,90 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 317,21$.

Ejemplo 144. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-pirazol-1-ilmetilo)piridina.

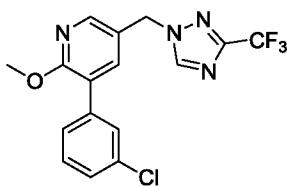
[0611]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 300,15$.

Ejemplo 145. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

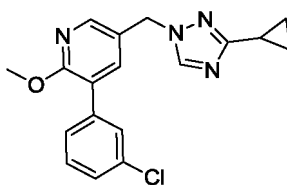
[0612]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 3,96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 369,17$.

Ejemplo 146. 3-(3-Clorofenilo)-5-[(3-ciclopropilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-metoxipiridina.

[0613]



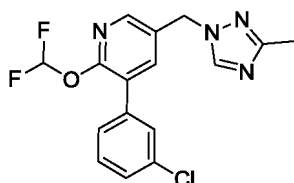
[0614] Como una mezcla

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 2H), 8,18 - 8,12 (m, 2H), 7,81 - 7,32 (m, 10H), 5,50 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,97 - 3,93 (m, 6H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,17 - 0,83 (m, 8H). [M+H] = 341,23.

5 Ejemplo 147. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(3-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina.

[0615]

10



15

20 [0616] Como una mezcla

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 - 7,32 (m, 14H), 5,43 (d, *J* = 13,3 Hz, 4H), 2,58 - 2,29 (m, 6H). [M+H] = 351,17.

Ejemplo 148. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-(trifluorometilo)-1H-imidazol-1-ilo]metilo]piridina.

25 [0617]

30



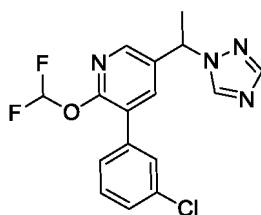
35

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (br s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,88 - 7,62 (m, 4H), 5,58 (m, 2H), 4,25 (s, 3H). [M+H] = 368,10

40 Ejemplo 149. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)etilo]piridina.

[0618]

45



50

55

Paso 1. 1-(5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)etanol. Una solución de 5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)nicotinaldehído (producto del Ejemplo 36 de la Paso 2., 287 mg, 1,0 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y bromuro de metilmagnesio (1,5 ml de una solución 1 M en tolueno, 1,5 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo en DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-60%, EtOAc/hexanos) dio 1-(5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)etanol (231 mg, 70%). [M+H] = 300,1. Paso 2. Una solución de 1-(5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)etanol (231 mg, 0,76 mmol) y DIPEA (196 mg, 1,52 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (108 mg, 0,92 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El LCMS confirmó la desaparición del material de partida. Todos los disolventes se eliminaron al vacío y el material bruto se purificó

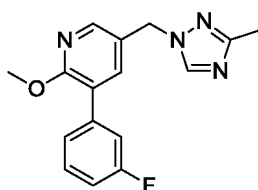
65

(FCC, SiO₂, 0 - 60%, EtOAc/hexanos) para dar el mesilato intermedio deseado (205 mg, 70%) que no se caracterizó, y se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)etilo]piridina. El mesilato del paso anterior (90 mg, 0,23 mmol) se hizo reaccionar de manera análoga al Ejemplo 127, con las sustituciones de material de partida apropiadas. La purificación (FCC, SiO₂, 50 - 100%, EtOAc/hexanos) dio el compuesto del título (56 mg, 69%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,82 - 7,59 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 5,86 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 351,19.

10 Ejemplo 150. 3-(3-Fluorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina.

[0619]

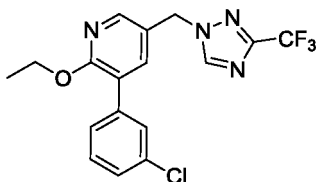


[0620] Como una mezcla

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,25 (m, 6H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,95 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). [M+H] = 299,16.

Ejemplo 151. 3-(3-Clorofenilo)-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

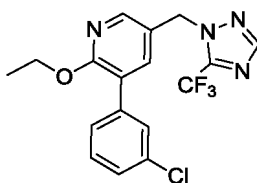
[0621]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 3H), 5,49 (s, 2H), 4,42 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 383,18.

Ejemplo 152. 3-(3-Clorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

[0622]

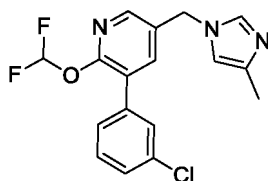


¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 a 8,11 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 3H), 5,59 (s, 2H), 4,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). [M+H] = 383,18.

Ejemplo 153. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(4-metilo-1H-imidazol-1-ilo)metilo]piridina.

[0623]

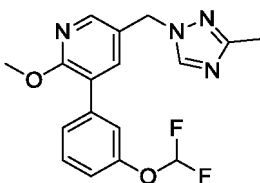
5



10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,67 - 7,43 (m, 6H), 6,93 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,02 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 350,18$.

Ejemplo 154. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[(3-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina.

15 **[0624]**

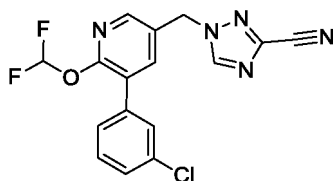


20

25 **[0625]** Como una mezcla ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 2H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 7,47 - 7,29 (m, 6H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,04 - 6,64 (m, 2H), 5,40 - 5,37 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,94 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 347,23$.

Ejemplo 155. 1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo.

30 **[0626]**



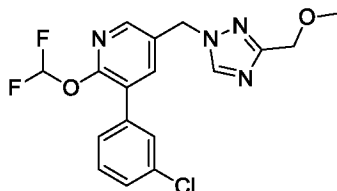
35

40 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,82 - 7,40 (m, 5H), 5,58 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 362,01$.

Ejemplo 156. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-(metoximetilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

45

[0627]



50

55

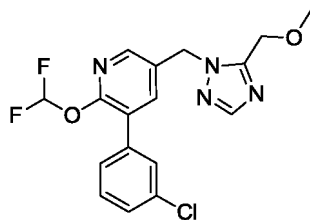
60 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,80 - 7,40 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,36 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 381,17$.

Ejemplo 157. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[5-(metoximetilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

[0628]

5

10

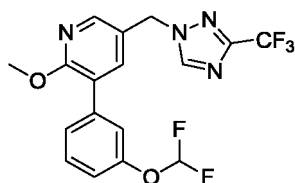


15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,80 - 7,40 (m, 5H), 5,51 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,37 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 381,17$.

Ejemplo 158. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

[0629]

25



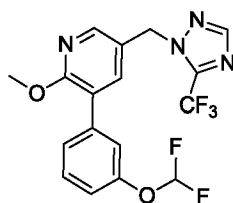
30 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,03 - 6,64 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 401,19$.

35 Ejemplo 159. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

[0630]

40

45



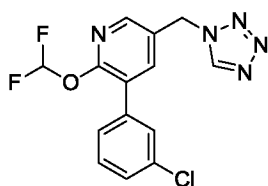
50 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,03 - 6,65 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 401,19$.

Ejemplo 160. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo]piridina.

[0631]

55

60

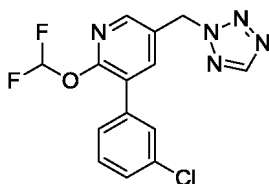


65 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,39 (s, 5H), 5,64 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 338,15$.

Ejemplo 161 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetilo)piridina.

[0632]

5

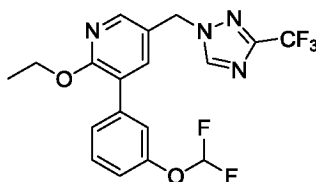


10

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,73 - 7,34 (m, 5H), 5,85 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 338,15$.

Ejemplo 162. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

20 [0633]



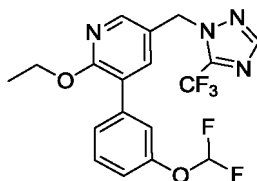
25

30 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,18 - 7,06 (m, 1H), 7,06 - 6,60 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,42 (q, $J = 7,07$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 415,21$.

35 Ejemplo 163. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

[0634]

40



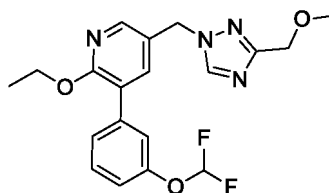
45

50 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,74 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,14 (dd, $J = 7,40, 1,76$ Hz, 1H), 7,05 - 6,63 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,41 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 415,21$.

Ejemplo 164. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(metoximetilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

[0635]

55



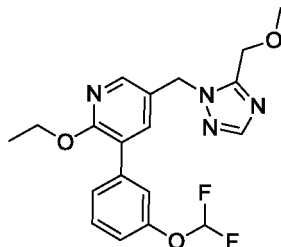
60

65

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 3H), 7,13 (td, *J* = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,63 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,41 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). [M+H] = 391,28.

5 Ejemplo 165. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(metoximetilo)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

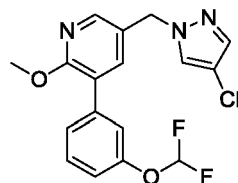
[0636]



10
15
20 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 7,12 (tdd, *J* = 1,0, 2,1, 7,7 Hz, 1H), 7,04 - 6,60 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 391,25.

25 Ejemplo 166. 5-[[4-cloro-1*H*-pirazol-1-ilo]metilo]-3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxipiridina.

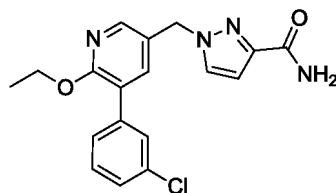
[0637]



30
35
40 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 4H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,03 - 6,64 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). [M+H] = 366,16.

45 Ejemplo 167. 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*H*-pirazol-3-carboxamida.

[0638]



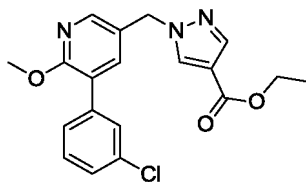
50
55 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,41 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 357,29.

60 Ejemplo 168. Etilo 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*H*-pirazol-4-carboxilato.

[0639]

65

5

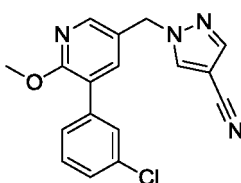


10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,56 - 7,32 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,04 Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 372,13$.

Ejemplo 169. 1-([5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

15 **[0640]**

20



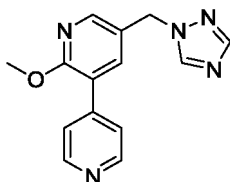
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,20 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,61 - 7,31 (m, 4H), 5,39 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 328,08$.

Ejemplo 170. 2-metoxi-3-(piridina-4-ilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

30

[0641]

35



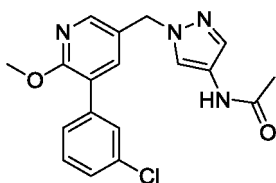
40

45 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (d, J = 3,91 Hz, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 13,30, 7,83 Hz, 4H), 5,45 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 298,15$

Ejemplo 171. *N*-(1-([5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1H-pirazol-4-ilo)acetamida.

50 **[0642]**

55



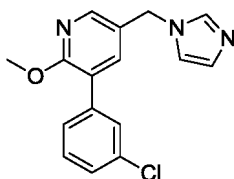
60 **[0643]** el compuesto del título se aisló como un subproducto del Ejemplo 236. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, J = 1,57 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,57 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 357,32$.

Ejemplo 172. 3-(3-Clorofenilo)-5-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-2-metoxipiridina.

65

[0644]

5

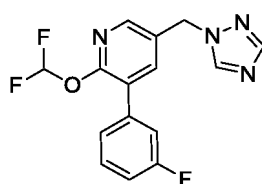


10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,93 - 3,78 (m, 3H). [M+H] = 301,12.

Ejemplo 173. 2-(Difluorometoxi)-3-(3-fluorofenilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0645]

15



20

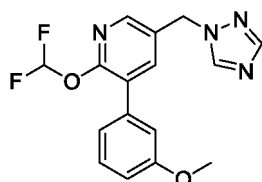
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73-8,62 (m, 1H), 8,32 - 8,20 (m, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 7,28 (dt, $J = 2,3, 8,6$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,44 (s, 2H). [M+H] = 321,14.

Ejemplo 174. 2-(Difluorometoxi)-3-(3-metoxifenilo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina.

30

[0646]

35



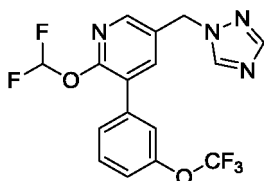
40

45 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 - 8,62 (m, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,78 (s, 3H). [M+H] = 333,24.

Ejemplo 175. 2-(Difluorometoxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)-3-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina.

[0647]

50



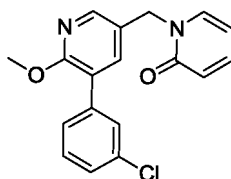
55

60 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 8,33 - 8,19 (m, 2H), 8,04 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 - 7,39 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,44 (s, 1H) [M+H] = 386,14.

Ejemplo 176. 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1,2-dihidropiridina-2-ona.

[0648]

5



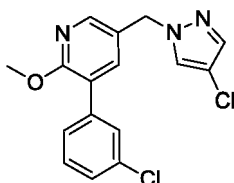
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 4H), 6,61 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 6,18 (t, $J = 6,46$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 327,17$.

15 Ejemplo 177. 5-[(4-Cloro-1H-pirazol-1-ilo)metilo]-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina.

[0649]

20



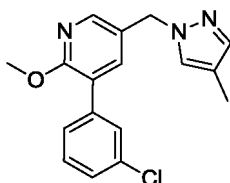
25

30 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 5,24 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 334,07$.

Ejemplo 178. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)metilo]piridina.

[0650]

35



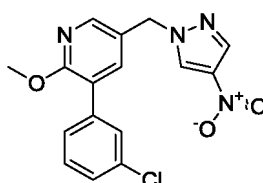
40

45 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,54 - 7,36 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 314,10$.

50 Ejemplo 179. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(4-nitro-1H-pirazol-1-ilo)metilo]piridina.

[0651]

55



60

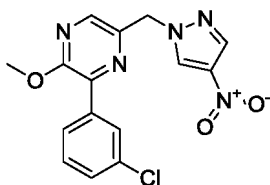
65 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 4H), 5,54 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 345,09$.

Ejemplo 180. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(4-nitro-1H-pirazol-1-ilo)metilo]pirazina.

[0652]

5

10



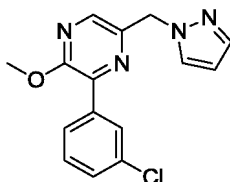
15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 -7,91 (m, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,06 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 346,70$.

Ejemplo 181. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-pirazol-1-ilmetilo)pirazina.

[0653]

20

25



30 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 -7,91 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,06 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 301,11$.

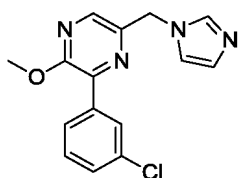
Ejemplo 182. 3-(3-Clorofenilo)-5-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-2-metoxipirazina.

[0654]

35

40

45



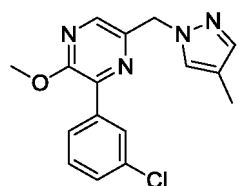
50 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (br s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 - 7,89 (m, 2H), 7,73 (br s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,09 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 303,11$.

Ejemplo 183. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)metilo]pirazina

[0655]

55

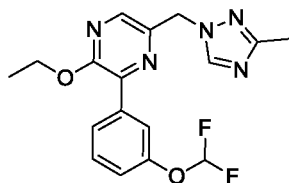
60



65 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 - 7,96 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,42 (d, $J = 3,91\text{Hz}$, 2H), 7,34 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 315,10$.

Ejemplo 184. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[(3-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]pirazina.

[0656]

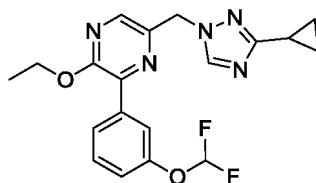


como una mezcla

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,86 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,46 (dt, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04 - 6,64 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,57 - 4,45 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 362,15$.

Ejemplo 185. 5-[(3-Ciclopropilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxipirazina.

[0657]

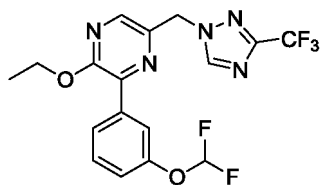


como una mezcla

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 7,04 - 6,62 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,58 - 4,46 (m, 4H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 1,99 (tt, $J = 5,2, 8,3$ Hz, 1H), 1,45 (dt, $J = 1,6, 7,0$ Hz, 6H), 1,17 - 1,09 (m, 2H), 1,07 - 1,01 (m, 2H), 0,98 - 0,90 (m, 2H), 0,90 - 0,85 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 388,15$.

Ejemplo 186. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina.

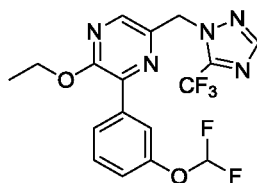
[0658]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,86 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 2,0, 8,2$ Hz, 1H), 7,03 - 6,62 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,52 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 416,12$.

Ejemplo 187. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina.

[0659]



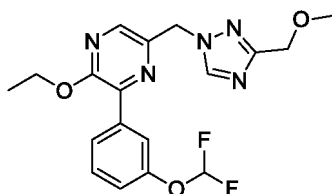
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,83 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 2,2, 8,0 Hz, 1H), 7,02 - 6,59 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,52 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 416,12.

5

Ejemplo 188. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(metoximetilo)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina.

[0660]

10



15

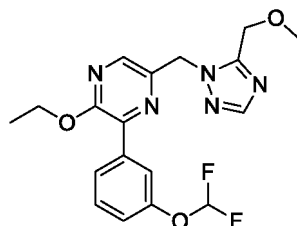
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,85 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,62 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,51 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 392,26.

Ejemplo 189. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(metoximetilo)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina.

25

[0661]

30



35

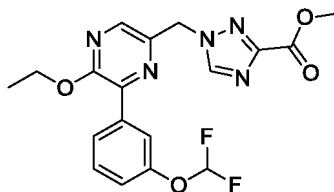
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,2, 8,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,63 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,51 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 392,15.

Ejemplo 190. 1-((6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo.

45

[0662]

50



55

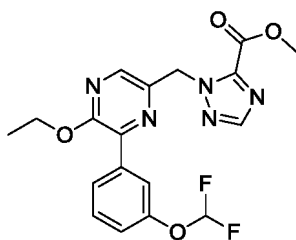
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (td, *J* = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,63 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,51 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). [M+H] = 406,15.

60

Ejemplo 191. 1-((6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo.

65 [0663]

5



10

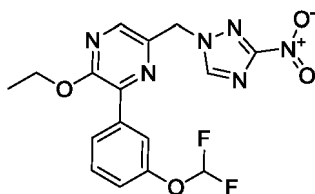
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,45 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 2,0, 8,2$ Hz, 1H), 7,03 - 6,64 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,51 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 406,26$.

15

Ejemplo 192. 3-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-2-etoxi-5-((3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)pirazina.

[0664]

20



25

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (td, $J = 1,4, 7,8$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 2,7, 8,2$ Hz, 1H), 7,03 - 6,62 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,53 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 393,15$.

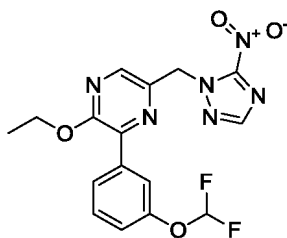
30

35

Ejemplo 193. 3-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-2-etoxi-5-((5-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)pirazina.

[0665]

40



45

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (td, $J = 1,4, 7,8$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 2,0, 8,2$ Hz, 1H), 7,02 - 6,61 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,51 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 393,21$.

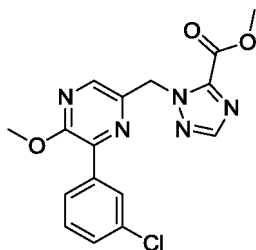
50

55

Ejemplo 194. 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo.

[0666]

60

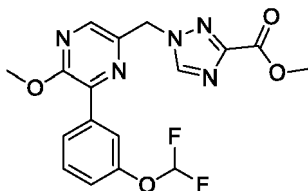


65

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (td, $J = 1,1,2,1$ Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 4,08 - 4,04 (m, 3H), 3,99 - 3,95 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 360,18$.

Ejemplo 195. Metilo 1-([6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato.

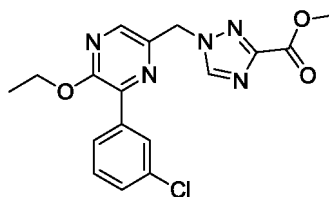
[0667]



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,88 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83 (td, $J = 1,4, 7,8$ Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 - 7,04 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,29 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 392,16$.

Ejemplo 196. 1-([6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo.

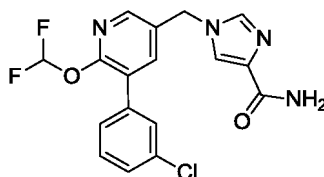
[0668]



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,83 - 3,77 (m, 3H), 1,39 - 1,34 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 374,18$.

Ejemplo 197. 1-([5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo)-1*H*-imidazol-4-carboxamida.

[0669]



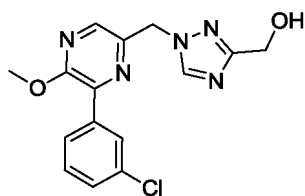
Paso 1 1-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo se preparó de manera análoga al Ejemplo 127.

Paso 2. 1-([5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo)-1*H*-imidazol-4-carboxamida. A una solución de metilo se añadió 1-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1*H*-imidazol-4-carboxilato en amoníaco 7 N en MeOH (4 ml) NaCN (5 mg). La mezcla de reacción se calentó 24 h a 130°C. LC-EM confirma la desaparición del material de partida. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. La purificación (FCC, SiO_2 , el 0 - 1%, EtOAc/MeOH) dio el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 5,58 (s, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,15 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H) $[\text{M}+\text{H}] = 379,15$.

Ejemplo 198. (1-([6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

[0670]

5



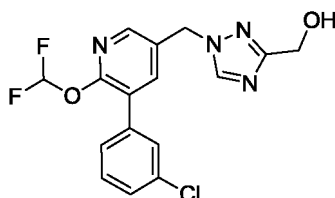
10 **[0671]** A una solución de metilo 1-((6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato (Ejemplo 127, 77,00 mg, 0,21 mmol), en THF (1 ml) se añadió LiBH₄ (4,66 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-5% de DCM/MeOH) dio el título del compuesto (50 mg, 70%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (td, J = 1,1,2,1 Hz, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,06 (s, 3H). [M+H] = 332,15.

[0672] Los Ejemplos 199-211 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 198, con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos.

20 Ejemplo 199. (1-([5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

[0673]

25



30

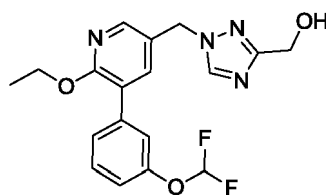
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,82 - 7,38 (m, 5H), 5,46 (s, 2H), 4,59 (s, 2H). [M+H] = 367,18.

35

Ejemplo 200. [1-([5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol.

[0674]

40



45

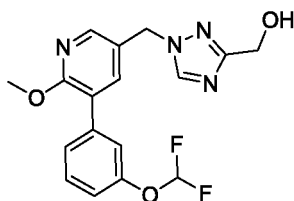
50 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 3H), 7,13 (td, J = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,02 - 6,65 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 377,25.

55

Ejemplo 201. [1-([5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol.

[0675]

60

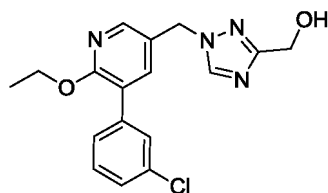


65

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,03 - 6,65 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 363,23$.

Ejemplo 202. (1-((5-(3-Clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

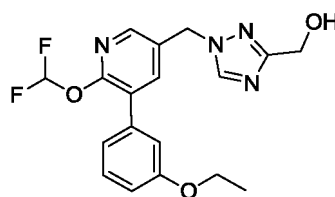
[0676]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 345,22$.

Ejemplo 203. (1-([6-(Difluorometoxi)-5-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

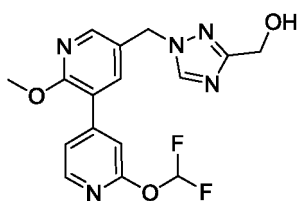
[0677]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 6,95 (ddd, $J = 1,0, 2,4, 8,3$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 377,25$.

Ejemplo 204. [1-({5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol.

[0678]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,24 a 8,21 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 - 7,37 (m, 2H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,98 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 364,22$.

Ejemplo 205. [1-({5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol.

[0679]

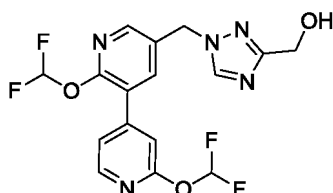


¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 0,8, 5,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,56 (m, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,45 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 378,20.

5 Ejemplo 206. (1-([6-(Difluorometoxi)-5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

[0680]

10



15

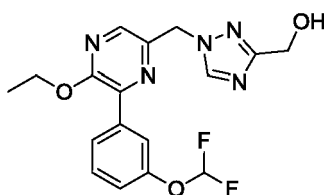
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,19 - 7,17 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,59 (s, 2H). [M+H] = 400,21.

20

Ejemplo 207. [1-([6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol.

[0681]

25



30

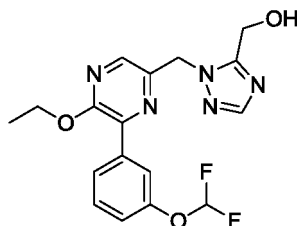
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (td, *J* = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,64 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,51 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 378,25.

35

40 Ejemplo 208. [1-([6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo]metanol.

[0682]

45



50

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,83 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 2,7, 7,8 Hz, 1H), 7,05 - 6,62 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 378,15.

55

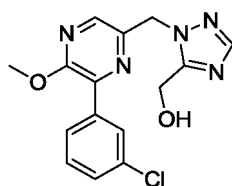
Ejemplo 209. (1-([6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo)metanol.

60

[0683]

65

5

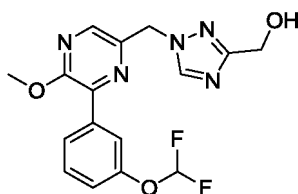


10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,94 (ddd, $J = 1,8, 3,5, 5,3$ Hz, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,06 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 332,18$.

Ejemplo 210. [1-([6-(3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol.

[0684]

15



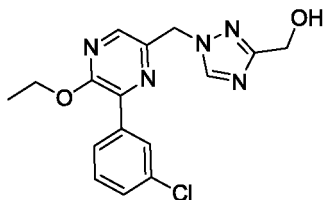
20

25 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,53 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 - 7,06 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,16 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3 H). $[\text{M}+\text{H}] = 364,14$.

Ejemplo 211. (1-([6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

[0685]

30



35

40

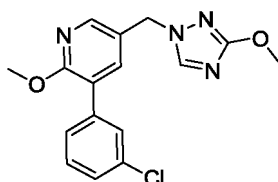
45 ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,16 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 346,25$.

45

Ejemplo 212. 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metil]piridina.

[0686]

50



55

60 Paso 1. 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-((3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metil)piridina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 127 con las sustituciones de material de partida apropiadas.

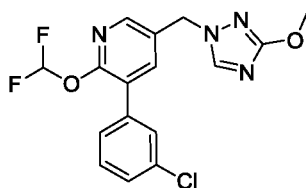
65 Paso 2. 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metil]piridina. A una solución de 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-((3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metil)piridina (135 mg, 0,39 mmol), en se MeOH (3 ml) añadió NaOCH_3 (63 mg, 1,17 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. La LC/EM mostró aproximadamente un 70% de conversión. Todos los solventes se eliminaron a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM (50 ml) y agua (50 ml), las capas se agitaron y se separaron y la capa acuosa se extrajo

en DCM (3 x 50 ml). Los combinados extractos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0-100% EtOAc/DCM) proporcionó el compuesto del título (72 mg, 56%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,33 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). $[M+H] = 331,21$.

[0687] Los Ejemplos 213-215 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 212, con los materiales de partida y las sustituciones de reactivos apropiadas.

Ejemplo 213. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina.

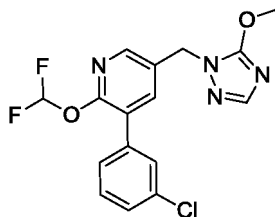
[0688]



1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,82 - 7,61 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). $[M+H] = 367,16$.

Ejemplo 214. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(5-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina.

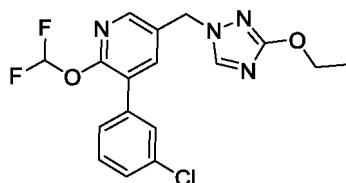
[0689]



1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,61 - 7,39 (m, 6H), 5,21 (s, 2H), 4,12 (s, 3H). $[M+H] = 367,16$.

Ejemplo 215. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(3-etoxi-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina.

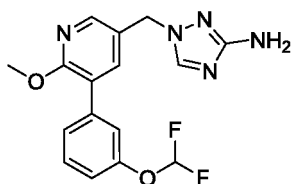
[0690]



1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 - 8,21 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,84 - 7,60 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,26 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[M+H] = 380,18$.

Ejemplo 216. 1-({5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-amina.

[0691]



5

10

Paso 1. 3-(3-(difluorometoxi)fenilo)-2-metoxi-5-((3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)piridina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 127 con las sustituciones de material de partida apropiadas.

15

Paso 2. 1-({5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-amina. A una solución de 3-(3-(difluorometoxi)fenilo)-2-metoxi-5-((3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)piridina (331,00 mg, 0,88 mmol) en HOAc (6 ml) y se añadió agua (2ml) de zinc (573,57 mg, 8,77 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. El sólido bruto se disolvió en DCM (50 ml), se sonicó y se filtró (se repitió dos veces). Los extractos de DCM combinados se lavaron con sat. ac. NaHCO₃ y las capas separadas. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se trituró con hexanos para dar el compuesto del título (287 mg, 94%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,04 - 6,65 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). [M+H] = 348,22.

20

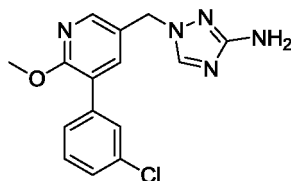
[0692] Los Ejemplos 217-218, 223-236 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 216, con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos.

25

Ejemplo 217. 1-({5-[3-(Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-1H-1,2,4-triazol-3-amina.

[0693]

30



35

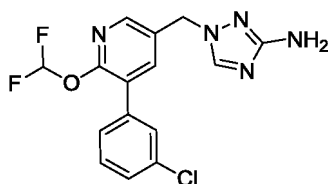
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,88 (s, 3 H). [M+H] = 316,21.

40

Ejemplo 218. 1-({5-[3-(Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo}-1H-1,2,4-triazol-3-amina.

[0694]

45



50

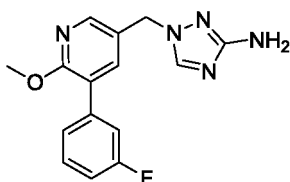
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,73 - 7,50 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 5,15 (s, 2H). [M+H] = 352,17.

55

Ejemplo 219. 1-({5-[3-(Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-1H-1,2,4-triazol-3-amina.

[0695]

60



65

Paso 1. 3-Bromo-2-metoxi-5-((3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)piridina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 5 con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos. [M+H] = 314,24/316,25.

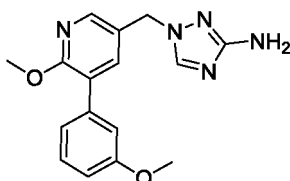
Paso 2. 1-((5-Bromo-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-amina. A una solución de 3-bromo-2-metoxi-5-((3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)piridina (60 mg, 0,191 mmol) en AcOH (3 ml) y se añadió agua (1 ml) de zinc (124 mg, 1,91 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. El sólido bruto se disolvió en DCM (50 ml), se sonizó y se filtró (se repitió dos veces). Los extractos de DCM combinados se lavaron con sat. ac. NaHCO₃ y las capas separadas. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3. 1-[[5-(3-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina. 1-((5-bromo-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-amina y (3-fluorofenilo)ácido borónico (42 mg, 0,3 mmol) disueltos en una mezcla de agua (2ml), y ACN (4 ml) se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol) seguido de Na₂CO₃ (53 mg, 0,5 mmol). La mezcla se irradió bajo microondas durante 15 minutos a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 X 5 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-10% DCM/MeOH) proporcionó el compuesto del título (49,7 mg, 89%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (br s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,63 - 7,23 (m, 4H), 7,08 (br s, 1H), 5,19 (m, 2H), 3,95 (s, 3H). [M+H] = 300,27.

[0696] Los Ejemplos 220-222 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 220, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 220. 1-[[6-Metoxi-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina.

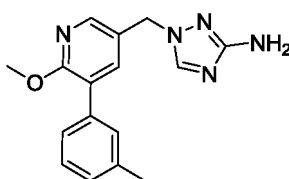
[0697]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). [M+H] = 312,28.

Ejemplo 221. 1-[[6-Metoxi-5-(3-metilfenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina.

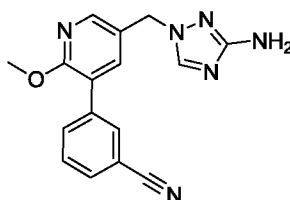
[0698]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (m, 2H), 7,64 - 7,29 (m, 4H), 7,16 (br s, 1H), 5,17 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). [M+H] = 296,29.

Ejemplo 222. 3-{5-[(3-Amino-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo}benzonitrilo.

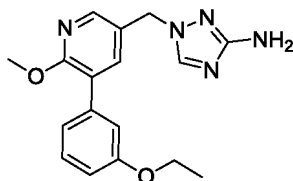
[0699]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (br s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,92 - 7,68 (m, 4H), 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,19 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H). [M+H] = 307,26.

Ejemplo 223. 1-[[5-(3-Etoxfenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina.

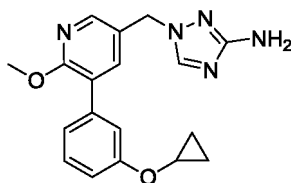
[0700]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 - 8,09 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,07 - 7,03 (m, 2H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 326,26.

Ejemplo 224. 1-[[5-(3-Ciclopropoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina.

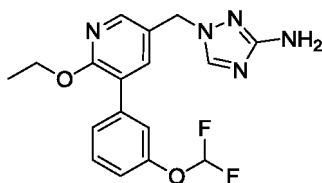
[0701]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 - 8,09 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 7,36 - 7,16 (m, 2H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (tt, *J* = 6,01, 2,96 Hz, 1H), 0,82 - 0,67 (m, 4H). [M+H] = 338,27.

Ejemplo 225. 1-([5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina.

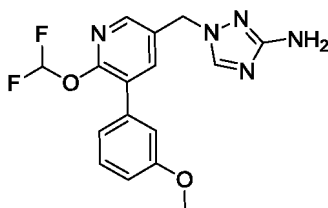
[0702]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 - 8,07 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 3H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 7,06 - 6,62 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,41 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 362,24.

Ejemplo 226. 1-[[6-(Difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina.

[0703]

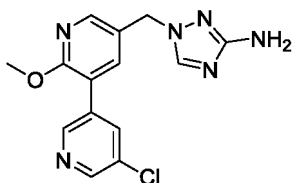


¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 - 8,11 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,39 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). [M+H] = 348,22.

Ejemplo 227. 1-([5-(5-Cloropiridina-3-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina.

[0704]

5



10

15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,28 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,13 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 8,31 (t, *J* = 2,01 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,02 (s, 3H). [M+H] = 317,21.

Ejemplo 228. 1-([5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina.

20 [0705]

25



30 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 - 8,19 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,55 (m, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,98 (s, 3H). [M+H] = 349,25.

Ejemplo 229. 1-([5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina.

35 [0706]

40



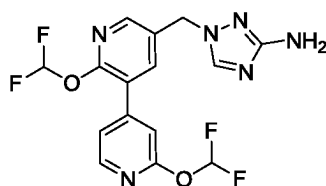
45

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (dd, *J* = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,57 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,6, 5,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,47 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 363,19.

50 Ejemplo 230. 1-([6-(Difluorometoxi)-5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina.

[0707]

55



60

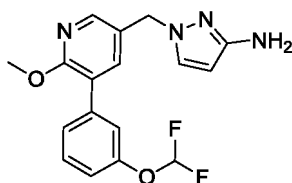
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32-8,27 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,84 - 7,38 (m, 3H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 5,27 (s, 2H). [M+H] = 385,20.

65

Ejemplo 231. 1-([5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*H*-pirazol-3-amina.

[0708]

5



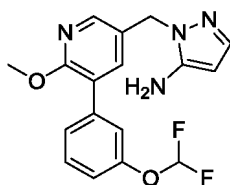
10

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 4H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,02 - 6,64 (m, 1H), 5,64 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 347,37$.

15 Ejemplo 232. 1-((5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-pirazol-5-amina

[0709]

20



25

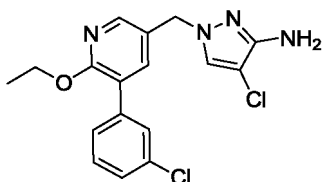
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 7,02 - 6,63 (m, 1H), 5,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 347,37$.

30

Ejemplo 233. 4-cloro-1-([5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1H-pirazol-3-amina.

[0710]

35



40

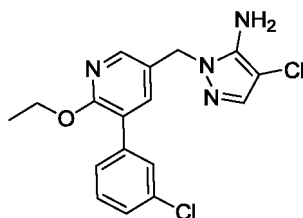
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,59 - 7,56 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,38 - 1,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 363,30$.

45

Ejemplo 234. 4-cloro-1-([5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1H-pirazol-5-amina.

[0711]

50



55

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,39 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H). $[\text{M}+\text{H}] = 363,30$.

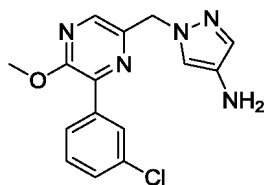
60

Ejemplo 235. 1-([6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo)-1H-pirazol-4-amina.

[0712]

65

5

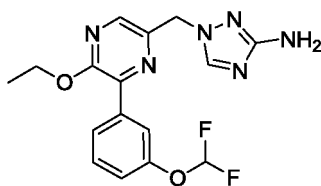


10 **[0713]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 216, se formaron dos productos. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 4,30 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,06 (s, 3H). [M+H] = 316,10.

Ejemplo 236. 1-((6-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-amina.

15 **[0714]**

20

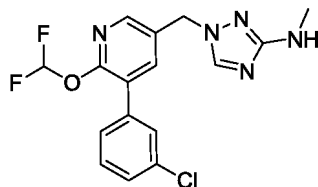


25 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64-8,50 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (td, *J* = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,60 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,51 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 363,14.

30 Ejemplo 237. 1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-N-metilo 1H-1,2,4-triazol-3-amina.

35 **[0715]**

40



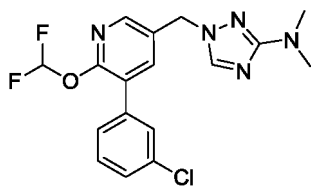
45

45 **[0716]** A una solución de 1-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (Ejemplo 218, se añadieron 120 mg, 0,34 mmol) en DCM (2ml), formaldehído (26 μl de solución al 37% en peso, 0,35 mmol), NaBH (OAc) 3 (145 mg, 0,68 mmol) y algunas gotas de HOAc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La purificación por PREP-HPLC de fase inversa dio el compuesto del título (25 mg, 20%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 - 8,11 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 2,72 (s, 3H). [M+H] = 366,21.

50 Ejemplo 238. 1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-N,N-dimetilo-1H-1,2,4-triazol-3-amina.

55 **[0717]**

60



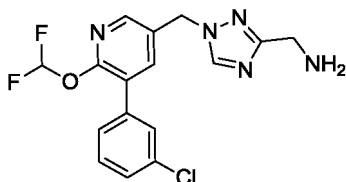
65

65 **[0718]** Preparado como un producto de la reacción del procedimiento como El Ejemplo 237. La purificación por PREPHPLC de fase inversa dio el compuesto del título (41 mg, 32%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,25

(d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,84 - 7,61 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 2,96 (s, 6H). [M+H] = 380,24.

Ejemplo 239. (1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi) piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanamina.

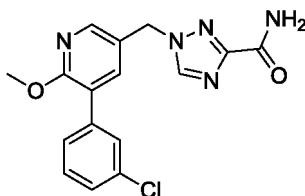
[0719]



[0720] A una solución enfriada, -78°C , de 1-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (Ejemplo 155, 345 mg, 0,95 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente DIBAL (135,64 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. La reacción se inactivó con húmedo Na_2SO_4 y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado de aluminio blanco se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 40-100% EtOAc/DCM, seguido de 0-10% MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (37 mg, 10%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,81 - 7,40 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 3,85 - 3,82 (m, 2H). [M+H] = 366,20.

Ejemplo 240. 1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

[0721]

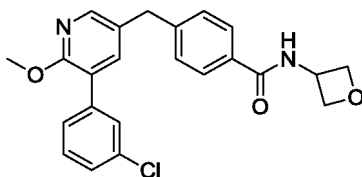


[0722] A una solución de metilo 1-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato (Ejemplo 141, 103 mg, 0,28 mmol) en MeOH (2ml) se añadió amoníaco en metanol (2ml de solución 7N, 14 mmol). La mezcla se calentó usando irradiación de microondas a 130°C durante 20 min. La LC/EM mostró una conversión incompleta. A la mezcla de reacción se le añadió más amoníaco en metanol (2ml, 14 mmol) y se irradió en un microondas a 120°C durante 20 minutos adicionales. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0-5% MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (77 mg, 77%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,74 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,62 - 7,40 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). [M+H] = 354,18.

[0723] Los Ejemplos 241-244 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 90, con los materiales de partida y las sustituciones de reactivo apropiados.

Ejemplo 241. 4-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-N-(oxetano-3-ilo)benzamida.

[0724]

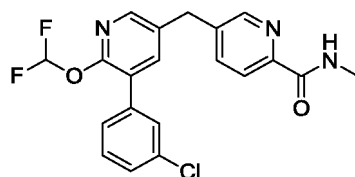


^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,34 - 7,19 (m, 5H), 5,07 - 4,97 (m, 1H), 4,81 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,60 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). [M+H] = 409,24.

Ejemplo 242. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-N-metilpiridina-2-carboxamida.

[0725]

5



10

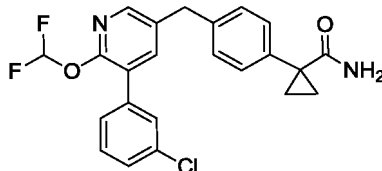
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 2,0, 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 3H), 4,15 (s, 2H), 2,94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 404,17$.

15

Ejemplo 243. 1-(4-((5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)fenilo)ciclopropano-1-carboxamida.

[0726]

20



25

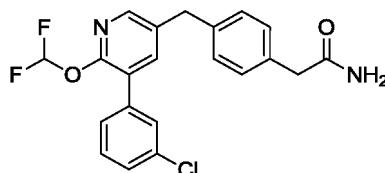
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 4H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 1,47 (q, $J = 3,65$ Hz, 1H), 1,09 - 1,00 (m, 2H) 0,90-0,80 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 429,10$.

30

Ejemplo 244. 2-(4-((5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)fenilo)acetamida.

[0727]

35



40

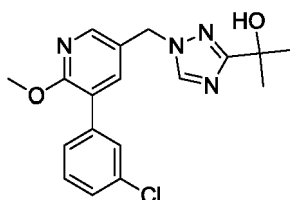
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 2H), 7,17 - 7,28 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,47 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 403,29$.

45

Ejemplo 245. 2-(1-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)propano-2-ol.

[0728]

50



55

[0729] A una solución de 1-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato (Ejemplo 141, 104 mg, 0,28 mmol) en DCM (2ml) se añadió bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (0,28 ml de solución 3 M, 0,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se inactivó cuidadosamente con Na_2SO_4 húmedo diluido con DCM, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 50-100% de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (67 mg, 67%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,59 - 7,48 (m, ^2H), 7,42 - 7,31 (m, 3 H), 5,28 (s, ^2H), 3,98 (s, 3 H), 3,70 (s, 1 H), 1,62 (s, 6 H). $[\text{M}+\text{H}] = 359,09$.

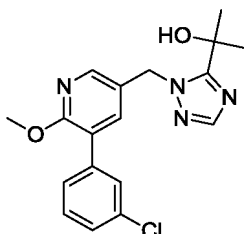
65

[0730] Los Ejemplos 246-249 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 245, con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos.

5 Ejemplo 246. 2-(1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo)propano-2-ol.

[0731]

10



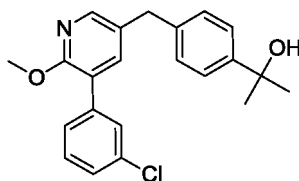
15

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 5,63 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 1,70 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 359,09$.

Ejemplo 247. 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)propano-2-ol.

[0732]

25



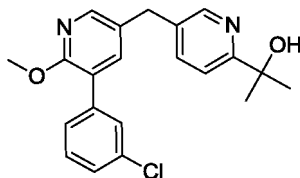
30

35 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,45 - 7,27 (m, 5H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 368,23$.

Ejemplo 248. 2-(5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-ilo)propano-2-ol.

[0733]

45

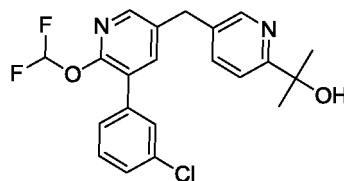


50 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,28 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,51 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 369,23$.

Ejemplo 249. 2-(5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-ilo)propano-2-ol.

[0734]

60



65 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,78 - 7,57 (m, 4H), 7,52 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 4,07 (s, 2H), 1,51 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 405,22$.

Ejemplo 250. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-[[3-(fluorometilo)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina.

[0735]

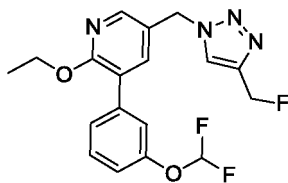


[0736] A una solución de (1-((5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol (Ejemplo 201, 40,0 mg, 0,11 mmol) en DCM (3 ml) se añadió Deoxo-Fluor® (36,64 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El material se adsorbió sobre sílice y se purificó (FCC, SiO₂, 20-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 27%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,04 - 6,65 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,41 - 5,28 (m, 2H), 3,96 (s, 3H). [M+H] = 365,21.

[0737] Los Ejemplos 251-255 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 250, con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 251. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[4-(fluorometilo)-1*H*-1,2,3-tiazol-1-ilo]metilo]piridina.

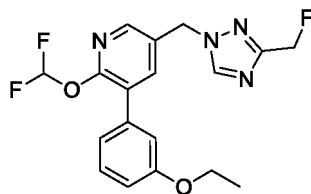
[0738]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 - 8,18 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 3H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,03 - 6,65 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,42 (d, *J* = 48 Hz, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). [M+H] = 379,23.

Ejemplo 252. 2-(Difluorometoxi)-3-(3-etoxifenilo)-5-[[3-(fluorometilo)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

[0739]

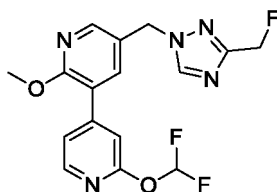


¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,42 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 6,96 (ddd, *J* = 1,0, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 5,53 - 5,27 (m, 4H), 4,16 - 4,00 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,47 - 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 379,27.

Ejemplo 253. 3-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-5-[[3-(fluorometilo)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina.

[0740]

5

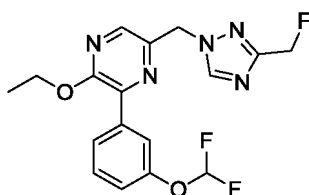


10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,26 - 8,21 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 - 7,39 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 5,48 - 5,27 (m, 4H), 4,00 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 366,23$.

Ejemplo 254. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(fluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina.

15 **[0741]**

20



25

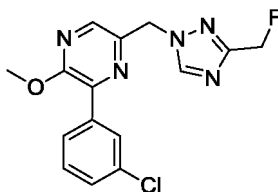
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,77-8,66 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 1H), 7,25 (dd, $J = 2,7, 8,2$ Hz, 1H), 7,17 - 6,71 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,58 - 5,54 (m, 1H), 5,45 - 5,29 (m, 1H), 4,61 - 4,47 (m, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 380,13$.

30

Ejemplo 255. 3-(3-Clorofenilo)-5-[[3-(fluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipirazina.

35 **[0742]**

35



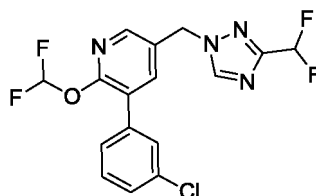
40

45 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,76 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 - 7,86 (m, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,99 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 334,16$.

Ejemplo 256. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-(difluorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina.

50 **[0743]**

55



60 Paso 1. 1-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 127 con las sustituciones de material de partida apropiadas.

65 Paso 2. 1-((5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído. A una solución enfriada, -78°C , de metilo 1-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato (146 mg, 0,37 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIBAL (52,6 mg, 0,37 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. La reacción se inactivó con húmedo Na_2SO_4 y se agitó a temperatura

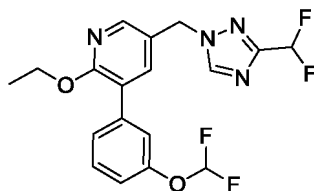
ambiente durante 30 min. El precipitado de sal de aluminio blanco obtenido se filtró y (el filtrado) se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó (FCC, SiO₂, 40-100% EtOAc/DCM seguido de 0-5% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 51%).

Paso 3. 3-(3-Clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-(difluorometilo)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina. A una solución de ((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído (69 mg, 0,19 mmol) en DCM (5 ml) se añadió Deoxo-Fluor® (104,6 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La LC/EM sugirió la presencia del compuesto del título. El material se adsorbió sobre sílice y se purificó (FCC, SiO₂, 10-100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 18%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,39 (m, 5H), 6,94 - 6,65 (m, 1H), 5,54 (s, 2H). [M+H] = 387,17.

[0744] Los Ejemplos 257-258 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 256, con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 257. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-[[3-(difluorometilo)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-etoxipiridina.

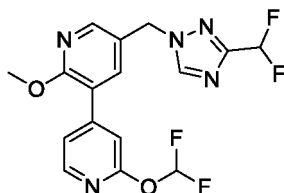
[0745]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 3H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 7,04 - 6,63 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 397,24.

Ejemplo 258. 3-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-5-[[3-(difluorometilo)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina.

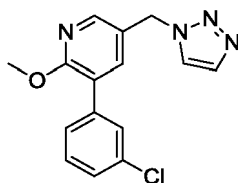
[0746]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,55 (m, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 6,95 - 6,63 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,99 (s, 3H). [M+H] = 384,21.

Ejemplo 259. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetilo)piridina.

[0747]



Paso 1. 5-(Azidometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina. A una solución de 5-(bromometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina (Intermedio 2, 160 mg, 0,51 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaN₃ (0,05 g, 0,77 mmol) y K₂CO₃ (0,14 g, 1,02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo en éter dietílico. Todos los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-((4-(trimetilsililo)-1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)metilo)piridina. A una solución de 5-(azidometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina (utilizada directamente de la reacción anterior) y etiniltrimetilsilano (75,1 mg, 0,77 mmol) en THF (3 ml), agua (1 ml), Se añadió yoduro de cobre (I) (19,4 mg,

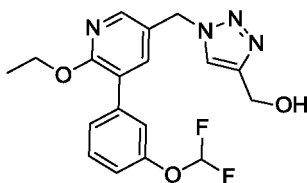
0,10 mmol) y DIPEA (132 mg, 1,02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-50% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (92 mg, 48%). [M+H] = 373,2.

Paso 3. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-imetilo)piridina. A una solución de 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-((4-(trimetilsililo)-1H-1,2,3-triazol-1-ilo)metilo)piridina (92,0 mg, 0,25 mmol) en THF (3 ml) se añadió TBAF (129 mg, 0,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos de DCM se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-80% EtOAc/DCM) proporcionó el compuesto del título (44 mg, 59%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,42 (br s, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). [M+H] = 301,17.

[0748] Los ejemplos 260-265 se prepararon de manera análoga al ejemplo 259, con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 260. [1-({5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol.

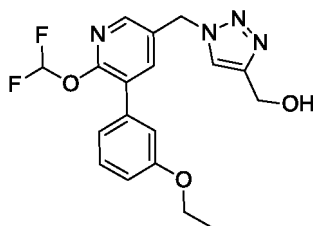
[0749]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 3H), 7,14 (dd, *J* = 1,2,2,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,64 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,73 - 4,60 (m, 2H), 4,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 377,25.

Ejemplo 261. (1-((6-(Difluorometoxi)-5-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metanol.

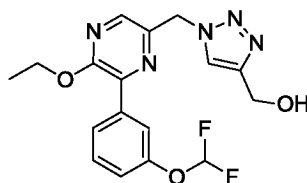
[0750]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,05 (ddd, *J* = 1,2,2,5, 3,7 Hz, 2H), 6,95 (ddd, *J* = 1,0, 2,4, 8,3 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,07 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] = 377,25.

Ejemplo 262. [1-({6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipiridina-2-ilo}metilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol.

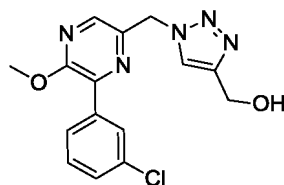
[0751]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,88 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 3,5, 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,65 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,51 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). [M+H] = 378,24.

Ejemplo 263. (1-([6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo)-1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo)metanol.

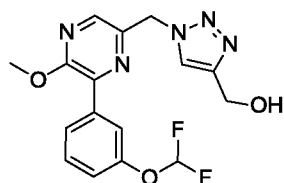
[0752]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,6 a 8,2 (m, 2H), 7,99 (ddd, *J* = 1,6, 3,6, 5,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,06 (s, 3H). [M+H] = 332,15.

Ejemplo 264. [1-([6-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo)-1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol.

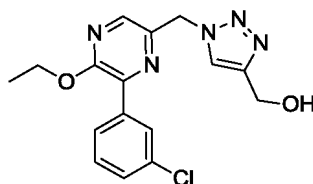
[0753]



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 a 8,29 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,05 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 5,16 - 5,05 (m, 1H), 4,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H). [M+H] = 364,24.

Ejemplo 265. (1-([6-(3-Clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo)-1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo)metanol.

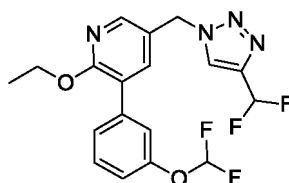
[0754]



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 - 8,00 (m, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 5,16 - 5,08 (m, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 4H), 1,39 - 1,32 (m, 3 H). [M+H] = 346,18.

Ejemplo 266. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-[[4-(difluorometilo)-1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo]metilo]-2-etoxipiridina.

[0755]

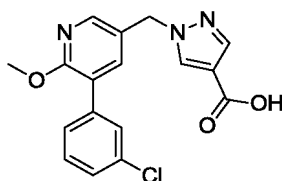


Paso 1 1-((5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído. A una solución de [1-([5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol (Ejemplo 260, 115 mg, 0,31 mmol) en DCM (5 ml) se añadió Dess-Martin Reagent® (1,22 ml, 0,30 mol/l, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con húmedo Na₂SO₄. La mezcla de reacción se extrajo en DCM, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 10 -100% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (90 mg, 79%). Paso 2. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-5-[[4-(difluorometilo)-1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo]metilo]-2-etoxipiridina. A una solución de 1-((5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído

(90 mg, 0,24 mmol) en DCM (5 ml) se añadió Deoxo-Fluor® (133 mg, 0,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El material se adsorbió sobre sílice. La purificación (FCC, SiO₂, 0-80% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (53 mg, 56%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 3H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,07 - 6,63 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 4,41 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). [M+H] = 397,24.

Ejemplo 267. Ácido 1-([5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

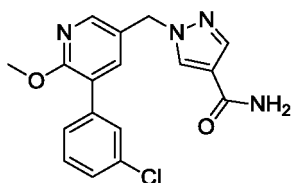
[0756]



[0757] A una solución de acetato de 1-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 168, 25,00 mg, 0,07 mmol) en THF (2ml), se añadió MeOH (2ml) ac. LiOH (1,00 mL, 1,00 mol/L, 1,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo crudo se disolvió en agua. La mezcla de reacción acuosa se acidificó con 1 N HCl (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 87%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,30 (br s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,80 (br s, 2H), 7,68 - 7,26 (m, 4H), 5,34 (br s, 2H), 3,87 (br s, 3H). [M+H] = 344,31.

Ejemplo 268. 1-([5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*H*-pirazol-4-carboxamida.

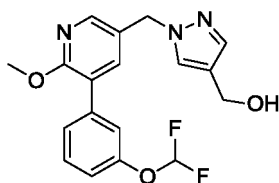
[0758]



[0759] Una solución de 1-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (Ejemplo 170, 25,00 mg, 0,08 mmol) en MeOH (1,54 ml) se calentó a 50°C, hasta que se disolvió el material de partida. ac. NaOH (0,23 ml, 1,00 mol/L, 0,23 mmol) y H₂O₂ (0,23 ml, 1,00 mol/L, 0,23 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 50°C durante 2 h. Se añadió agua (5 ml), y la mezcla se filtró y se lavó con agua (3 x 5 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (25,0 mg, 95%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (d, *J* = 13,69 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 14,48 Hz, 2H), 7,65 - 7,37 (m, 5H), 6,95 (br s, 1H), 5,32 (br s, 2H), 3,87 (br s, 3H). [M+H] = 343,33.

Ejemplo 269. [1-([5-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*H*-pirazol-4-ilo]metanol.

[0760]



Paso 1. 1-((5-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 127, con las sustituciones de material de partida apropiadas.

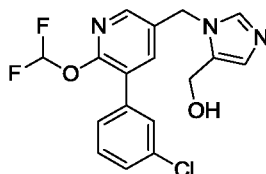
Paso 2. [1-([5-(3-(Difluorometoxi)fenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*H*-pirazol-4-ilo]metanol. A una solución de 1-((5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (99 mg, 0,27 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaBH₄ (14,3 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con agua (0,5 ml), se diluyó con DCM (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 20 - 100% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (100 mg, 100%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H),

7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 - 6,64 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). [M+H] = 362,21.

[0761] Los Ejemplos 270-275 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 269, con los materiales de partida apropiados y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 270. (1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*H*-imidazol-5-ilo)metanol.

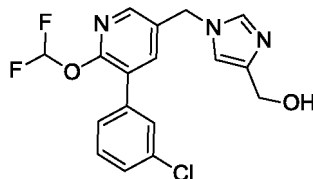
[0762]



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,8 a 8,30 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,43 - 7,54 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,16 (t, $J = 5,28$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 5,09$ Hz, 2H), 3,49 - 3,59 (m, 2H). [M+H] = 366,20.

Ejemplo 271. (1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*H*-imidazol-4-ilo)metanol.

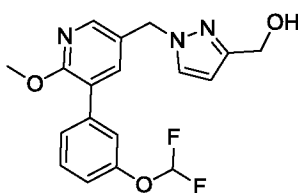
[0763]



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 - 8,40 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,83 - 7,46 (m, 6H), 7,13 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,55 (s, 1H). [M+H] = 366,20.

Ejemplo 272. [1-((5-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1*H*-pirazol-3-ilo]metanol.

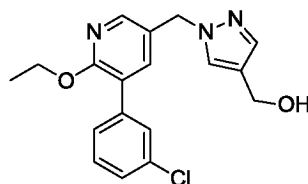
[0764]



^1H (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,04 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,47 - 7,27 (m, 4H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 7,03 - 6,63 (m, 1H), 6,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). [M+H] = 362,17.

Ejemplo 273. (1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*H*-pirazol-4-ilo)metanol.

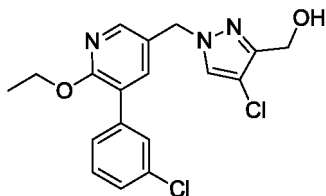
[0765]



^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,39 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). [M+H] = 344,33.

Ejemplo 274. (4-Cloro-1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*H*-pirazol-3-ilo)metanol.

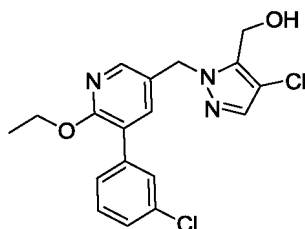
[0766]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,39 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 378,27$.

Ejemplo 275. (4-Cloro-1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*H*-pirazol-5-ilo)metanol.

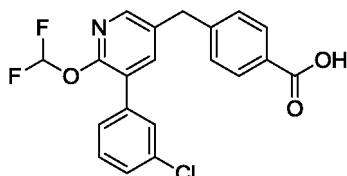
[0767]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H). $[\text{M}+\text{H}] = 378,27$.

Ejemplo 276. Ácido 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]benzoico.

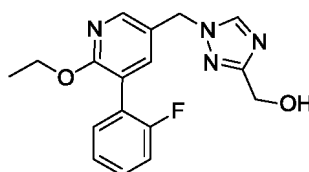
[0768]



[0769] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 21, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 5H), 4,01 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 390,09$.

Ejemplo 277. (1-((6-Etoxi-5-(2-fluorofenilo)piridina-3-ilo)metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

[0770]



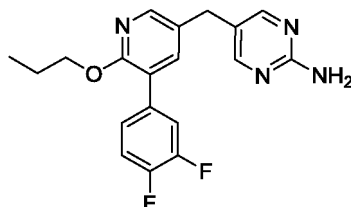
[0771] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 21, a partir de (1-((5-bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol (Intermedio 19) y ácido (2-fluorofenilo) borónico, sustituyendo $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ por $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,34 - 7,49 (m, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,18 (t, $J = 6,02$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 6,02$ Hz, 2H), 4,33 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 329,4$.

Ejemplo 278. 5-((5-(3,4-Difluorofenilo)-6-propoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-amina.

[0772]

5

10



15

[0773] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 21 a partir de 5-(clorometilo)-3-(3,4-difluorofenilo)-2-propoxipiridina (Intermedio 22) y ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, sustituyendo Pd(PPh₃)₄ por Pd(dppf)Cl₂. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (s, 2H), 8,07 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,39- 7,44 (m, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,24 (t, *J* = 6,46 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,68 (q, *J* = 6,65 Hz, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,43 Hz, 3H); [M+H] = 357,4.

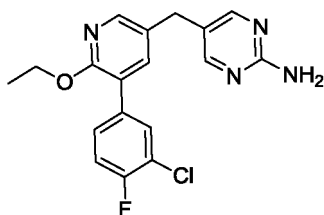
20

Ejemplo 279. 5-((5-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-amina.

[0774]

25

30



35

[0775] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24, a partir de 5-((5-bromo-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-amina (Intermedio 52) y ácido (3-cloro-4-fluorofenilo) borónico, sustituyendo ac. NaHCO₃ para Na₂CO₃. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (s, 2H), 8,08 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 2,2, 7,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (ddd, *J* = 2,2, 4,9, 8,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 4,33 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); [M+H] = 359,25.

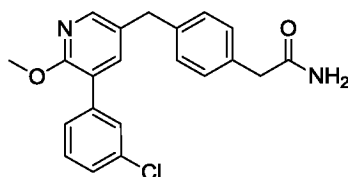
40

Ejemplo 280. 2-(4-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)fenilo)acetamida.

[0776]

45

50



55

Paso 1 Ácido 2-(4-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)fenilo) acético. A una solución de 2-(4-((5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)fenilo)acetato (Intermedio 50, 100,00 mg, 0,25 mmol) en THF (1,26 mL) y se añadió MeOH (1,3 ml) EN solución de LiOH (0,63 ml, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió EtOAc (10 ml) a la mezcla de reacción seguido de sat. ac. NaHCO₃ (10 ml). La capa acuosa se extrajo y se acidificó con HCl conc. ac. La capa acidificada se extrajo con EtOAc (10 ml), y se recogieron las capas orgánicas combinadas, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto del título se usó crudo en el siguiente paso sin purificación adicional.

60

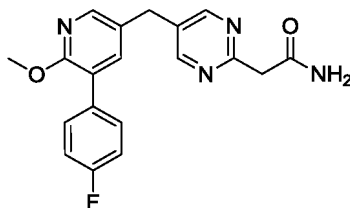
Paso 2. Cloruro de 2-(4-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)fenilo)acetilo. A una solución de ácido 2-(4-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)fenilo) acético en DCM (2,0 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,25 ml, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

65

Paso 3. 2-(4-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)fenilo)acetamida. Una solución de cloruro de 2-(4-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)fenilo)acetilo en amoníaco 4N en dioxano (0,75 ml, 0,75 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (60 mg, 64%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,51 - 7,33 (m, 4H), 7,25 - 7,11 (m, 4H), 6,81 (br s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,30 (s, 2H); [M+H] = 367,40.

Ejemplo 281. 2-(5-[[5-(4-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida.

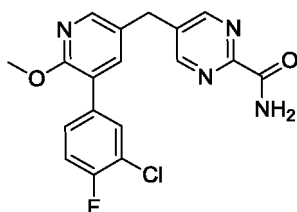
[0777]



[0778] Se añadió H₂SO₄ (1 ml) a 2-(5-((5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo) acetonitrilo (Intermedio 53, 100 mg, 0,30 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se añadió hielo a la mezcla de reacción, seguido de agua (100 ml) y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se filtraron y el pH de la capa ac. ajustada a con NaHCO₃ ac. neutral. El ac. se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación (FCC, SiO₂, 10% MeOH/90% EtOAc) proporcionó el compuesto del título (60 mg, 57%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,69 (s, 2H), 8,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 4H), 7,29 - 7,18 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,83 (s, 5H), 3,66 (s, 2H); [M+H] = 353,25.

Ejemplo 282. 5-[[5-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida.

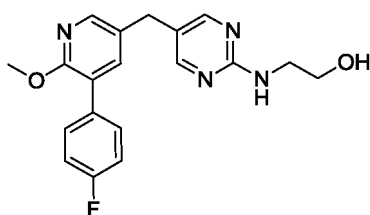
[0779]



[0780] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 13 a partir de 5-((5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (s, 2H), 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,2, 7,2 Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,85 (s, 3H); [M+H] = 373,10.

Ejemplo 283. 2-[[5-[[5-(4-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etano-1-ol.

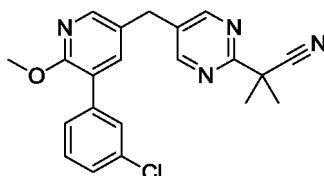
[0781]



[0782] El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 3, empleando 2-cloro-5-((5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina (Intermedio 51). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s, 2H), 8,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 6,86 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,45 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 3,27 (q, J = 6,5 Hz, 2H); [M+H] = 355,25.

Ejemplo 284. 2-(5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)-2-metilpropanonitrilo.

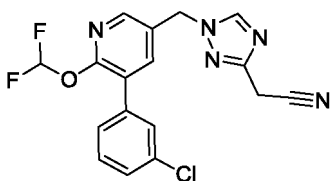
[0783]



[0784] A una mezcla enfriada a 0°C de 2-(5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo) pirimidina-2-ilo) acetonitrilo (100,00 mg, 0,29 mmol), DMSO (2,85 ml), agua (0,40 ml) y NaOH (45,6 mg, 1,14 mmol) se añadió Mel (0,070 ml, 1,14 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. antes de verterlo en agua (10 ml). El precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (85 mg, 78%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85-8,81 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,68 (s, 7H); [M+H] = 379,40.

Ejemplo 285. 2-(1-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)1H-1,2,4-triazol-3-ilo) acetonitrilo.

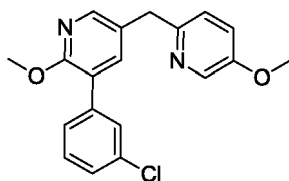
[0785]



Paso 1 5-((3-(clorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)-3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)piridina. A una solución de (1-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol (Ejemplo 199, 200 mg, 0,55 mmol) en DCM (15 ml) se añadió cloruro de tionilo (97,32 mg, 0,82 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un sólido blanco que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.
 Paso 2. 2-(1-((5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo) acetonitrilo. A una solución de 5-((3-(clorometilo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)-3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)piridina (201 mg, 0,52 mmol) en DMF (1 ml) se añadió Cs₂CO₃ (510 mg, 1,572 mmol) seguido de KCN (50,97 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 30 - 90%, EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (165 mg, 84%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 5,47 - 5,46 (m, 2H), 4,01 - 3,97 (m, 2H); [M+H] = 376.

Ejemplo 286. 3-(3-clorofenilo)-5-((5-etoxipiridina-2-ilo)metilo)-2-metoxipiridina.

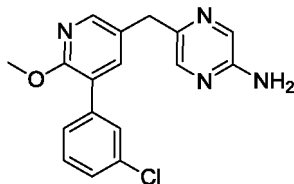
[0786]



[0787] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 55 empleando 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-((4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)metilo)piridina (Intermedio 31) y 2-bromo-5-etoxipiridina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H); [M+H] = 355,3.

Ejemplo 287. 5-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-amina.

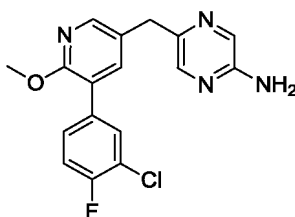
[0788]



[0789] El 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-ilo)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 55) se disolvió en DCM (5 ml)/TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después de evaporar el disolvente, el material se disolvió en EtOAc, se lavó con solución sat. ac. NaHCO₃. Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,60 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 1,96 Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,43 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); [M+H] = 327,3.

Ejemplo 288. 5-((5-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-amina.

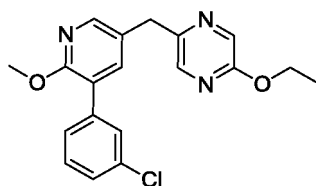
[0790]



[0791] El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 291. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,07 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,35, 7,04 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,39 (ddd, *J* = 2,35, 4,70, 8,61 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,61 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,96 (s, 3H); [M+H] = 345,32.

Ejemplo 289. 2-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-5-etoxipirazina.

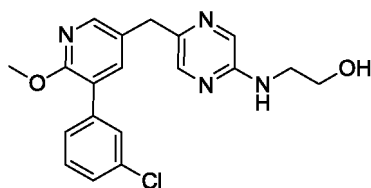
[0792]



[0793] A una solución de 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-amina (Ejemplo 287, 39 mg, 0,12 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió nitrito de *terc*-butilo (48 µl, 0,36 mmol) seguido de HCl₄N en dioxano (6 µl, 4,00 mol/l, 0,02 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM/sat NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. La purificación (prep TLC, SiO₂, hexanos/EtOAc (8: 2)) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (19,7 mg, 47%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,57 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,04 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,24 Hz, 3H); [M+H] = 356,31.

Ejemplo 290. 2-((5-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-ilo)amino)etanol.

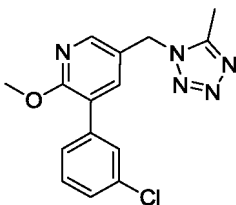
[0794]



5

10 **[0795]** Una solución que consiste en 2-bromo-5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina (Intermedio 57, 37,5 mg, 0,10 mmol) y 2-aminoetanol (23 ml, 0,38 mmol) en dioxano (2ml) y *N*-butanol (1 ml) se calentó a 175°C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de 15-85% con formiato como aditivo. La adición de NH₄OH concentrado seguido de evaporación del disolvente dio el compuesto deseado como un sólido blanco (19 mg, 47%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,69 (t, *J* = 5,67 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 5,67 Hz, 2H); [M+H] = 371,32.

Ejemplo 291. 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-((5-metilo-1 *H*-tetrazol-1-ilo)metil)piridina

20 **[0796]**

25

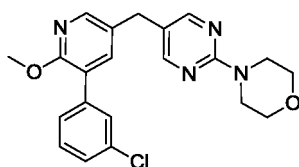
30

35 **[0797]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a Intermedio 32 que emplea 5-(clorometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina (Intermedio 30) y 5-metilo-2H-tetrazol. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,74 Hz, 1H), 7,52 (q, *J* = 1,57 Hz, 1H), 7,32-7,42 (m, 3H), 5,69 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); [M+H] = 316,36

Ejemplo 292. 4-(5-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)pirimidina-2-ilo) morfolina.

40 **[0798]**

40



45

50

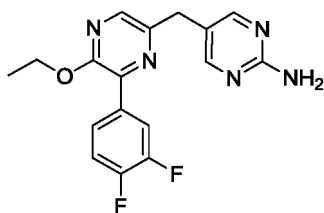
55 **[0799]** Una mezcla de 2-cloro-5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina (Ejemplo 2, 73 mg, 0,21 mmol), La DIEA (184 ml, 1,06 mmol) y la morfolina (73,17 ml, 0,85 mmol) en dioxano (2ml) se calentaron a 110°C durante 24 h. El dioxano se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en MeOH (2ml) antes de ser purificado. Purificación (HPLC preparativa, gradiente de 15-85% con ácido fórmico en la fase móvil e) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (48 mg, 57%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (s, 2H), 8,03 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,72 (s, 8H); [M+H] = 397,42.

Ejemplo 293. 5-((6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-amina.

60

[0800]

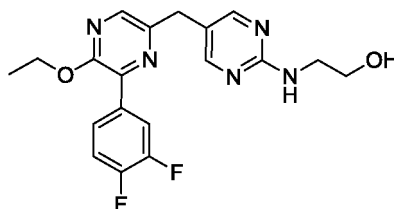
65



5
10 **[0801]** Una mezcla de 5-(bromometilo)-3-(3,4-difluorofenilo)-2-etoxipirazina (Intermedio 46, 91 mg, 0,28 mmol), Pd(PPh₃)₄ (26 mg, 0,02 mmol), K₂CO₃ (115 mg, 0,83 mmol) y ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (58 mg, 0,41 mmol) en dioxano (2ml) y agua (500,00 µL) se calentó empleando irradiación de microondas a 130°C durante 30 min. La purificación (HPLC preparativa, gradiente de 15-85% con ácido fórmico como aditivo) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (29 mg, 31%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,95- 8,06 (m, 2H), 7,32 (td, *J* = 8,56, 10,27 Hz, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,04 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H); [M+H] = 344,41.

Ejemplo 294. 2-((5-((6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)amino)etanol.

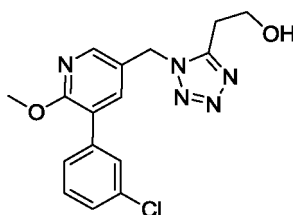
20 **[0802]**



25
30
35 **[0803]** Una mezcla que consiste en 2-cloro-5-((6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina (Intermedio 48, 59,10 mg, 0,16 mmol) en Et 2-aminoetanol (1 ml) se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se vertió en H₂O (10 ml) y deje reposar a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido recogido se purificó (HPLC preparativa, gradiente de 15-85% con ácido fórmico como aditivo). El tratamiento con NH₄OH concentrado y la evaporación dieron el compuesto deseado como un sólido blanco (37 mg, 58%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,06-8,07 (m, 1H), 7,95-8,05 (m, 2H), 7,33 (td, *J* = 8,61, 10,56 Hz, 1H), 4,50 (q, *J* = 7,04 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,44-3,52 (m, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,04 Hz, 3 H); [M+H] = 388,46.

40 Ejemplo 295. 2-(1-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-tetrazol-5-ilo)etanol.

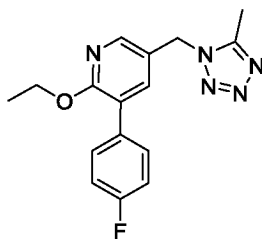
45 **[0804]**



50
55 **[0805]** A una solución de 2-(2-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-tetrazol-5-ilo)acetato de etilo (Intermedio 33, 49,30 mg, 0,13 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se añadió LAH (69 µl, 2,40 moles/litro, 0,17 mmol). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3h, luego se inactivó cuidadosamente añadiendo gota a gota una solución de KF (37 mg, 0,64 mmol) disuelta en agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y luego se filtró a través de un lecho de Celite®. El Celite® se lavó completamente con EtOAc, y los lavados con EtOAc se concentraron a presión reducida. La purificación (HPLC preparativa, gradiente de 15-85% con ácido fórmico como aditivo) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (1 mg, 3%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,17 Hz, 3H), 5,54 (s, 2H), 4,12 (t, *J* = 5,09 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,01-3,09 (m, 2H).

Ejemplo 296. 2-Etoxi-3-(4-fluorofenilo)-5-((5-metilo-1H-tetrazol-1-ilo)metilo)piridina

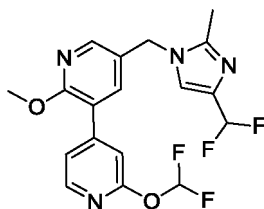
65 **[0806]**



[0807] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 21, empleando 3-bromo-2-etoxi 5-((5-metilo-1H-tetrazol-1-ilo)metilo)piridina (Intermedio 32) y ácido (4-fluorofenilo) borónico, en dioxano/agua. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,6 a 7,14 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,43 (q, *J* = 7,04 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H); [M+H] = 314,43.

Ejemplo 297. 2'-(Difluorometoxi)-5-((4-(difluorometilo)-2-metilo-1H-imidazol-1-ilo)metilo)-2-metoxi-3,4'-bipiridina.

[0808]

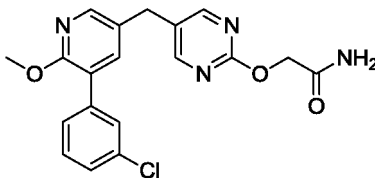


Paso 1. 1-((2'-(difluorometoxi)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo)metilo)-2-metilo-1H-imidazol-4-carbaldehído. Una solución de 5-(clorometilo)-2'-(difluorometoxi)-2-metoxi-3,4'-bipiridina (Intermedio 42, 300 mg, 1,0 mmol), 2-metilo-1H-imidazol-4-carbaldehído (109,8 mg, 1,0 mmol), Cs₂CO₃ (487,6 mg, 1,5 mmol) y acetona (5 ml) se agitaron a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se filtró y los orgánicos se eliminaron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 10% de MeOH/DCM/EtOAc) proporcionó el compuesto del título como una mezcla de dos regioisómeros (60 mg, 16%).

Paso 2. 5-((2'-(Difluorometoxi)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo)metilo)-3-fluoropiridina-2-amina. El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 256 Paso 3. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 hasta 8,21 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,58 - 7,35 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); [M+H] = 397.

Ejemplo 298. 2-((5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)oxi)acetamida.

[0809]

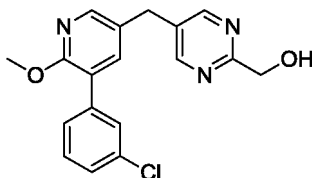


Paso 1 2-((5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)oxi)acetato de metilo. A una solución de metilo glicolato (106,47 mg, 1,18 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió NaH al 60% en aceite mineral (35 mg, 0,89 mmol). La solución se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 30 minutos, luego se añadió [2-cloro-5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina] (Ejemplo 2, 204,60 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 h. Se añadió NaH adicional (20 mg, 0,51 mmol), y la mezcla de reacción se calentó durante 8 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo y 1 M NH₄Cl se añadió. La mezcla de reacción en bruto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se trató con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró para dar (224,5 mg, 95%) del compuesto del título como un aceite. [M+H] = 400,39.

Paso 2. 2-((5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)oxi)acetamida. El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 240. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 2H), 8,13 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 1,57 Hz, 1H), 7,35 - 7,53 (m, 4H), 7,12 (br s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,30 (s, 3 H); [M+H] = 385,38.

Ejemplo 299. 5-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)metanol.

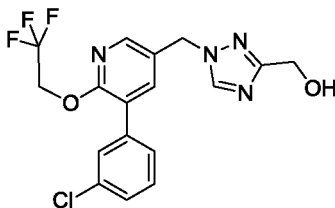
[0810]



[0811] A una solución enfriada, 0°C, de metilo 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-carboxilato (Intermedio 44, 277 mg, 0,75 mmol) en MeOH (4 ml), se añadió NaBH₄ (28 mg, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 8 h adicionales y luego se neutralizó a pH 7 con 1 M ac. ácido cítrico y extraído con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Purificación (FCC, SiO₂, hexanos/(10% de MeOH en EtOAc)_{0-100%}) produjo (64 mg, 25%) del compuesto del título en forma de un semisólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,74 (s, 2H), 8,16 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,33 - 7,54 (m, 3H), 5,12 - 5,23 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,26 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,85 (s, 3 H); [M+H] = 342,40.

Ejemplo 300. 1-((5-(3-Clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol

[0812]

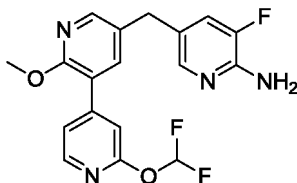


Paso 1. Metilo 1-((5-(3-clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 127 a partir de 5-(clorometilo)-3-(3-clorofenilo)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina. [M+H] = 427,35.

Paso 2. 1-((5-(3-Clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol A una solución enfriada a 0°C de metilo 1-((5-(3-clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato (172,30 mg, 0,40 mmol) en THF (5 mL), bajo nitrógeno, se añadió DIBAL (0,81 mL, 1,00 mol/L, 0,81 mmol) durante 1 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró, luego se redisolvió en DCM (5 ml) y en NaOH acuoso. (0,5 ml) se añadió. La solución se agitó durante 8 h adicionales a temperatura ambiente. Las capas se separaron y el ac. la fase se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. (FCC, SiO₂, 0-10% DCM/MeOH) proporcionó el compuesto del título (25 mg, 16%) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 1 H), 8,22 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H) 7,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,03 (q, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,48 (td, *J* = 1,9, 3,6 Hz, 4H); [M+H] = 399,35.

Ejemplo 301. 5-((2'-(Difluorometoxi)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo)metilo)-3-fluoropiridina-2-amina.

[0813]

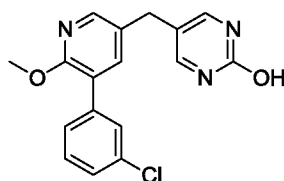


Paso 1. 5-((2'-(Difluorometoxi)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo)metilo)-3-fluoro-*N*-(4-metoxibencilo)piridina-2-amina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando el Intermedio 58. [M+H] = 497,52.

Paso 2. 5-((2'-(Difluorometoxi)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo)metilo)-3-fluoropiridina-2-amina. Una solución de 5-((2'-(difluorometoxi)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo)metilo)-3-fluoro-*N*-(4-metoxibencilo)piridina-2-amina (90,7 mg, 0,18 mmol) en TFA (5 ml) se calentó a 50°C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y se re-disolvió en EtOAc después se lavó con NaHCO₃. Los compuestos orgánicos se separaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-100% EtOAc/hexanos) proporcionó (6,14 mg, 9%) del compuesto del título como un sólido de color tostado. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,55 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 1,3, 5,3 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,02 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 2H); [M+H] = 377,20.

10 Ejemplo 302. 5-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ol.

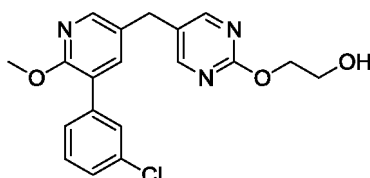
[0814]



25 [0815] A una solución enfriada, 0°C, de 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-amina (Ejemplo 25, 104 mg, 0,32 mmol), en DMF (5 ml) y agua (5 ml) se añadió nitrito de *tert*-butilo (150 µl, 1,27 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 7 h adicionales. La mezcla de rxn se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se trató con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-15% MeOH/DCM) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (80,48 mg, 77%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,80 (s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 1,57 Hz, 1H), 7,32 - 7,56 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (s, 2H); [M+H] = 326,26.

30 Ejemplo 303. 2-((5-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)oxi)etanol.

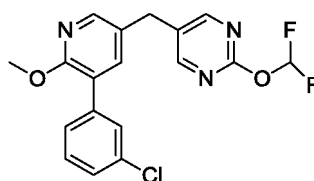
[0816]



45 [0817] A un NaH enfriado, 0°C, se añadió solución de etilenglicol (4,0 ml) (10,40 mg, 0,43 mmol). La solución se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 30 minutos. luego se añadió 2-cloro-5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina (Ejemplo 2, 100,00 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h adicionales. La mezcla de rxn se diluyó con agua para obtener un ppt, que se lavó con éter dietílico y se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (41 mg, 37%) del compuesto del título como un blanco sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 2H), 8,13 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,54 - 7,65 (m, 1H), 7,35 - 7,54 (m, 3H), 4,83 (t, *J* = 5,48 Hz, 1H), 4,18 - 4,30 (m, 2H), 3,79 - 3,93 (m, 4H), 3,60 - 3,74 (m, 2H); [M+H] = 372,38

50 Ejemplo 304. 5-((5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-2-(difluorometoxi)pirimidina.

[0818]



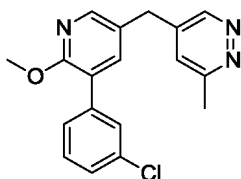
65 [0819] A una solución de 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ol (Ejemplo 306, 248,20 mg, 0,76 mmol) en ACN (5 ml) se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo) acético (87,26 µL, 0,83 mmol) y Na₂CO₃ (160,52 mg, 1,51 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró, se

diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se trató con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación (FCC, SiO₂, 0-30% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (17 mg, 6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (s, 2H), 8,04 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 36 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 5H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 2H); [M+H] = 378,35.

[0820] Los ejemplos 305-306 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivo.

Ejemplo 305. 5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-3-metilpiridazina.

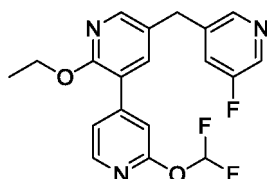
[0821]



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 4H), 4,07 - 4,03 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,65 - 2,61 (m, 3H); [M+H] = 326.

Ejemplo 306. 3-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-[(5-fluoropiridina-3-ilo)metilo]piridina.

[0822]

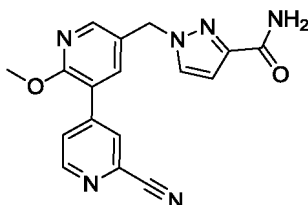


¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 - 8,35 (m, 1H), 8,34 - 8,31 (m, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,57 - 7,19 (m, 4H), 4,47 - 4,38 (m, 2H), 4,11 - 4,05 (m, 2H), 1,36 (s, 3H); [M+H] = 376.

[0823] Los Ejemplos 307 - 314 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 127, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivo.

Ejemplo 307. 1-[[5-(2-Cianopiridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*H*-pirazol-3-carboxamida.

[0824]

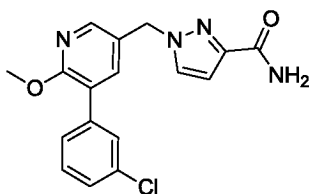


¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 - 8,85 (m, 1H), 8,22 - 8,34 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,86 - 7,99 (m, 2H), 7,42 (br s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); [M+H] = 335,37.

Ejemplo 308. 1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*H*-pirazol-3-carboxamida.

[0825]

5

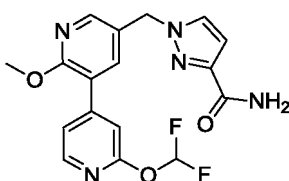


10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,59 - 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,39 - 5,34 (m, 2H), 3,87 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 343$.

15 Ejemplo 309. 1-((5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-pirazol-3-carboxamida.

[0826]

20



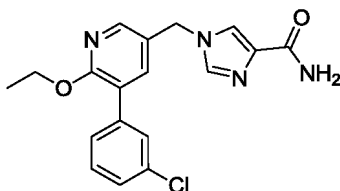
25

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 a 8,20 (m, 2H), 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,75 - 7,55 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,98 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 376$.

30 Ejemplo 310. 1-((5-(3-Clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-imidazol-4-carboxamida.

[0827]

35



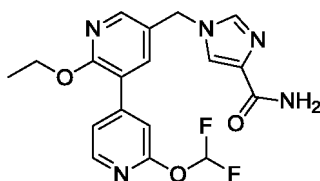
40

45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,03 - 6,87 (m, 1H), 5,71 - 5,58 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 357$.

Ejemplo 311. 1-((5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)-1H-imidazol-4-carboxamida.

50 **[0828]**

55



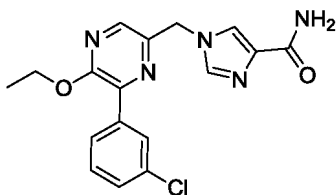
60

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 a 8,21 (m, 2H), 7,86 - 7,81 (m, 2H), 7,75 - 7,56 (m, 2H), 7,43 - 7,40 (m, 1H), 5,33 - 5,25 (m, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 1,41 - 1,33 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 390$.

65 Ejemplo 312. 1-((6-(3-Clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1H-imidazol-4-carboxamida.

[0829]

5



10

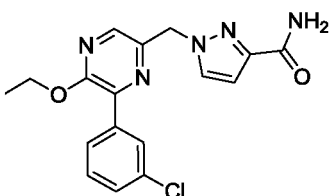
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,58 - 4,47 (m, 2H), 1,44 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$.

15

Ejemplo 313. 1-[(6-(3-Clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1H-pirazol-3-carboxamida.

[0830]

20



25

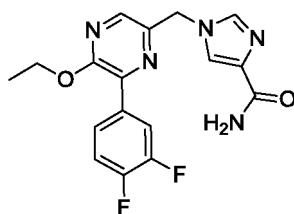
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (m, 2H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 6,81 - 6,77 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,49 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$.

30

Ejemplo 314. 1-[(6-(3,4-Difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1H-imidazol-4-carboxamida.

[0831]

35



40

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,33 (td, $J = 8,6, 10,3$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,58 - 4,49 (m, 2H), 1,45 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 360$.

45

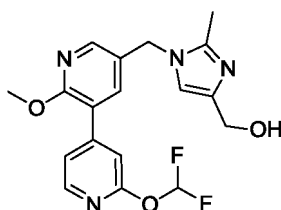
[0832] Los Ejemplos 315 - 316 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 198, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

50

Ejemplo 315. [1-({5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo]metanol.

[0833]

55



60

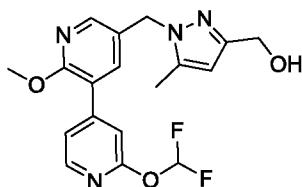
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 hasta 8,21 (m, 1H), 8,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 - 7,55 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 1,4, 5,3$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,21 - 5,13 (m, 2H), 4,47 - 4,42 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 377$.

65

Ejemplo 316. 1-({5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-5-metilo-1H-pirazo1-3-ilo}metanol.

[0834]

5



10

15

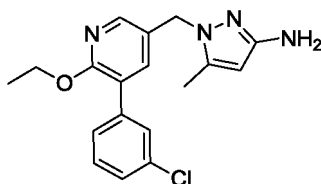
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 a 8,20 (m, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 6,20 - 6,11 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,30 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 377$.

Ejemplo 317. 1-{{5-(3-Clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}-5-metilo-1H-pirazol-3-amina.

20

[0835]

25



30

[0836] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 219, con las sustituciones de material de partida apropiadas y reactivo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 5,49 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 343$.

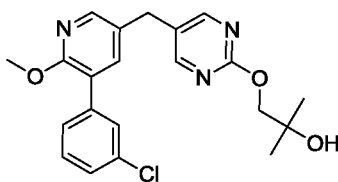
35

Ejemplo 318. 1-{{5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]oxi}-2-metilpropano-2-ol.

40

[0837]

45



50

[0838] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 245, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53 (s, 2H), 8,13 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,36 - 7,65 (m, 4H), 4,62 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 1,15 (s, 6H); $[\text{M}+\text{H}] = 400,43$.

55

[0839] Los ejemplos 319 a 326 se prepararon de manera análoga al ejemplo 269, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivo.

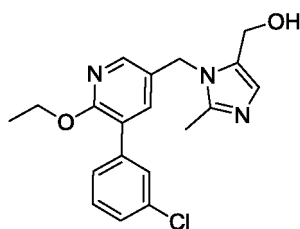
Ejemplo 319. (1-{{5-(3-Clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}-2-metilo-1H-imidazol-5-ilo}metanol.

60

[0840]

65

5



10

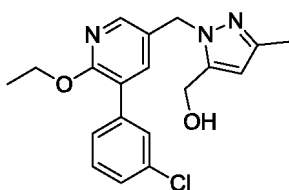
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,56 - 7,30 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,39 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$.

15

Ejemplo 320. (1-([5-(3-Clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-3-metilo-1H-pirazol-5-ilo)metanol.

[0841]

20



25

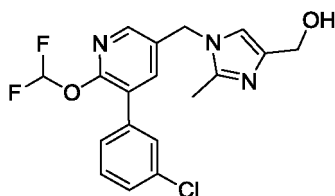
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 3H), 6,10 - 6,05 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$.

30

Ejemplo 321. (1-([5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo)-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol

[0842]

35



40

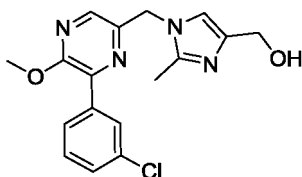
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 a 8,6 (m, 1H), 7,80 - 7,42 (m, 6H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 5,24 a 5,21 (m, 2H), 4,48 - 4,44 (m, 2H), 2,36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 380$.

45

Ejemplo 322. (1-([6-(3-Clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo)-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol.

[0843]

50



55

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99-7,96 (m, 1H), 7,88 (ddd, $J = 1,6, 3,6, 5,4$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 345$.

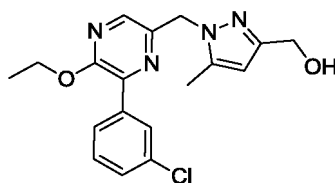
60

Ejemplo 323. (1-([6-(3-Clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo)-5-metilo-1H-pirazol-3-ilo)metanol.

65

[0844]

5

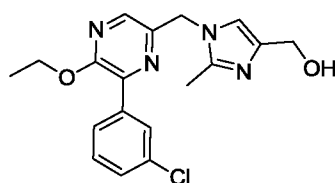


10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 - 8,06 (m, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 6,19 - 6,13 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,55 - 4,44 (m, 4H), 2,42 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 359$.

Ejemplo 324. (1-[[6-(3-Clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol.

15 **[0845]**

20

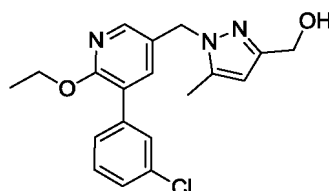


25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (m, 3H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,8 a 7,2 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,56 - 4,47 (m, 2H), 4,46 - 4,43 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 359,38$.

30 Ejemplo 325. (1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-5-metilo-1H-pirazol-3-ilo)metanol.

30 **[0846]**

35



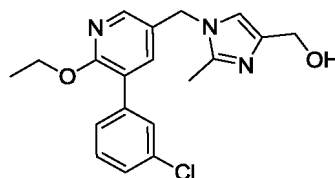
40

40 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,39 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,30 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,33 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$.

45 Ejemplo 326. (1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol.

45 **[0847]**

50



55

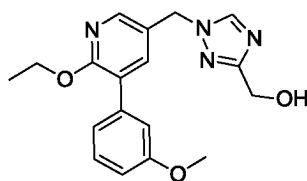
55 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 5,16 - 5,11 (m, 2H), 4,44 (d, $J = 0,8$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,34 (s, 4H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$.

60 **[0848]** Los Ejemplos 327 - 346 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 277, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 327. (1-[[6-Etoxi-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

65 **[0849]**

5

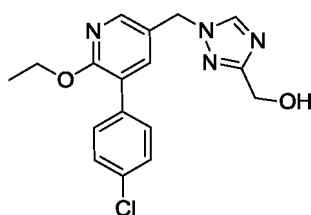


10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 5,41 - 5,38 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,39 - 4,21 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); [M+H] = 341,37.

Ejemplo 328. (1-([5-(4-Clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

15 **[0850]**

20

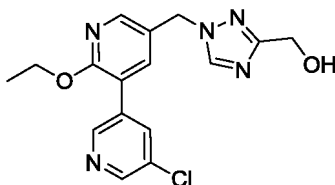


25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,41 - 4,24 (m, 5H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); [M+H] = 345,12.

30 Ejemplo 329. (1-([5-(5-Cloropiridina-3-ilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

35 **[0851]**

40

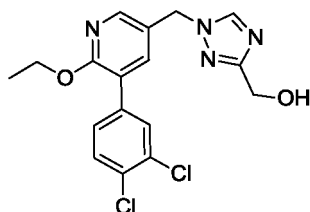


45 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,14 - 8,11 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,43 - 4,26 (m, 7H), 1,29 - 1,24 (m, 3H); [M+H] = 346,25.

50 Ejemplo 330. (1-([5-(3,4-diclorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

55 **[0852]**

60



65

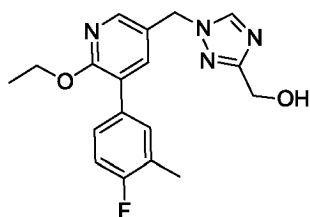
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,15 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 4H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); [M+H] = 379,25.

Ejemplo 331. (1-([6-etoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-3-ilo)]metanol)

70 **[0853]**

75

5



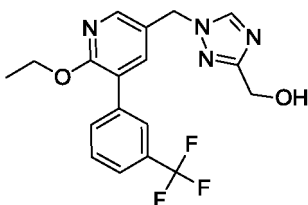
10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 2H), 7,18 (dd, $J = 8,4, 9,6$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,43 - 4,22 (m, 4H), 2,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); [M+H] = 343,25.

15 Ejemplo 332. [1-([6-Etoxi-5-[3-(trifluorometilo)fenilo]piridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazo1-3-ilo]metanol.

[0854]

20



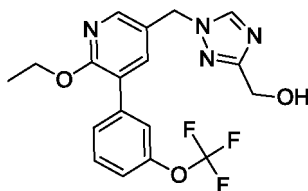
25

30 ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 3H), 7,75 - 7,61 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,44 - 4,27 (m, 6H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); [M+H] = 379,20.

Ejemplo 333. [1-([6-Etoxi-5-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol.

35 [0855]

40



45

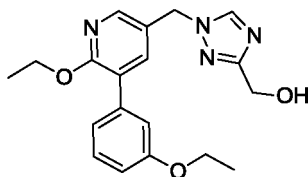
^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,44 - 4,18 (m, 6H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); [M+H] = 395,25.

Ejemplo 334. (1-([6-Etoxi-5-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol.

50

[0856]

55



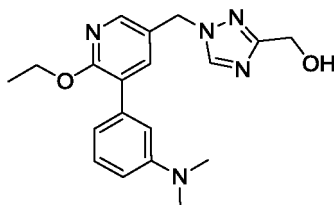
60

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,90 (ddd, $J = 1,2,2,3, 8,2$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,40 - 4,29 (m, 4H), 4,04 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); [M+H] = 355,25.

65 Ejemplo 335. [1-([5-[3-(Dimetilamo)fenilo]-6-etoxi]piridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol.

[0857]

5



10

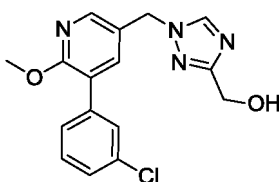
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,33 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,96 (s, 7H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 354,25$.

15

Ejemplo 336. (1-([5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

[0858]

20



25

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,59 - 7,56 (m, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 5,15 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 331,77$.

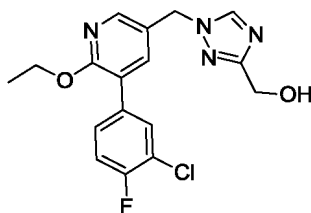
30

Ejemplo 337. (1-([5-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

35

[0859]

40



45

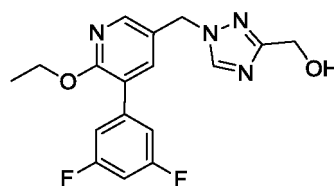
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 2,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,15 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 5H), 1,32 - 1,21 (m, 4H); $[\text{M}+\text{H}] = 363,25$.

50

Ejemplo 338. (1-([5-(3,5-Difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

[0860]

55



60

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,97, 2,20$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,18 (t, $J = 6,02$ Hz, 1H), 4,32 - 4,45 (m, 4H), 1,30 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 347,3$.

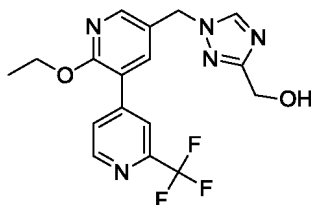
65

Ejemplo 339. [1-({6-Etoxi-5-[2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo}metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol.

[0861]

5

10



15

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,17$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 5,09, 1,57$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,47 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 380,3$.

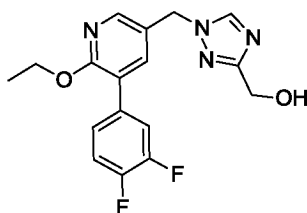
20

Ejemplo 340. (1-([5-(3,4-Difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

[0862]

25

30



35

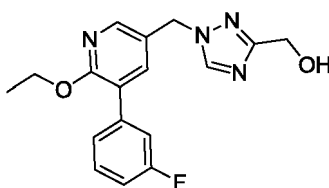
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 1H), 7,39 - 7,56 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,18 (t, $J = 6,02$ Hz, 1H), 4,31 - 4,42 (m, 4H), 1,29 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 347,3$.

Ejemplo 341. (1-([6-Etoxi-5-(3-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

40

[0863]

45



50

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,18 (t, $J = 6,02$ Hz, 1H), 4,30 - 4,45 (m, 4H), 1,29 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 329,4$.

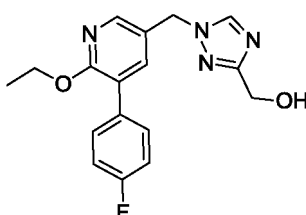
55

Ejemplo 342. (1-([6-Etoxi-5-(4-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol.

[0864]

60

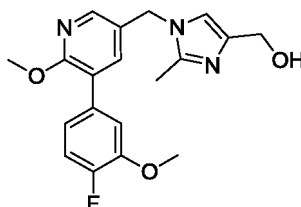
65



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,53-7,66 (m, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,18 (t, $J = 6,02$ Hz, 1H), 4,30 - 4,43 (m, 4H), 1,28 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 329,4$.

Ejemplo 343. (1-[[5-(4-Fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol.

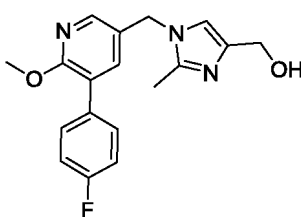
[0865]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03-8,00 (m, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,14 - 6,99 (m, 3H), 5,18 - 5,13 (m, 2H), 4,48 - 4,43 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$.

Ejemplo 344. (1-[[5-(4-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol.

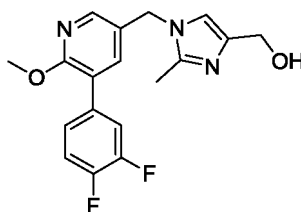
[0866]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 7,12 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,44 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 328$.

Ejemplo 345. (1-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol.

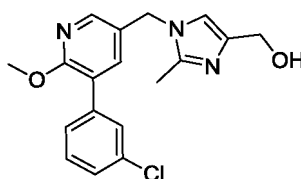
[0867]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 1,6, 6,7$ Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,16 - 5,12 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 346$.

Ejemplo 346. (1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol.

[0868]

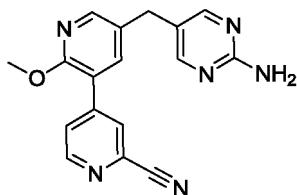


^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,45 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 344$.

[0869] Los ejemplos 347 - 349 se prepararon de manera análoga al intermedio 21, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 347. 4-{5-[(2-Aminopirimidina-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo}piridina-2-carbonitrilo.

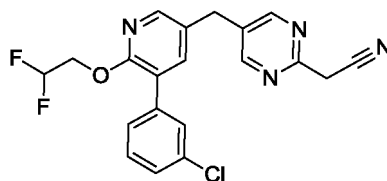
[0870]



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 - 8,83 (m, 1H), 8,26 (dd, $J = 1,57, 0,78$ Hz, 1H), 8,08 - 8,24 (m, 3H), 7,92 - 8,03 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 319,37$.

Ejemplo 348. 2-(5-{[5-(3-Clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo) acetonitrilo.

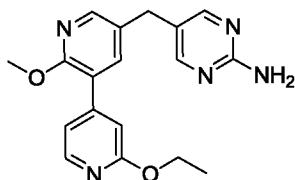
[0871]



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,74-8,86 (m, 2H), 8,17 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,80 - 7,91 (m, 1H), 7,65 (t, $J = 1,57$ Hz, 1H), 7,30 - 7,60 (m, 3H), 6,13 - 6,54 (m, 1H), 4,49 - 4,71 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 1H); $[\text{M}+\text{H}] = 401,38$.

Ejemplo 349. 5-{[5-(2-etoxipiridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina.

[0872]



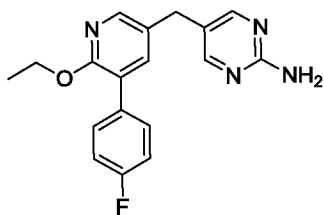
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,25 - 8,07 (m, 4H), 7,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 1,6, 5,5$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,44 (br. s, 2H), 4,31 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 1,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 338,21$.

[0873] Los ejemplos 350 - 362 se prepararon de manera análoga a la del Intermedio 24, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivo.

Ejemplo 350. 5-{[6-Etoxi-5-(4-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina.

[0874]

5

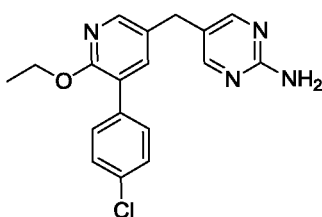


10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 2H), 8,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 4,31 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 325,25$.

Ejemplo 351. 5-[[5-(4-Clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

15 **[0875]**

20



25

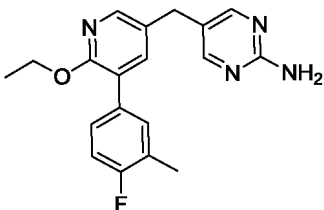
30 ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (s, 2H), 8,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 3H), 7,51 - 7,43 (m, 3H), 4,31 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H); $[\text{M}+\text{H}] = 341,25$.

30

Ejemplo 352. 5-[[6-Etoxi-5-(4-fluoro-3-metilfenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

35 **[0876]**

35



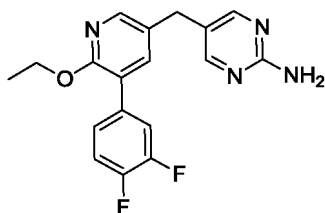
40

45 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (s, 2H), 8,04 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 3H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 4,31 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,25 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 1,29 - 1,20 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 339,25$.

Ejemplo 353. 5-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

50 **[0877]**

55



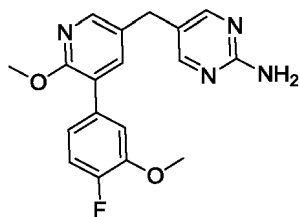
60

65 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,64 (ddd, $J = 2,3, 8,0, 12,3$ Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 4,33 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 343,25$.

Ejemplo 354. 5-[[5-(4-Fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

[0878]

5



10

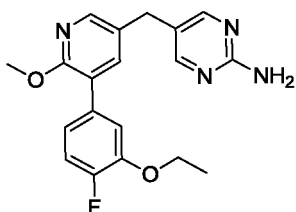
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (s, 2H), 8,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,07 (ddd, $J = 2,2, 4,4, 8,3$ Hz, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,79 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 341,25$.

15

Ejemplo 355. 5-[[5-(3-Etoxi-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

[0879]

20



25

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 - 8,30 (m, 2H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 3H), 7,06 (ddd, $J = 2,3, 4,5, 8,4$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,86 - 3,82 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 355,15$.

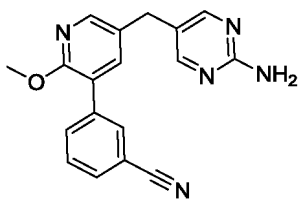
30

35

Ejemplo 356. 3-[[5-(2-Aminopirimidina-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo]benzonitrilo.

[0880]

40



45

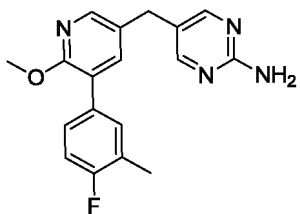
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 - 8,26 (m, 2H), 8,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,89 (td, $J = 1,5, 7,6$ Hz, 1H), 7,81 (td, $J = 1,3, 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 318,25$.

50

Ejemplo 357. 5-[[5-(4-Fluoro-3-metilfenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina.

[0881]

55



60

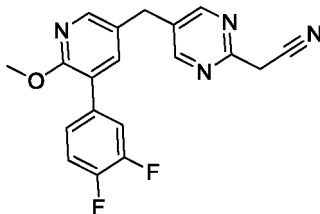
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 9,6$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 2,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 325,15$.

65

Ejemplo 358. 2-(5-([5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-ilo) acetonitrilo.

[0882]

5



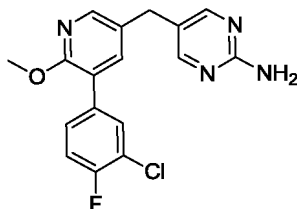
10

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81-8,76 (m, 2H), 8,16 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,63 (ddd, $J = 2,2, 7,9, 12,2$ Hz, 1H), 7,47 (td, $J = 8,5, 10,9$ Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,85 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 353,35$.

Ejemplo 359. 5-([5-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-amina.

20

[0883]



25

30

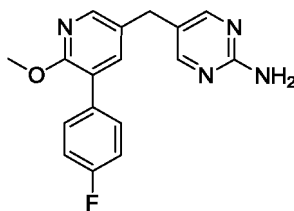
35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 2H), 8,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,55 (ddd, $J = 2,2, 4,9, 8,6$ Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 345,25$.

35

Ejemplo 360. 5-([5-(4-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-amina.

[0884]

40



45

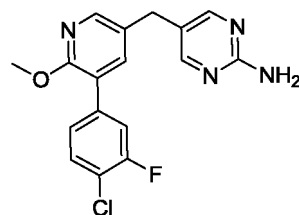
50 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (s, 2H), 8,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 3,85 - 3,83 (m, 3H), 3,78 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 311,36$.

50

Ejemplo 361. 5-([5-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-amina.

[0885]

55



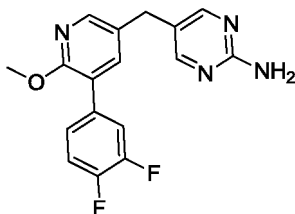
60

65 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 2H), 8,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 345,21$.

Ejemplo 362. 5-([5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-amina.

[0886]

5



10

15

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,62 (ddd, $J = 2,2, 7,9, 12,2$ Hz, 1H), 7,47 (td, $J = 8,5, 10,9$ Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 329,39$.

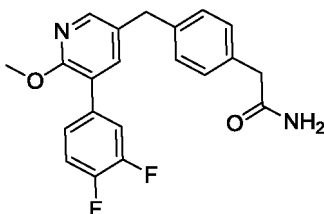
20

[0887] Los Ejemplos 363 - 365 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 280, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivo.

Ejemplo 363. 2-(4-([5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)fenilo)acetamida.

[0888]

25



30

35

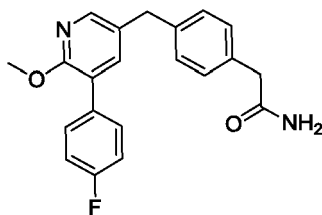
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,62 (ddd, $J = 2,2, 7,9, 12,2$ Hz, 1H), 7,47 (td, $J = 8,6, 11,0$ Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 5H), 6,82 (br s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,30 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 369,40$.

40

Ejemplo 364. 2-(4-([5-(4-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)fenilo)acetamida.

[0889]

45



50

55

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,38 (br s, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 4H), 6,80 (br s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,29 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 351,25$.

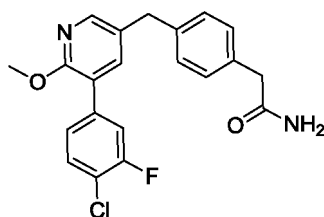
Ejemplo 365. 2-(4-([5-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)fenilo)acetamida.

[0890]

60

65

5



10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 4H), 6,80 (br s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,28 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 385,26$.

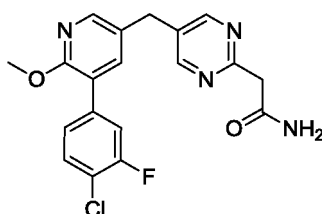
15 **[0891]** Los ejemplos 366 - 372 se prepararon de manera análoga al ejemplo 281, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivo.

15

Ejemplo 366. 2-(5-[[5-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida.

20 **[0892]**

20



25

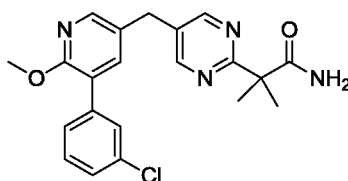
30 ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 2H), 8,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,66 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 387,25$.

Ejemplo 367. 2-(5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)-2-metilpropanamida.

35

[0893]

40



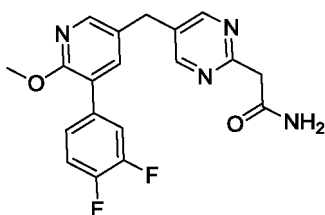
45 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 2H), 8,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 6,82 (br s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,45 (s, 7H); $[\text{M}+\text{H}] = 397,40$.

Ejemplo 368. 2-(5-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida.

50

[0894]

55



60

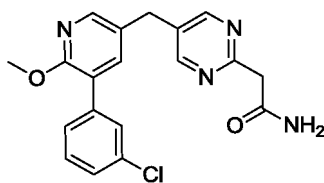
^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 6,97 (br s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 371,40$.

Ejemplo 369. 2-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida.

65

[0895]

5

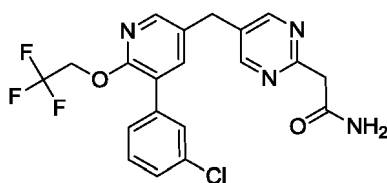


10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 2H), 8,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 4H), 6,95 (br s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (s, 2H); [M+H] = 369,35.

Ejemplo 370. 2-(5-([5-(3-Clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-ilo)acetamida.

15 **[0896]**

15



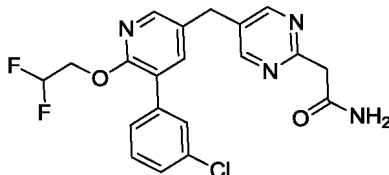
20

25 ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,71 (s, 2H), 8,20 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,38 (m, 4H), 6,96 (br s, 1H), 4,99 (q, $J = 9,3$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,66 (s, 2H); [M+H] = 437,39.

Ejemplo 371. 2-(5-([5-(3-Clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-ilo)acetamida.

30 **[0897]**

30



35

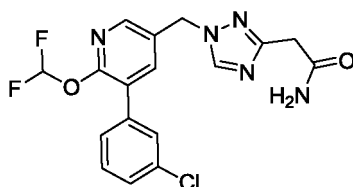
40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,70 (s, 2H), 8,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 3H), 6,96 (br s, 1H), 6,35 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,58 (dt, $J = 3,5, 15,1$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,55 (s, 1H); [M+H] = 419,39.

Ejemplo 372. 2-(1-([5-(3-Clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)acetamida.

45

[0898]

45



50

55

^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,27 a 8,24 (m, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,46 (s, 3H), 5,46 - 5,44 (m, 2H), 3,65 (s, 2H); [M+H] = 394.

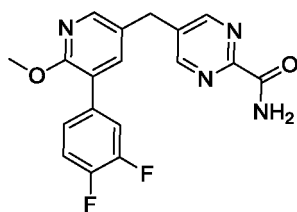
60 **[0899]** Los Ejemplos 373 - 374 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 13, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 373. 5-([5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-carboxamida.

65 **[0900]**

65

5



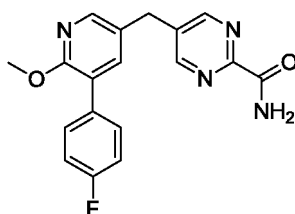
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 2H), 8,18 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,78 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,63 (ddd, $J = 2,2, 7,9, 12,2$ Hz, 1H), 7,47 (td, $J = 8,6, 10,7$ Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,86 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 357,15$.

15

Ejemplo 374. 5-[(5-(4-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-carboxamida.

[0901]

20



25

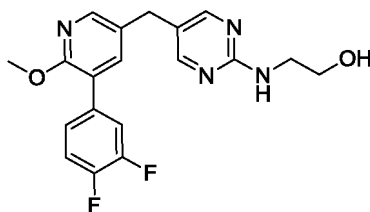
30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 2H), 8,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 339,15$.

30

Ejemplo 375. 2-[(5-[(5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)amino]etano-1-ol.

[0902]

35



40

45 [0903] El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 3, con las sustituciones de material de partida apropiadas y reactivo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (s, 2H), 8,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,62 (ddd, $J = 2,2, 7,9, 12,2$ Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 6,84 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,45 (q, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 373,40$.

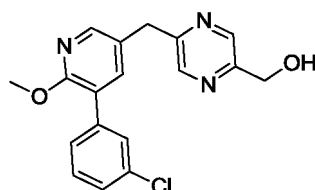
50 [0904] Los ejemplos 376 - 378 se prepararon de manera análoga al Intermedio 55, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivo.

50

Ejemplo 376. (5-[(5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirazina-2-ilo)metanol.

[0905]

55



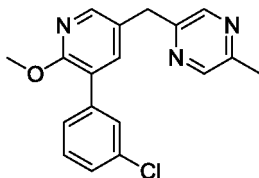
60

65 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 8,17 - 8,13 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 5,57 - 5,48 (m, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 2H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 342,20$.

Ejemplo 377. 2-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-5-metilpirazina.

[0906]

5



10

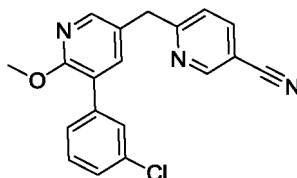
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (d, $J = 1,17$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 1,57$ Hz, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,36 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 1,96$ Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 326,29$.

15

Ejemplo 378. 6-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-3-carbonitrilo.

[0907]

20



25

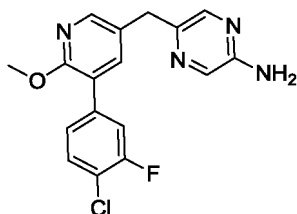
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (dd, $J = 0,78, 1,96$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,85-7,92 (m, 1H), 7,47 -7,55 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 3H), 4,19 (s, 2H), 3,95-3,98 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 336,34$.

30

Ejemplo 379. 5-[[5-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirazina-2-amina.

[0908]

35



40

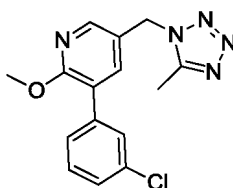
45 **[0909]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 287, empleando (5-((5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-ilo)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 56). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 1,56$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,17$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,26 (dd, $J = 0,78, 1,96$ Hz, 1H), 4,54 (br s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,96 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 345,35$.

50 **[0910]** Los ejemplos 380 - 388 se prepararon de manera análoga a la del Intermedio 32, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 380. 3-(3-Clorofenilo)-2-metoxi-5-[(5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina.

[0911]

55



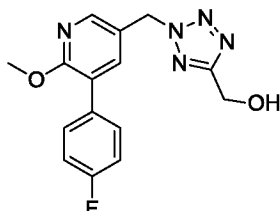
60

65

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 3H), 5,47 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 313,36$.

Ejemplo 381. (2-[[5-(4-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol.

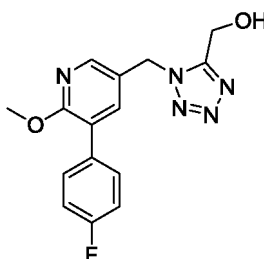
[0912]



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,98 (s, 3H);

Ejemplo 382. (1-[[5-(4-Fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol.

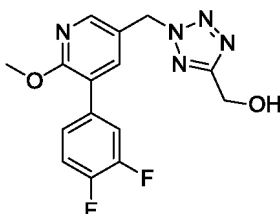
[0913]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,09 7,17 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,95 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 316,08$.

Ejemplo 383. (2-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol.

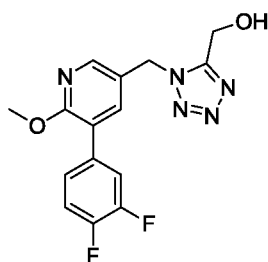
[0914]



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 334,42$.

Ejemplo 384. (1-[[5-(3,4-Difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol.

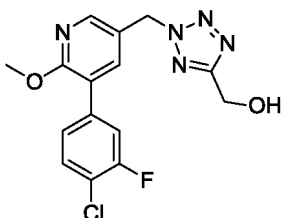
[0915]



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,34-7,43 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,97 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 334,42$.

15 Ejemplo 385. (2-[[5-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol.

[0916]

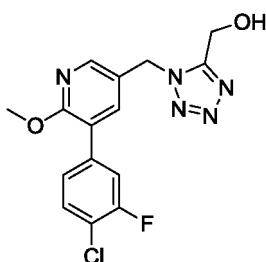


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,02$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 1,96, 10,17$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 350,08$.

30

Ejemplo 386. (1-[[5-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol.

[0917]

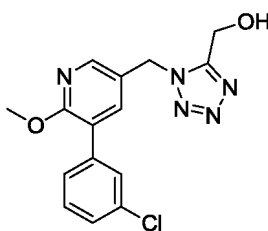


^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,30- 7,37 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,97 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 350,08$.

50

Ejemplo 387. (1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol.

[0918]



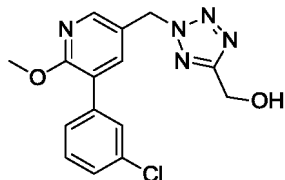
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25-8,28 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 1,76$ Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,95 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 332,03$.

65

Ejemplo 388. (2-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol.

[0919]

5



10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,52 (q, $J = 1,57$ Hz, 1H), 7,33-7,42 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,98 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 332,03$.

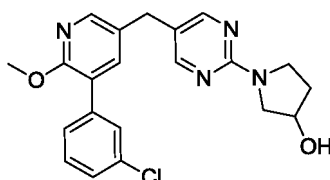
15

[0920] Los Ejemplos 389 - 391 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 292, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

20 Ejemplo 389. 1-(5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)pirrolidina-3-ol.

[0921]

25



30

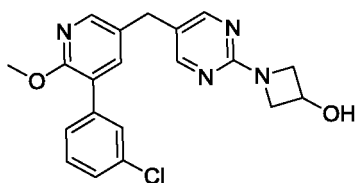
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 2H), 8,03 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 1,76$ Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,37 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 4,46-4,53 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,59-3,68 (m, 3H), 3,52-3,57 (m, 1H), 1,97-2,17 (m, 2H);

35

Ejemplo 390. 1-(5-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetidina-3-ol.

[0922]

40



45

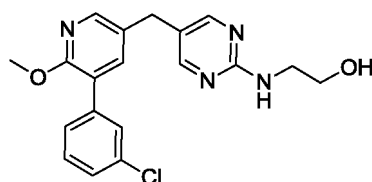
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 2H), 8,03 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 1,57$ Hz, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,37 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 4,61-4,69 (m, 1H), 4,27-4,36 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86-3,90 (m, 2H), 3,84 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 383,4$.

50

Ejemplo 391. 2-[[5-(3-Clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etano-1-ol.

[0923]

55



60

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 2H), 8,03 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,74$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 1,57$ Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,38 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,43-3,51 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 371,39$.

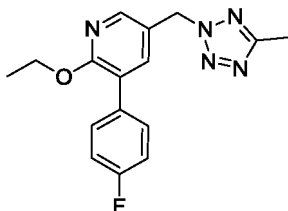
65

[0924] Los Ejemplos 392 - 402 se prepararon de manera análoga a la Intermedia 21, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

5 Ejemplo 392. 2-Etoxi-3-(4-fluorofenilo)-5-[(5-metilo-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo)metilo]piridina.

[0925]

10



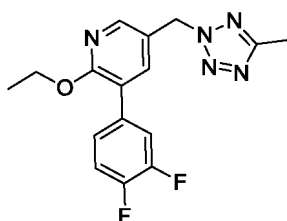
15

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,43 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 6,85$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 314,42$.

Ejemplo 393. 3-(3,4-Difluorofenilo)-2-etoxi-5-[(5-metilo-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo)metilo]piridina.

[0926]

25



30

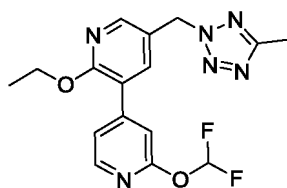
35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 2,15, 7,53, 11,44$ Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,44 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 332,4$.

Ejemplo 394. 3-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-[(5-metilo-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo)metilo]piridina.

40

[0927]

45



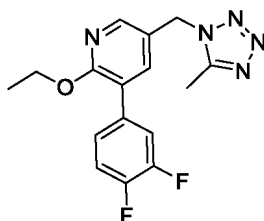
50

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 8,20 - 8,24 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 73,20$ Hz, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,11 (dd, $J = 0,78, 1,57$ Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,45 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 363,41$.

55 Ejemplo 395. 3-(3,4-Difluorofenilo)-2-etoxi-5-[(5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina.

[0928]

60

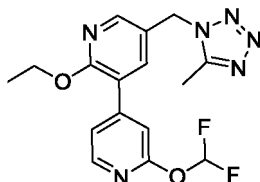


65

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,34-7,45 (m, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,43 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 332,4$.

Ejemplo 396. 3-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-[(5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina.

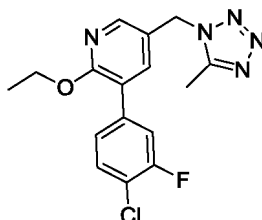
[0929]



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J = 4,70$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 73,60$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 1,37, 5,28$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 0,78$ Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,46 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,24$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 363,41$.

Ejemplo 397. 3-(4-Cloro-3-fluorofenilo)-2-etoxi-5-[(5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina.

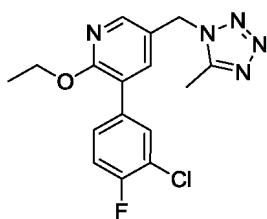
[0930]



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 2,74$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,74$ Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,15, 10,37$ Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,44 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,35-1,42 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 348,36$.

Ejemplo 398. 3-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-2-etoxi-5-[(5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina.

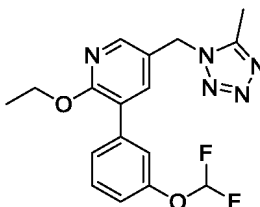
[0931]



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,35, 7,04$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 2,15, 4,50, 8,61$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,61$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,43 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 348,36$.

Ejemplo 399. 3-[3-(Difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[(5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina.

[0932]

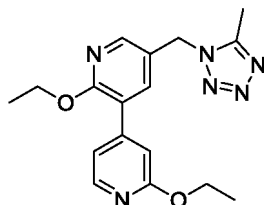


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,13 (dd, $J = 2,2, 8,0$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J = 73,6$ Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);

5 Ejemplo 400. 2-Etoxi-3-(2-etoxipiridina-4-ilo)-5-[(5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina.

[0933]

10



15

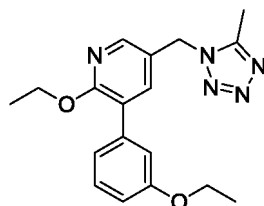
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,03 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,49 - 4,36 (m, 4H), 2,59 - 2,54 (m, 3H), 1,46 - 1,36 (m, 6H);

20

Ejemplo 401. 2-Etoxi-3-(3-etoxifenilo)-5-[(5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina.

[0934]

25



30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);

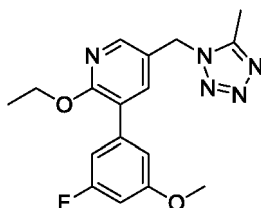
35

40

Ejemplo 402. 2-Etoxi-3-(3-fluoro-5-metoxifenilo)-5-[(5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina.

[0935]

45



50

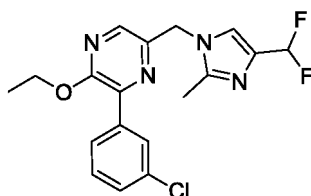
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 6,63 (td, $J = 2,3, 10,6$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,44 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);

55

Ejemplo 403. 3-(3-Clorofenilo)-5-[[4-(difluorometilo)-2-metilo-1H-imidazol-1-ilo]metilo]-2-etoxipirazina.

[0936]

60



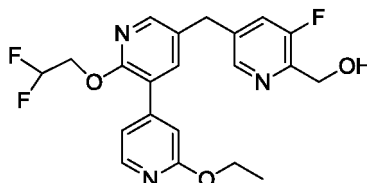
65

[0937] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 297, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 3H), 7,42 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 6,77 - 6,48 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,44 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 379$.

5 **[0938]** Los Ejemplos 404 - 405 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 299, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 404. (5-[[6-(2,2-Difluoroetoxi)-5-(2-etoxipiridina-4-ilo)piridina-3-ilo]metilo]-3-fluoropiridina-2-ilo)metanol.

10 **[0939]**

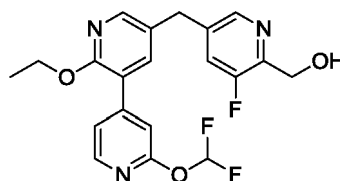


15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (t, $J = 1,76$ Hz, 1H), 8,12 - 8,26 (m, 2H), 7,92 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 10,76, 1,76$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 5,48, 1,57$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 1,57, 0,78$ Hz, 1H), 5,19 (t, $J = 5,87$ Hz, 1H), 4,45 - 4,66 (m, 4H), 4,31 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,31 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 420,5$.

20 Ejemplo 405. [5-([5-[2-(Difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-3-fluoropiridina-2-ilo]metanol.

25

[0940]



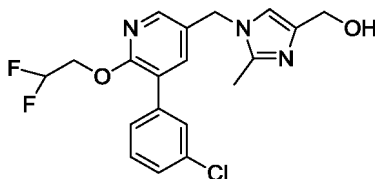
30 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34-8,29 (m, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 1H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 2H), 4,46 - 4,38 (m, 2H), 4,08 - 4,03 (m, 2H), 1,39 - 1,32 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 406$.

40

Ejemplo 406. (1-[[5-(3-Clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metanol.

[0941]

45



50

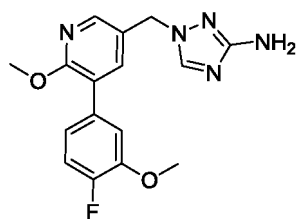
[0942] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 35, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,09 (d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 7,64 (dt, $J = 2,45, 0,93$ Hz, 1H), 7,37 - 7,59 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,36 (t, $J = 3,52$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,52 - 4,74 (m, 3H), 4,22 (dd, $J = 5,48, 0,78$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 394,41$.

55

Ejemplo 407. 1-[[5-(4-Fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1H-1,2,4-triazol-3-amina.

60 **[0943]**

65



5

10 **[0944]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 10, empleando Intermedio 36. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (s, 2H), 7,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,10 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 5,20 - 5,16 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H); [M+H] = 330.

EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

15

[0945] La presente descripción se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos farmacológicos. Se entiende que estos ejemplos son solo ejemplares y no pretenden limitar el alcance de la invención descrita aquí.

Ensayo enzimático

20

[0946] Se desarrolló un ensayo de PDE basado en TR-FRET IMAP utilizando la isoforma PDE4D3. La tecnología IMAP se basa en la unión de fosfato de alta afinidad por complejos de coordinación de metal inmovilizado (MIII) en nanopartículas. El "reactivo de unión" IMAP reconoce grupos fosfato en AMP o GMP generados a partir de cAMP o cGMP en una reacción PDE. El reactivo de unión no reconoce los nucleótidos cíclicos que llevan un enlace fosfodiéster y no un fosfato libre. La transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) es proporcionada por un donante Terbium (Tb) previnculado a las nanopartículas. FRET puede ocurrir cuando el producto AMP o GMP marcado con fluorescencia de una reacción de PDE se une muy cerca del complejo de donante Tb. Debido a la larga vida útil de la fluorescencia de Tb, la detección se puede ejecutar en modo de resolución temporal para eliminar la interferencia de los compuestos autofluorescentes.

30

[0947] El ensayo de IMAP TR-FRET PDE4D3 FAM-cAMP se realizó en placas blancas de 15 pg de 1536 pocillos por pocillo PDE4D3 etiquetado con GST se dispensó en tampón de ensayo IMAP de 2,5 µl que consiste en Tris 10 mM pH 7,2, 10 mM MgCl₂, 1 mM de DTT, 0,1% de BSA libre de ácidos grasos y 0,01% de Tween-20. Luego se añadieron 30 nL de compuesto a partir de un stock 1 mM en DMSO usando la herramienta pintool Kalypsys 1536 10 nL. Las placas se incubaron durante 5 minutos a TA antes de dispensar 1,5 µl de 533 nm FAM-cAMP para una concentración final de 200 nM. Las placas se incubaron 30 minutos a temperatura ambiente después de una breve centrifugación. El ensayo se terminó agregando 5 ml de complejo de reactivo de unión IMAP Tb a cada pocillo, preparado de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Las placas se incubaron durante 90 minutos adicionales a temperatura ambiente y se leyeron en un lector de placas Viewlux. Los compuestos se solvataron a 10 mM en DMSO y se probaron en dosis-respuesta de 11 puntos en el ensayo PDE4D3.

40

Ejemplo farmacológico 1

Inhibición de PDE4

45

[0948] Se evaluaron compuestos representativos de la invención en el ensayo enzimático PDE4. Típicamente, los compuestos de la invención muestran propiedades inhibitoras de PDE4 a una concentración de 0,1 a 10 µM, típicamente a 5-100%.

50 **[0949]** Como se representa en la siguiente tabla, estas propiedades inhibitoras se reflejaron en valores de pCE₅₀ que varían de menos de 5 (10⁻⁵ M o 10 µM) a más de 7 (10⁻⁷ M o 0,1 µM).

PD4d3 pCE ₅₀	Números de ejemplo
>7	1, 13, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 36, 38, 40, 46, 47, 48, 55, 56, 58, 65, 66, 68, 69, 71, 72, 73, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 87, 89, 92, 93, 95, 100, 103, 104, 105, 106, 110, 119, 122, 123, 124, 125, 126, 131, 134, 142, 143, 144, 147, 150, 152, 154, 161, 164, 167, 172, 173, 182, 184, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 216, 225, 228, 229, 231, 244, 250, 253, 257, 258, 259, 260, 261, 269, 271, 272, 278, 279, 280, 281, 287, 288, 290, 291, 293, 294, 296, 298, 299, 301, 303, 306, 309, 312, 325, 326, 327, 336, 337, 340, 348, 349, 350, 352, 353, 358, 359, 360, 362, 363, 364, 365, 368, 369, 371, 372, 375, 376, 377, 380, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 404, 405, 406, Intermedio 49,

55

60

65

(Continuación)

	PD4d3 pCE ₅₀	Números de ejemplo
5		
10	6-7	2, 5, 7, 12, 14, 20, 21, 24, 26, 34, 37, 41, 43, 44, 45, 49, 51, 53, 57, 59, 60, 64, 67, 74, 75, 81, 83, 85, 86, 88, 90, 91, 94, 96, 97, 102, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 128, 129, 130, 132, 136, 137, 139, 141, 145, 146, 149, 151, 153, 156, 158, 159, 160, 162, 163, 165, 166, 169, 170, 175, 177, 178, 179, 187, 188, 190, 199, 206, 207, 210, 211, 212, 213, 215, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 226, 230, 232, 233, 237, 238, 242, 243, 247, 248, 249, 251, 252, 256, 262, 263, 264, 265, 266, 268, 273, 274, 275, 282, 283, 285, 289, 297, 300, 304, 305, 308, 310, 311, 313, 314, 315, 316, 317, 319, 321, 322, 324, 328, 330, 331, 333, 334, 338, 341, 342, 344, 345, 346, 347, 351, 354, 355, 356, 357, 361, 366, 367, 370, 373, 374, 378, 379, 381, 383, 385, 388, 389, 390, 397, 400, 401, 402, 403, Intermedio 50,
15	5-6	3, 8, 15, 16, 17, 18, 19, 23, 31, 35, 39, 42, 50, 52, 54, 61, 62, 63, 70, 77, 98, 99, 101, 127, 133, 135, 138, 148, 155, 157, 168, 171, 176, 180, 181, 183, 185, 186, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 208, 209, 214, 224, 227, 234, 236, 239, 240, 241, 245, 254, 255, 270, 276, 284, 292, 295, 302, 307, 318, 323, 329, 332, 335, 339, 343, 382, 384, 386, 387, 407,
20	<5	4, 6, 9, 10, 11, 22, 140, 174, 235, 246, 267, 277, 286, 320.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

25 **[0950]** La presente descripción se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos biológicos. Se entiende que estos ejemplos son solo ejemplares y no pretenden limitar el alcance de la invención descrita aquí.

Ensayos de comportamiento

30 **[0951]** Numerosos ensayos de comportamiento están disponibles para evaluar la capacidad de un compuesto candidato para mejorar la formación de la memoria, incluido el condicionamiento contextual (*p. ej.*, condicionamiento por miedo), el condicionamiento temporal (*p. ej.*, condicionamiento de trazas) y el reconocimiento de objetos. Otros ejemplos no limitantes de ensayos apropiados para evaluar la memoria incluyen aquellos que incorporan o se relacionan con múltiples sesiones de entrenamiento, sesiones de entrenamiento espaciadas, entrenamiento de miedo contextual con ensayos únicos o múltiples, seguimiento del condicionamiento del miedo con ensayos únicos o múltiples, memoria contextual en general, memoria temporal, memoria espacial, memoria episódica, memoria de evitación pasiva, memoria de evitación activa, memoria de preferencia alimentaria, evitación del gusto condicionado y memoria de reconocimiento social.

40 **[0952]** Los ensayos de comportamiento también se pueden usar de acuerdo con la presente invención, como entenderán los expertos en la materia. Estos ensayos pueden dirigirse hacia la evaluación de, sin limitación, la formación de memoria o el rendimiento cognitivo dependiente del hipocampo, la corteza y/o la amígdala.

Ejemplo biológico 1

45

Efecto de los inhibidores de PDE4 en la justificación de la memoria contextual

50 **[0953]** El condicionamiento contextual del miedo es una forma de aprendizaje asociativo en donde los animales aprenden a reconocer un entorno de entrenamiento (estímulo condicionado, CS) que se ha emparejado previamente con un estímulo aversivo como el choque del pie (estímulo no condicionado, EE.UU.). Cuando se exponen al mismo contexto en un momento posterior, los animales condicionados muestran una variedad de respuestas de miedo condicionadas, incluido el comportamiento de congelación. El porcentaje de tiempo durante la prueba en que el animal exhibe tal congelamiento proporciona una medida cuantitativa de la memoria asociativa contextual (por ejemplo, Fanselow, *Behav. Neurosci.* 1984, 98, 269-277; Fanselow, *Behav. Neurosci.* 1984, 98, 79-95; y Phillips y LeDoux, *Behav. Neurosci.* 1992, 106, 274-285).

60 **[0954]** El condicionamiento contextual se ha usado ampliamente para investigar los sustratos neurales que median el aprendizaje motivado por el miedo (*p. ej.*, Phillips y LeDoux, *Behav. Neurosci.* 1992, 106, 274-285; Kim et al., *Behav. Neurosci.* 1993, 107, 1093-1098 y Bourchouladze et al., *Learn. Mem.* 1998, 5, 365-374). Los estudios en ratones y ratas proporcionaron evidencia de interacción funcional entre los sistemas hipocampales y no hipocampales durante el entrenamiento de acondicionamiento contextual (por ejemplo, Maren et al., *Behav. Brain Res.* 1997, 88, 261-274; Maren et al., *Neurobiol. Learn. Mem.* 1997, 67, 142-149 y Frankland et al., *Behav. Neurosci.* 1998, 112, 863-874). Específicamente, las lesiones post-entrenamiento del hipocampo (pero no las lesiones previas al entrenamiento) redujeron en gran medida el miedo contextual, lo que implica que: 1) el hipocampo es esencial para la memoria contextual pero no para el aprendizaje contextual per se y 2) en ausencia del hipocampo durante el entrenamiento, los sistemas no hipocampales pueden soportar el condicionamiento contextual.

65

[0955] El condicionamiento contextual se ha utilizado ampliamente para estudiar el impacto de diversas mutaciones en el aprendizaje dependiente del hipocampo, así como las diferencias de cepa y antecedentes genéticos en ratones (por ejemplo, Bourchouladze et al., Cell 1994, 79, 59-68; Bourchouladze et al., Learn Mem. 1998, 5, 365-374; Kogan et al., Current Biology 1997, 7, 1-11; Silva et al., Current Biology 1996, 6, 1509-1518; Abel et al., Cell 1997, 88, 615-626; Giese et al., Science 1998, 279, 870-873; Logue et al., Neuroscience 1997, 80, 1075-1086; Chen et al., Behav. Neurosci. 1996, 110, 1177-1180; y Nguyen et al., Learn Mem. 2000, 7, 170-179).

[0956] Debido a que se puede desencadenar un aprendizaje robusto con una sesión de entrenamiento de pocos minutos, el condicionamiento contextual ha sido especialmente útil para estudiar la biología de procesos temporalmente distintos de la memoria a corto y largo plazo (por ejemplo, Kim et al., Behav. Neurosci. 1993, 107, 1093-1098; Bourchouladze et al., Cell 1994, 79, 59-68; Abel et al., Cell 1997, 88, 615-626; Logue et al., Behav. Neurosci. 1997, 111, 104 -113; Bourchouladze et al., Learn. Mem. 1998, 5, 365-374; y Nguyen et al., Learn. Mem. 2000, 7, 170-179). Como tal, el condicionamiento contextual proporciona un modelo excelente para evaluar los efectos de los nuevos compuestos farmacológicos en la formación de memoria dependiente del hipocampo.

Procedimientos

[0957] Investigaciones previas han establecido que el entrenamiento con 1 x o 2 x emparejamientos CS-US induce memoria submáxima (débil) en ratones de tipo silvestre (por ejemplo, US2009/0053140; Tully et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2003, 2, 267-77; y Bourchouladze et al. Learn. Mem. 1998, 5, 365-374). En consecuencia, el condicionamiento contextual en este estudio se realizó según lo descrito por Bourchouladze et al., Cell 1994, 79, 59-68.

[0958] Se usaron ratones machos C57BL/6 machos adultos jóvenes (10-12 semanas de edad) y ratas machos Sprague Dawley. Los ratones y las ratas se alojaron en grupo en un laboratorio estándar y se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad 12:12. Los experimentos siempre se realizaron durante la fase ligera del ciclo. Con la excepción de los tiempos de prueba, los ratones tuvieron acceso ad libitum a alimentos y agua. Para evaluar la memoria contextual, se utilizó una tarea de acondicionamiento del miedo contextual modificada desarrollada originalmente para la evaluación de la memoria en ratones knock-out CREB (Bourchouladze et al., 1994). Las sesiones de entrenamiento se componen de un período de referencia en la cámara de acondicionamiento (Med Associates, Inc.) seguido de la presentación de estímulos no condicionados (1-5 escalones cada uno a 0,2-1,0 mA por 2 segundos) espaciados a intervalos de 60 segundos. Treinta segundos después de la última descarga, el animal regresa a la jaula de la casa. De uno a 7 días después, los animales son devueltos a la cámara y se puntúa el comportamiento de congelación. El software Video Freeze (Med Associates, Inc.) califica la congelación (inmovilidad completa excepto la respiración) durante un período de prueba de 8 minutos. Se espera que el tratamiento con potenciadores cognitivos aumente significativamente la congelación en comparación con los controles.

[0959] Todos los experimentos fueron diseñados y realizados de forma contrabalanceada. En cada experimento, el experimentador no era consciente (ciego) del tratamiento de los sujetos durante el entrenamiento y las pruebas. Las sesiones de entrenamiento y prueba se grabaron como archivos de video digital. Los datos se analizaron mediante ANOVA unidireccional con pruebas post-hoc apropiadas utilizando el paquete de software GraphPad Prism.

Resultados

[0960] Se encontraron compuestos ejemplares para mejorar la memoria contextual en el ensayo de acondicionamiento del miedo. Se observan efectos potenciadores significativos a varias concentraciones, que incluyen 0,01 mg/kg, 0,03 mg/kg y 1,0 mg/kg.

Ejemplo biológico 2

Efecto de los inhibidores de PDE4 sobre la justificación del reconocimiento de objetos nuevos

[0961] El reconocimiento de objetos nuevos (NOR) es un ensayo de aprendizaje de reconocimiento y recuperación de memoria, y aprovecha la preferencia espontánea de los roedores para investigar un objeto nuevo en comparación con uno familiar. Es una tarea etológicamente relevante que, en contraste con el condicionamiento por miedo, no resulta del refuerzo negativo (choque del pie) (por ejemplo, Ennaceur y Delacour, Behav. Brain Res. 1988, 31, 47-59).

[0962] La prueba NOR se ha empleado ampliamente para evaluar las propiedades potenciales de mejora cognitiva de compuestos novedosos derivados de la detección de alto rendimiento. La tarea de reconocimiento de objetos se basa en la curiosidad natural de los roedores para explorar objetos nuevos en sus entornos más que los familiares. Obviamente, para que un objeto sea "familiar", el animal debe haberlo atendido antes y recordar esa experiencia. Por lo tanto, los animales con mejor memoria asistirán y explorarán un nuevo objeto más que un objeto que les sea familiar. Durante las pruebas, al animal se le presenta el objeto de entrenamiento y un segundo objeto nuevo. La memoria del objeto de entrenamiento lo hace familiar para el animal, y luego pasa más tiempo explorando el nuevo objeto en lugar del familiar (Bourchouladze et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 2003, 100, 10518- 10522).

[0963] Los estudios de neuroimagen, farmacológicos y de lesiones han demostrado que el hipocampo y la corteza perirrinal adyacente son críticos para la memoria de reconocimiento de objetos en roedores, monos y humanos (por ejemplo, Mitchell, *Behav. Brain Res.* 1998, 97, 107-113; Teng et al., *J. Neurosci.* 2000, 20, 3853-3863; Mumby, *Brain Res.* 2001, 127, 159-181; Eichenbaum et al., *Annu. Rev. Neurosci.* 2007, 30, 127-152; Squire et al., *Nat. Rev. Neurosci.* 2007, 8, 872-883; y Vann y Alabasser, *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011, 21, 440-445). Por lo tanto, el reconocimiento de objetos proporciona un excelente modelo de comportamiento para evaluar los efectos de los compuestos farmacológicos en las tareas cognitivas asociadas con la función del hipocampo y la corteza.

10 Procedimientos

[0964] El reconocimiento de objetos se probó en ratones y ratas adultos jóvenes usando el siguiente protocolo. Los animales son manejados brevemente por el experimentador 2-5 días antes del entrenamiento. Cada compuesto se administró entre 15 minutos y 24 horas antes o después del entrenamiento. Se llevaron a cabo sesiones de habituación (duración 1-20 min, durante 1-3 días) para familiarizar al animal con la arena. Durante las pruebas de entrenamiento (duración de 1-20 min), se permitió a los animales explorar dos objetos idénticos. Luego se realizó un ensayo de prueba (duración de 1-20 min) 1-96 h más tarde.

[0965] Para el reconocimiento de objetos nuevos, un objeto se reemplaza por uno nuevo. Todas las combinaciones y ubicaciones de objetos se utilizan de manera equilibrada para reducir posibles sesgos atribuibles a la preferencia por ubicaciones u objetos particulares. Los ensayos de entrenamiento y prueba se registran y califican mediante un software de seguimiento de video (por ejemplo, Noldus Ethovision). Se califica a un animal como explorando un objeto cuando su cabeza estaba orientada hacia el objeto dentro de una distancia de 1 cm (rata)/2 cm (ratón) o cuando la nariz toca el objeto. Dar la vuelta, trepar o sentarse sobre un objeto no se consideraba una exploración. Si el animal genera una memoria a largo plazo para el objeto familiar, pasará mucho más tiempo explorando el objeto nuevo en comparación con el objeto familiar durante la prueba de retención (por lo tanto, se espera que los potenciadores cognitivos faciliten esta discriminación entre el objeto familiar y nuevo).

[0966] Se calculó un índice de discriminación como se describió previamente (Bourtchouladze et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 2003, 100, 10518-10522). En cada experimento, el experimentador no era consciente (ciego) del tratamiento de los sujetos durante el entrenamiento y las pruebas. Los datos se analizaron mediante ANOVA unidireccional con pruebas post-hoc apropiadas utilizando el paquete de software GraphPad Prism.

35 Resultados

[0967] Se encontró que los compuestos ejemplares de Fórmula (I) mejoraban significativamente la memoria de 24 horas. Se observaron efectos significativos a varias concentraciones, incluyendo 1,0 mg/kg y 3 mg/kg.

[0968] La especificación, incluidos los ejemplos, pretende ser solo ejemplar, y será evidente para los expertos en la materia que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance de la invención como se define por las reclamaciones adjuntas.

[0969] Además, aunque se proporcionan ciertos detalles en la presente descripción para transmitir una comprensión profunda de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, será evidente para los expertos en la materia que ciertas realizaciones se pueden practicar sin estos detalles. Además, en ciertos casos, no se han descrito métodos, procedimientos u otros detalles específicos bien conocidos para evitar oscurecer innecesariamente aspectos de la invención definidos por las reivindicaciones adjuntas.

50

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, y al menos una entidad química seleccionada del grupo que consiste en:

5

5-({6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo)pirimidina-2-carbonitrilo;
 2-cloro-5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina;
 {2-[(5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-ilo)amino]etil}dimetilamina;
 2-metoxi-3-(6-metoxipiridina-2-ilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 10 2-metoxi-3-(3-metilfenilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(5-metilpiridina-3-ilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(2-metilpiridina-4-ilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 {3-[2-metoxi-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina-3-ilo]fenilo}metanol;
 3-(3-metanosulfonilfenilo)-2-metoxi-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 15 2-metoxi-3-(4-metilpiridina-2-ilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-(difluorometoxi)-3-(3-metilfenilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 5-({6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo)pirimidina-2-carboxamida;
 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metanol;
 20 1-[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]-1-(4-fluorofenilo)etano-1-ol;
 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](5-fluoropiridina-2-ilo)metanol;
 [[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metilo](metilo)amina;
 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metanamina;
 {[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metilo}dimetilamina;
 25 3-(3-clorofenilo)-5-[fluoro(4-fluorofenilo)metilo]-2-metoxipiridina;
 ácido 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]benzoico;
 5-{{6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}pirimidina-2-carbonitrilo;
 ácido 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxílico;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 30 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-amina;
 (4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)urea;
 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]benzamida;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1h-pirazol-4-ilmetilo)piridina;
 5-{{6-(difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-amina;
 35 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}piridina-2-amina;
 1-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)-3-(oxetano-3-ilo)urea;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}piridina-2-amina;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-n,n-dimetilpiridina-2-amina;
 40 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carbonitrilo;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}-1,3-tiazol-2-amina;
 (2-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)metanol;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-amina;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carbonitrilo;
 45 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-amina;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-(propano-2-iloxi)piridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-amina;
 5-{{6-(difluorometoxi)-5-[3-(propano-2-iloxi)fenilo]piridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-amina;
 5-{{6-(difluorometoxi)-5-[3-(oxetano-3-iloxi)fenilo]piridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-amina;
 n-(5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-ilo)acetamida;
 50 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[4-metanosulfonilfenilo]metilo]piridina;
 5-{{6-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipiridina-4-ilo)piridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-amina;
 5-{{5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-amina;
 2-[5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-ilo]propano-2-ol;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo]metilo]piridina;
 55 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-{{6-(propano-2-iloxi)piridina-3-ilo}metilo}piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[6-(propoxipiridina-3-ilo)metilo]piridina];
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1-metilo-1,2-dihidropiridina-2-ona;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(piridina-4-ilmetilo)piridina;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}piridina-2-carboxílico;
 60 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[2-metoxipirimidina-5-ilo]metilo]pirazina;
 5-{{6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}-n-metilpirimidina-2-amina;
 5-{{6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}-n-ciclopropilpirimidina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[1-metilo-1h-pirazol-4-ilo]metilo]pirazina;
 (4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)metanamina;
 65 4-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}piridina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[2,6-dimetilpiridina-4-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;

- 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carbonitrilo;
 4-[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}piridina-2-carboxamida;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(piridina-3-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,3-tiazol-5-ilmetilo)piridina;
 5 3-(3-clorofenilo)-5-[(dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(6-metoxi-5-metilpiridina-3-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,3-tiazol-5-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo)metilo]piridina;
 10 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-3-carboxamida;
 (5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-3-ilo)metanamina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(6-metilpiridina-3-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(2-metilo-1,3-tiazol-5-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,3-tiazol-2-ilmetilo)piridina;
 15 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilpirimidina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metoxipirimidina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n-(propano-2-ilo)pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(1-metilo-1h-pirazol-4-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1h-pirazol-4-ilmetilo)piridina;
 20 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n-metilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n-ciclopropilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n,n-dimetilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n-(2,2,2-trifluoroetilo)pirimidina-2-amina;
 25 4-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]benzoato de metilo;
 4-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]benzonitrilo;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[(4-fluorofenilo)metilo]-2-metoxipiridina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 30 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n-ciclopropilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-metoxipirimidina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n-metilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n-(2,2,2-trifluoroetilo)pirimidina-2-amina;
 35 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo)pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[(dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)metilo]-2-metoxipirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)metilo]piridina;
 40 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetato de metilo;
 1-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)ciclopropano-1-carboxilato de etilo;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[6-(ciclopropilmetoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-(difluorometoxi)piridina;
 5-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo]piridina-2-carbonitrilo;
 5-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 45 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(piridina-2-ilmetilo)piridina;
 2-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirazina;
 50 6-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridazina-3-amina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-6-metilo-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 4-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]benzamida;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
 5-[[6-(difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 55 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 60 5-[[5-(2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[5-(2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
 5-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 65 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;

3-(3-clorofenilo)-5-[(3-ciclopropilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-(difluorometoxi)piridina;
 3-(3-fluorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 5 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[(3-ciclopropilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-metoxipirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(propano-2-ilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-[2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina-3-ilo] benzonitrilo;
 10 2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)-3-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-4*h*-1,2,4-triazol-4-ilo)metilo]piridina;
 3-(3,5-difluorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 1 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 15 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometilo)fenilo]-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-pirazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 20 3-(3-clorofenilo)-5-[(3-ciclopropilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-metoxipiridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(3-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-(trifluorometilo)-1*h*-imidazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[1-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)etilo]piridina;
 25 3-(3-fluorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(4-metilo-*h*-imidazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[(3-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo;
 30 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-(metoximetilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[5-(metoximetilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1*h*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(2*h*-1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetilo)piridina;
 35 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(metoximetilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(metoximetilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 5-[4-cloro-1*h*-pirazol-1-ilo]metilo]-3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxipiridina;
 40 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-carboxilato de etilo;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-carbonitrilo;
 2-metoxi-3-(piridina-4-ilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 n-(1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-ilo)acetamida;
 45 3-(3-clorofenilo)-5-(1*h*-imidazol-1-ilmetilo)-2-metoxipiridina;
 2-(difluorometoxi)-3-(3-fluorofenilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-(difluorometoxi)-3-(3-metoxifenilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-(difluorometoxi)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)-3-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina;
 50 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1,2-dihidropiridina-2-ona;
 5-[[4-cloro-1*h*-pirazol-1-ilo]metilo]-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-metilo-1*h*-pirazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-nitro-1*h*-pirazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-nitro-1*h*-pirazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-pirazol-1-ilmetilo)pirazina;
 55 3-(3-clorofenilo)-5-(1*h*-imidazol-1-ilmetilo)-2-metoxipirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-metilo-1*h*-pirazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 5-[[3-ciclopropilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxipirazina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 60 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(metoximetilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(metoximetilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 1-((6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 1-((6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo;
 65 3-(3-(difluorometoxi)fenilo)-2-etoxi-5-((3-nitro-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)pirazina;
 3-(3-(difluorometoxi)fenilo)-2-etoxi-5-((5-nitro-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)pirazina;

- 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazm-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo;
 1-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 5 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 [1-[[5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 [1-[[5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 10 (1-[[6-(difluorometoxi)-5-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 [1-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 [1-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-[[6-(difluorometoxi)-5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 15 (1-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 [1-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-5-ilo]metanol;
 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazam-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-5-ilo)metanol;
 [1-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazm-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 20 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-metoxi-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-metoxi-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[5-metoxi-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-etoxi-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 1-[[5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 25 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[6-metoxi-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[6-metoxi-5-(3-metilfenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 3-[[5-(3-amino-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo]benzonitrilo;
 30 1-[[5-(3-etoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(3-ciclopropoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[6-(difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(5-cloropiridina-3-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 35 1-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[6-(difluorometoxi)-5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-amina;
 1-[[5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-5-amina;
 40 4-cloro-1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-amina;
 4-cloro-1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-5-amina;
 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-amina;
 1-[[6-(3-difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-*n*-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 45 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-*n,n*-dimetilo-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanamina;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-*n*-(oxetano-3-ilo)benzamida;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-*n*-metilpiridina-2-carboxamida;
 50 1-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)ciclopropano-1-carboxamida;
 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetamida;
 2-(1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)propano-2-ol;
 2-(1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-5-ilo)propano-2-ol;
 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)propano-2-ol;
 55 2-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-ilo)propano-2-ol;
 2-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-ilo)propano-2-ol;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[4-(fluorometilo)-1*h*-1,2,3-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 2-(difluorometoxi)-3-(3-etoxifenilo)-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 60 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-(difluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-[[1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-etoxipiridina;
 65 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-5-[[3-(difluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,3-triazol-1-ilo)metilo]piridina;

[1-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{6-(difluorometoxi)-5-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo}-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 [1-{{6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo}-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo}-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 5 [1-{{6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo}-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo}-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 3-{{3-(difluorometoxi)fenilo}-5-{{4-(difluorometilo)-1*h*-1,2,3-triazol-1-ilo]metilo}-2-etoxipiridina;
 ácido 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipirim-3-ilo]metilo}-1*h*-pirazol-4-carboxílico;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-1*h*-pirazol-4-carboxamida;
 10 [1-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridm-3-ilo]metilo}-1*h*-pirazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo}-1*h*-imidazol-5-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo}-1*h*-imidazol-4-ilo]metanol;
 [1-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-1*h*-pirazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1*h*-pirazol-4-ilo]metanol;
 15 (4-cloro-1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1*h*-pirazol-3-ilo]metanol;
 (4-cloro-1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1*h*-pirazol-5-ilo]metanol;
 ácido 4-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo}benzoico;
 (1-{{6-etoxi-5-(2-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo}-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 5-{{5-(3,4-difluorofenilo)-6-propoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina;
 20 5-{{5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina;
 2-4-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}fenilo}acetamida;
 2-5-{{5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo]acetamida;
 5-{{5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 2-{{5-{{5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo}amino]etano-1-ol;
 25 2-5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo}-2-metilpropanonitrilo;
 2-1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo}-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo] acetonitrilo;
 3-3-clorofenilo)-5-{{5-etoxipiridina-2-ilo]metilo}-2-metoxipiridina;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirazina-2-amina;
 5-{{5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirazina-2-amina;
 30 2-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-5-etoxipirazina;
 2-{{5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirazina-2-ilo)amino]etanol;
 3-3-clorofenilo)-2-metoxi-5-{{5-metilo-1*h*-tetrazol-1-ilo]metil}piridina;
 4-5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}pirimidina-2-ilo} morfolina;
 5-{{6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo}pirimidina-2-amina;
 35 2-{{5-((6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo)amino]etanol;
 2-1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-1*h*-tetrazol-5-ilo]etanol;
 2-etoxi-3-(4-fluorofenilo)-5-{{5-metilo-1*h*-tetrazol-1-ilo]metilo}piridina;
 2'-(difluorometoxi)-5-{{4-(difluorometilo)-2-metilo-1*h*-imidazol-1-ilo]metilo}-2-metoxi-3,4'-bipiridina;
 2-{{5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo)oxi}acetamida;
 40 (5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo}-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 5-{{2'-(difluorometoxi)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo]metilo}-3-fluoropiridina-2-amina;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ol;
 2-{{5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo)oxi]etanol;
 45 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-2-(difluorometoxi)pirimidina;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-3-metilpiridazina;
 3-2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-{{5-fluoropiridina-3-ilo]metilo}piridina;
 1-{{5-(2-cianopiridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 50 1-{{5-2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 1-{{5-2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 1-{{6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo}-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 1-{{6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo}-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 55 1-{{6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo}-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 [1-{{5-2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo] metano;
 [1-{{5-2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-5-metilo-1*h*-pirazol-3-ilo] metano;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-5-metilo-1*h*-pirazol-3-amina;
 1-{{5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo}oxi]-2-metilpropano-2-ol;
 60 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-2-metilo-1*h*-imidazol-5-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-3-metilo-1*h*-pirazol-5-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo}-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo}-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo}-5-metilo-1*h*-pirazol-3-ilo]metanol;
 65 (1-{{6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo}-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-5-metilo-1*h*-pirazol-3-ilo]metanol;

(1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo)metanol;
 (1-[[6-etoxi-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[5-(4-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 5 (1-[[5-(5-cloropiridina-3-ilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3,4-diclorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[4-fluoro-3-metilfenilo]piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 [1-{{6-etoxi-5-[3-(trifluorometilo)fenilo]piridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 [1-{{6-etoxi-5-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 10 (1-[[3-etoxifenilo]piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 [1-{{5-[3-(dimetilamino)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3,5-difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 15 (1-[[6-etoxi-5-(2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo]metilo)-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[3-fluorofenilo]piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[6-etoxi-5-(4-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[5-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo)metanol;
 20 (1-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo)metanol;
 4-[[5-(2-aminopirimidina-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo]piridina-2-carbonitrilo;
 2-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo) acetonitrilo;
 5-[[5-(2-etoxipiridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 25 5-[[6-etoxi-5-(4-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(4-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-etoxi-5-(4-fluoro-3-metilfenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 30 5-[[5-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-etoxi-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 3-[[5-(2-aminopirimidina-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo]benzonitrilo;
 5-[[5-(4-fluoro-3-metilfenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 2-(5-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo) acetonitrilo;
 5-[[5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 35 5-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 2-(4-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetamida;
 2-(4-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetamida;
 40 2-(4-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetamida;
 2-(5-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida;
 2-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)-2-metilpropanamida;
 2-(5-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida;
 45 2-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida;
 2-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida;
 2-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida;
 2-(1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)acetamida;
 5-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 50 5-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 2-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etano-1-ol;
 (5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirazina-2-ilo)metano;
 2-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-5-metilpirazina;
 6-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-3-carbonitrilo;
 5-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirazina-2-amina;
 55 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[5-(metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina];
 (2-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (2-[[5-(4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 60 (2-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (2-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 1-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)pirrolidina-3-ol;
 65 1-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetidina-3-ol;
 2-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etano-1-ol;

2-etoxi-3-(4-fluorofenilo)-5-[(5-metilo-2h-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo)metilo]piridina;
 3-(3,4-difluorofenilo)-2-etoxi-5-[(5-metilo-2h-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo)metilo]piridina;
 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-[(5-metilo-2h-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo)metilo]piridina;
 3-(3,4-difluorofenilo)-2-etoxi-5-[(5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 5 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-[(5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-2-etoxi-5-[(5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-etoxi-5-[(5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[(5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 2-etoxi-3-(2-etoxipiridina-4-ilo)-5-[(5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 10 2-etoxi-3-(3-etoxifenilo)-5-[(5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 2-etoxi-3-(3-fluoro-5-metoxifenilo)-5-[(5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[4-(difluorometilo)-2-metilo-1h-imidazol-1-ilo]metilo]-2-etoxipiridina;
 (5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-(2-etoxipiridina-4-ilo)piridina-3-ilo]metilo]-3-fluoropiridina-2-ilo)metanol;
 (5-[[5-(2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-3-fluoropiridina-2-ilo)metanol;
 15 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo)metanol;
 1-[[5-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 2-(4-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetato de etilo;
 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetato de etilo;

20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Una entidad química para usar en un método de tratamiento de un trastorno neurológico, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en un trastorno del sistema nervioso central (SNC), trastorno psiquiátrico, trastorno de la personalidad, trastorno relacionado con sustancias, trastorno disociativo, trastorno alimentario, trastorno del sueño, trastorno del desarrollo, trastorno neurodegenerativo, trastorno relacionado con el trauma, trastorno del dolor y un trastorno cognitivo; y en donde la entidad química se selecciona del grupo que consiste en:

5-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipiridina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
 2-cloro-5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina;
 30 {2-[[5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etilo]dimetilamina;
 2-metoxi-3-(6-metoxipiridina-2-ilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(3-metilfenilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(5-metilpiridina-3-ilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(2-metilpiridina-4-ilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 35 {3-[2-metoxi-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina-3-ilo]fenilo}metanol;
 3-(3-metanosulfonilfenilo)-2-metoxi-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(4-metilpiridina-2-ilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-(difluorometoxi)-3-(3-metilfenilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 40 5-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipiridina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metanol;
 1-[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]-1-(4-fluorofenilo)etano-1-ol;
 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](5-fluoropiridina-2-ilo)metano;
 [[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metilo](metilo)amina;
 45 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metanamina;
 [[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metilo]dimetilamina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[fluoro(4-fluorofenilo)metilo]-2-metoxipiridina;
 ácido 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]benzoico;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipiridina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
 50 ácido 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxílico;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 (4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)urea;
 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]benzamida;
 55 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1h-pirazol-4-ilmetilo)piridina;
 5-[[6-(difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-amina;
 1-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)-3-(oxetano-3-ilo)urea;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina;
 60 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n,n-dimetilpiridina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1,3-tiazol-2-amina;
 (2-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)metano;
 65 5-[[5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;

5-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(propano-2-ilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-(difluorometoxi)-5-[3-(propano-2-ilo)fenilo]piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-(difluorometoxi)-5-[3-(oxetano-3-ilo)fenilo]piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5 n-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(4-metanosulfonilfenilo)metilo]piridina;
 5-[[6-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipiridina-4-ilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 2-[5-[[5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]propano-2-ol;
 10 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[6-(trifluorometilo]piridina-3-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[6-(propano-2-ilo)piridina-3-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[6-propoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1-metilo-1,2-dihidropiridina-2-ona;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(piridina-4-ilmetilo]piridina;
 15 ácido 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carboxílico;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[2-metoxipirimidina-5-ilo]metilo]pirazina;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-n-metilpirimidina-2-amina;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-n-ciclopropilpirimidina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[1-metilo-1h-pirazol-4-ilo]metilo]pirazina;
 20 (4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)metanamina;
 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[2,6-dimetilpiridina-4-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carbonitrilo;
 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
 25 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(piridina-3-ilmetilo]piridina; 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,3-tiazol-5-
 ilmetilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[6-metoxi-5-metilpiridina-3-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,3-tiazol-5-ilmetilo]piridina;
 30 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo]metilo]piridina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-3-carboxamida;
 (5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-3-ilo)metanamina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[6-metilpiridina-3-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[2-metilo-1,3-tiazol-5-ilo]metilo]piridina;
 35 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,3-tiazol-2-ilmetilo]piridina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilpirimidina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridm-3-ilo]metilo]-2-metoxipirimidme;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n-(propano-2-ilo)pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridm-3-ilo]metilo]pirimidme;
 40 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[1-metilo-1h-pirazol-4-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1h-pirazol-4-ilmetilo]piridina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3il]metilo]-n-metilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n-ciclopropilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n,n-dimetilpirimidina-2-amina;
 45 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n-(2,2,2-trifluoroetilo)pirimidina-2-amina;
 4-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]benzoato de metilo;
 4-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]benzonitrilo;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[4-fluorofenilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 50 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n-ciclopropilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-metoxipirimidina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n-metilpirimidina-2-amina;
 55 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n-(2,2,2-trifluoroetilo)pirimidina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo]pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo]metilo]-2-metoxipirazina;
 60 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo]metilo]piridina;
 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetato de metilo;
 1-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)ciclopropano-1-carboxilato de etilo;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[6-(ciclopropilmetoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-(difluorometoxi)piridina;
 5-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]piridina-2-carbonitrilo;
 65 5-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;

5-{{6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}pirimidina-2-amina;
 5-{{6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}pirimidina-2-carbonitrilo;
 5-{{6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo}pirimidina-2-carbonitrilo;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(piridina-2-ilmetilo)piridina;
 2-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}pirazina;
 6-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}piridazina-3-amina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-6-metilo-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 4-{{6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}benzamida;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}piridina-2-carboxamida;
 5-{{6-(difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}piridina-2-carboxamida;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}pirimidine-2-carboxamida;
 5-{{5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 5-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 5-{{5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 5-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 5-{{5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 5-{{6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 5-{{6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo}piridina-2-carboxamida;
 5-{{6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 5-{{6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 1-{{6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazam-2-ilo}metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[3-(ciclopropilo-1h-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-(difluorometoxi)piridina];
 3-(3-fluorofenilo)-2-metoxi-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-(metilo-1h-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]pirazina];
 3-(3-clorofenilo)-5-[[3-(ciclopropilo-1h-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-metoxipirazina];
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(propano-2-ilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-[2-metoxi-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina-3-ilo] benzonitrilo;
 2-metoxi-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)-3-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-(metilo-4h-1,2,4-triazol-4-ilo)metilo]piridina];
 3-(3,5-difluorofenilo)-2-metoxi-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1h-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-(metilo-1h-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina];
 3-[3-(difluorometilo)fenilo]-2-metoxi-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1h-pirazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[3-(ciclopropilo-1h-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-metoxipiridina];
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-(metilo-1h-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina];
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-(trifluorometilo)-1h-imidazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[1-(1h-1,2,4-triazol-1-ilo)etilo]piridina;
 3-(3-fluorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-(metilo-1h-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina];
 3-(3-clorofenilo)-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[4-(metilo-1h-imidazol-1-ilo)metilo]piridina];
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[[3-(metilo-1h-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina];
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-(metoximetilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[5-(metoximetilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(2h-1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetilo)piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(metoximetilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(metoximetilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 5-[[4-(cloro-1h-pirazol-1-ilo)metilo]-3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxipiridina];
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo}-1h-pirazol-3-carboxamida;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1h-pirazol-4-carboxilato de etilo;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1h-pirazol-4-carbonitrilo;
 2-metoxi-3-(piridina-4-ilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 n-(1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}-1h-pirazol-4-ilo)acetamida;

- 3-(3-clorofenilo)-5-(1h-imidazol-1-ilmetilo)-2-metoxipiridina;
 2-(difluorometoxi)-3-(3-fluorofenilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-(difluorometoxi)-3-(3-metoxifenilo)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-(difluorometoxi)-5-(1h-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)-3-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina;
 5 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1,2-dihidropiridina-2-ona;
 5-[[4-cloro-1h-pirazol-1-ilo]metilo]-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-metilo-1h-pirazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-nitro-1h-pirazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-nitro-1h-pirazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 10 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1h-pirazol-1-ilmetilo)pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-5-(1h-imidazol-1-ilmetilo)-2-metoxipirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-metilo-1h-pirazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-metilo-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 5-[[3-ciclopropilo-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxipirazina;
 15 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(metoximetilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(metoximetilo)-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 20 1-((6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1h-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 1-((6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1h-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo;
 3-(3-(difluorometoxi)fenilo)-2-etoxi-5-((3-nitro-1h-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)pirazina;
 3-(3-(difluorometoxi)fenilo)-2-etoxi-5-((5-nitro-1h-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)pirazina;
 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo;
 1-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 25 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1h-imidazol-4-carboxamida;
 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 [1-[[5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 30 [1-[[5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[6-(difluorometoxi)-5-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 [1-[[5-(2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 [1-[[5-(2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 35 (1-[[6-(difluorometoxi)-5-(2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 [1-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 [1-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-5-ilo]metanol;
 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-5-ilo)metanol;
 [1-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 40 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-metoxi-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-metoxi-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[5-metoxi-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-etoxi-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 45 1-[[5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[6-metoxi-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 50 1-[[6-metoxi-5-(3-metilfenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 3-[[5-[[3-amino-1h-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo]benzonitrilo;
 1-[[5-(3-etoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(3-ciclopropoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 55 1-[[6-(difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(5-cloropiridina-3-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[6-(difluorometoxi)-5-(2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 60 1-[[5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-pirazol-3-amina;
 1-[[5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-pirazol-5-amina;
 4-cloro-1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-pirazol-3-amina;
 4-cloro-1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-pirazol-5-amina;
 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1h-pirazol-4-amina;
 65 1-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n-metilo-1h-1,2,4-triazol-3-amina;

- 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n,n-dimetilo-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanamina;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n-(oxetano-3-ilo)benzamida;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n-metilpiridina-2-carboxamida;
 1-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)ciclopropano-1-carboxamida;
 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetamida;
 2-(1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)propano-2-ol;
 2-(1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-5-ilo)propano-2-ol;
 10 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)propano-2-ol;
 2-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-ilo)propano-2-ol;
 2-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-ilo)propano-2-ol;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[4-(fluorometilo)-1*h*-1,2,3-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 15 2-(difluorometoxi)-3-(3-etoxifenilo)-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-(difluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 20 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-[[3-(difluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-etoxipiridina;
 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-5-[[3-(difluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,3-triazol-1-ilm)metilo]piridina;
 [1-((5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 (1-((6-(difluorometoxi)-5-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo)-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 25 [1-((6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo)-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 [1-((6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo)-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 3-[[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-[[4-(difluorometilo)-1*h*-1,2,3-triazol-1-ilo]metilo]-2-etoxipiridina;
 30 ácido 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-carboxílico;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-carboxamida;
 [1-((5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*h*-pirazol-4-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-5-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-4-ilo]metanol;
 35 [1-((5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*h*-pirazol-3-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-ilo]metanol;
 (4-cloro-1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-ilo]metanol;
 (4-cloro-1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-5-ilo]metanol;
 40 ácido 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]benzoico;
 (1-((6-etoxi-5-(2-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 5-(5-(3,4-difluorofenilo)-6-propoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-amina;
 5-(5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-amina;
 2-(4-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)fenilo)acetamida;
 2-(5-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida;
 45 5-[[5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 2-[[5-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etano-1-ol;
 2-(5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-ilo)-2-metilpropanonitrilo;
 2-(1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo) acetonitrilo;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[5-etoxipiridina-2-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 50 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirazina-2-amina;
 5-((5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirazina-2-amina;
 2-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-5-etoxipirazina;
 2-((5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirazina-2-ilo)amino)etanol;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-((5-metilo)-1*h*-tetrazol-1-ilo)metilpiridina;
 55 4-(5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-ilo) morfolina;
 5-((6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo)pirimidina-2-amina;
 2-((5-((6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo)pirimidina-2-ilo)amino)etanol;
 2-(1-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*h*-tetrazol-5-ilo)etanol;
 2-etoxi-3-(4-fluorofenilo)-5-((5-metilo)-1*h*-tetrazol-1-ilo)metilpiridina;
 60 2'-(difluorometoxi)-5-((4-(difluorometilo)-2-metilo)-1*h*-imidazol-1-ilo]metilo)-2-metoxi-3,4'-bipiridina;
 2-((5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-ilo)oxi)acetamida;
 (5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-ilo]metanol;
 (1-((5-(3-clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 5-((2'-(difluorometoxi)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo]metilo)-3-fluoropiridina-2-amina;
 65 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-ol;
 2-((5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)pirimidina-2-ilo)oxi)etanol;

- 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-2-(difluorometoxi)pirimidina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-3-metilpiridazina;
 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-[[5-fluoropiridina-3-ilo]metilo]piridina;
 1-[[5-(2-cianopiridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 5 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 1-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 1-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 10 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 1-[[6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 [1-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo]metanol;
 [1-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-5-metilo-1*h*-pirazol-3-ilo]metanol;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-5-metilo-1*h*-pirazol-3-amina;
 15 1-[[5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]oxi]-2-metilpropano-2-ol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1*h*-imidazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-3-metilo-1*h*-pirazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo)metanol;
 (1-[[3-clorofenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo)metanol;
 20 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-5-metilo-1*h*-pirazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-5-metilo-1*h*-pirazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo)metanol;
 (1-[[6-etoxi-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 25 (1-[[5-(4-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[5-(5-cloropiridina-3-ilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3,4-diclorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[6-etoxi-5-(4-fluoro-3-metilfenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 [1-[[6-etoxi-5-[3-(trifluorometilo)fenilo]piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 30 [1-[[6-etoxi-5-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-[[3-etoxifenilo]piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 [1-[[5-3-(dimetilamino)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 35 (1-[[5-(3,5-difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 [1-[[6-etoxi-5-[2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[3-fluorofenilo]piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 (1-[[6-etoxi-5-(4-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 40 (1-[[5-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo)metanol;
 (1-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo)metanol;
 45 4-[[5-[(2-aminopirimidina-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo]piridina-2-carbonitrilo];
 2-[[5-[(3-clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo] acetonitrilo;
 5-[[5-(2-etoxipiridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-etoxi-5-(4-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(4-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 50 5-[[6-etoxi-5-(4-fluoro-3-metilfenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-etoxi-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 3-[[5-[(2-aminopirimidina-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo]benzonitrilo];
 5-[[5-(4-fluoro-3-metilfenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 55 2-[[5-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo] acetonitrilo];
 5-[[5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 60 2-[[4-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo]acetamida];
 2-[[4-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo]acetamida];
 2-[[4-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo]acetamida];
 2-[[5-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]acetamida];
 65 2-[[5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]acetamida];
 2-[[5-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]acetamida];
 2-[[5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]acetamida];

2-(5-{[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo)acetamida;
 2-(5-{[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo)acetamida;
 2-(1-{[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo}-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)acetamida;
 5-{[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 5-{[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-carboxamida;
 2-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo)amino]etano-1-ol;
 (5-{[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirazina-2-ilo)metanol;
 2-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-5-metilpirazina;
 6-{[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}piridina-3-carbonitrilo;
 5-{[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirazina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[5-(metilo-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 (2-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2*h*-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (2-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2*h*-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (2-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2*h*-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (2-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2*h*-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 1-(5-{[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo)pirrolidina-3-ol;
 1-(5-{[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo)acetidina-3-ol;
 2-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo)amino]etano-1-ol;
 2-etoxi-3-(4-fluorofenilo)-5-[[5-(metilo-2*h*-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo)metilo]piridina;
 3-(3,4-difluorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-(metilo-2*h*-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo)metilo]piridina;
 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-[[5-(metilo-2*h*-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo)metilo]piridina;
 3-(3,4-difluorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-(metilo-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-[[5-(metilo-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-(metilo-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-(metilo-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(metilo-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 2-etoxi-3-(2-etoxipiridina-4-ilo)-5-[[5-(metilo-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 2-etoxi-3-(3-etoxifenilo)-5-[[5-(metilo-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 2-etoxi-3-(3-fluoro-5-metoxifenilo)-5-[[5-(metilo-1*h*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[4-(difluorometilo)-2-metilo-1*h*-imidazol-1-ilo]metilo]-2-etoxipirazina;
 (5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-(2-etoxipiridina-4-ilo)piridina-3-ilo]metilo]-3-fluoropiridina-2-ilo)metanol;
 [5-[[5-(2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-3-fluoropiridina-2-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1*h*-imidazol-4-ilo)metanol;
 1-[[5-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 2-(4-{[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}fenilo)acetato de etilo;
 2-(4-{[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}fenilo)acetato de etilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o la entidad química para uso de la reivindicación 2, en donde la al menos una entidad química se selecciona del grupo que consiste en:

5-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
 2-cloro-5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina;
 {2-[[5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etilo}dimetilamina;
 2-metoxi-3-(6-metoxipiridina-2-ilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(3-metilfenilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(5-metilpiridina-3-ilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(2-metilpiridina-4-ilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 {3-[2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina-3-ilo]fenilo}metanol;
 3-(3-metanosulfonilfenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(4-metilpiridina-2-ilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-metoxi-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-(difluorometoxi)-3-(3-metilfenilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 5-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metanol;
 1-[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]-1-(4-fluorofenilo)etano-1-ol;
 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](5-fluoropiridina-2-ilo)metanol;
 {[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metilo}(metilo)amina;
 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metanamina;
 [5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo](4-fluorofenilo)metilo}dimetilamina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[fluoro(4-fluorofenilo)metilo]-2-metoxipiridina;

ácido 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]benzoico;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
 ácido 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxílico;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 (4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)urea;
 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]benzamida;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1h-pirazol-4-ilmetilo)piridina;
 5-[[6-(difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-amina;
 1-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)-3-(oxetano-3-ilo)urea;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n,n-dimetilpiridina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1,3-tiazol-2-amina;
 (2-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)metanol;
 5-[[5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(propano-2-iloxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-(difluorometoxi)-5-[3-(propano-2-iloxi)fenilo]piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-(difluorometoxi)-5-[3-(oxetano-3-iloxi)fenilo]piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 n-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[4-metanosulfonilfenilo]metilo]piridina;
 5-[[6-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipiridina-4-ilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 2-[5-[[5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]propano-2-ol;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[6-(propano-2-iloxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[6-propoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o la entidad química para uso de la reivindicación 2, en donde la al menos una entidad química se selecciona del grupo que consiste en:

5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1-metilo-1,2-dihidropiridina-2-ona;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(piridina-4-ilmetilo)piridina;
 ácido 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carboxílico;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[2-metoxipirimidina-5-ilo]metilo]pirazina;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-n-metilpirimidina-2-amina;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-n-ciclopropilpirimidina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[1-metilo-1h-pirazol-4-ilo]metilo]pirazina;
 (4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)metanamina;
 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[2,6-dimetilpiridina-4-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carbonitrilo;
 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(piridina-3-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,3-tiazol-5-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[6-metoxi-5-metilpiridina-3-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,3-tiazol-5-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo]metilo]piridina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-3-carboxamida;
 (5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-3-ilo)metanamina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[6-metilpiridina-3-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[2-metilo-1,3-tiazol-5-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,3-tiazol-2-ilmetilo)piridina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metilpirimidina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2-metoxipirimidina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n-(propano-2-ilo)pirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[1-metilo-1h-pirazol-4-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1h-pirazol-4-ilmetilo)piridina;

5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n-metilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n-ciclopropilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n,n-dimetilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-n-(2,2,2-trifluoroetilo)pirimidina-2-amina;
 4-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]benzoato de metilo;
 4-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]benzonitrilo;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[(4-fluorofenilo)metilo]-2-metoxipiridina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n-ciclopropilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-metoxipirimidina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n-metilpirimidina-2-amina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-n-(2,2,2-trifluoroetilo)pirimidina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo)pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1,2-oxazol-4-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[(dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)metilo]-2-metoxipirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)metilo]piridina;
 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetato de metilo;
 1-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]fenilo)ciclopropano-1-carboxilato de etilo;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[6-(ciclopropilmetoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-(difluorometoxi)piridina;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o la entidad química para uso de la reivindicación 2, en donde la al menos una entidad química se selecciona del grupo que consiste en:

5-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]piridina-2-carbonitrilo;
 5-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 5-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carbonitrilo;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(piridina-2-ilmetilo)piridina;
 2-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirazina;
 6-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridazina-3-amina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-6-metilo-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 4-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]benzamida;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
 5-[[6-(difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
 5-[[5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]piridina-2-carboxamida;
 5-[[6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 3-(3-clorofenilo)-5-[(3-ciclopropilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-(difluorometoxi)piridina;
 3-(3-fluorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[(3-ciclopropilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-metoxipirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(propano-2-iloxi)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-[2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina-3-ilo] benzonitrilo;
 2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)-3-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metilo-4*h*-1,2,4-triazol-4-ilo)metilo]piridina;
 3-(3,5-difluorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo;

- 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometilo)fenilo]-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-pirazol-1-ilmetilo)piridina;
 5 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[3-(ciclopropilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-metoxipiridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-(trifluorometilo)-1*h*-imidazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[1-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)etilo]piridina;
 10 3-(3-fluorofenilo)-2-metoxi-5-[[3-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[4-metilo-1*h*-imidazol-1-ilo]metilo]piridina;
- 15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 6.** La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o la entidad química para uso de la reivindicación 2, en donde la al menos una entidad química se selecciona del grupo que consiste en:
- 20 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[[3-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-(metoximetilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[5-(metoximetilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 25 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(1*h*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo)piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-(2*h*-1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetilo)piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 30 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(metoximetilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(metoximetilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 5-[[4-cloro-1*h*-pirazol-1-ilo]metilo]-3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-metoxipiridina;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-carboxilato de etilo;
 35 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-carbonitrilo;
 2-metoxi-3-(piridina-4-ilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
n-(1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-ilo)acetamida;
 3-(3-clorofenilo)-5-(1*h*-imidazol-1-ilmetilo)-2-metoxipiridina;
 2-(difluorometoxi)-3-(3-fluorofenilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 40 2-(difluorometoxi)-3-(3-metoxifenilo)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)piridina;
 2-(difluorometoxi)-5-(1*h*-1,2,4-triazol-1-ilmetilo)-3-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1,2-dihidropiridina-2-ona;
 5-[[4-cloro-1*h*-pirazol-1-ilo]metilo]-3-(3-clorofenilo)-2-metoxipiridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-metilo-1*h*-pirazol-1-ilo]metilo]piridina;
 45 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-nitro-1*h*-pirazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-nitro-1*h*-pirazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-pirazol-1-ilmetilo)pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-5-(1*h*-imidazo1-1-ilmetilo)-2-metoxipirazina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[[4-metilo-1*h*-pirazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 50 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 5-[[3-(ciclopropilo-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxipirazina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(trifluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(metoximetilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 55 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-(metoximetilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 1-((6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 1-((6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo;
 3-(3-(difluorometoxi)fenilo)-2-etoxi-5-((3-nitro-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)pirazina;
 3-(3-(difluorometoxi)fenilo)-2-etoxi-5-((5-nitro-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo)pirazina;
 60 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo;
 1-[[6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 65 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 [1-[[5-(3-(difluorometoxi)fenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;

[1-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{6-(difluorometoxi)-5-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 [1-{{5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;

5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o la entidad química para uso de la reivindicación 2, en donde la al menos una entidad química se selecciona del grupo que consiste en:

10

[1-{{5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo}piridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 [1-{{6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 [1-{{6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-5-ilo]metanol;
 (1-{{5-[3-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-5-ilo]metanol;
 [1-{{6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{6-[3-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(3-metoxi-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(3-metoxi-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(5-metoxi-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[(3-etoxi-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]piridina;
 1-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{5-(3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{6-metoxi-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{6-metoxi-5-(3-metilfenilo)piridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 3-{{5-[(3-amino-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo}benzocitrilo;
 1-{{5-(3-etoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{5-(3-ciclopropoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{6-(difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{5-(5-cloropiridina-3-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{5-(difluorometoxi)-5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-pirazol-3-amina;
 1-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-pirazol-5-amina;
 4-cloro-1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-pirazol-3-amina;
 4-cloro-1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-pirazol-5-amina;
 1-{{6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo)-1*h*-pirazol-4-amina;
 1-{{6-(3-(difluorometoxi)fenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo)-*n*-metilo-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo)-*n,n*-dimetilo-1*h*-1,2,4-triazol-3-amina;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]metanamina;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 4-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-*n*-(oxetano-3-ilo)benzamida;
 5-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo)-*n*-metilpiridina-2-carboxamida;
 1-(4-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}fenilo)ciclopropano-1-carboxamida;
 2-(4-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}fenilo)acetamida;
 2-(1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo]propano-2-ol;
 2-(1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-5-ilo]propano-2-ol;
 2-(4-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}fenilo)propano-2-ol;
 2-(5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo}piridina-2-ilo]propano-2-ol;
 2-(5-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo}metilo}piridina-2-ilo]propano-2-ol;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[4-(fluorometilo)-1*h*-1,2,3-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 2-(difluorometoxi)-3-(3-etoxifenilo)-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]pirazina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[3-(fluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipirazina;

60

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o la entidad química para uso de la reivindicación 2, en donde la al menos una entidad química se selecciona del grupo que consiste en:

65

3-(3-clorofenilo)-2-(difluorometoxi)-5-[[3-(difluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-[[3-(difluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-etoxipiridina;
 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-5-[[3-(difluorometilo)-1*h*-1,2,4-triazol-1-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 5 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-(1*h*-1,2,3-triazol-1-ilmétilo)piridina;
 [1-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{6-(difluorometoxi)-5-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 [1-{{6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-etoxipirazina-2-ilo}metilo)-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-metoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo)metanol;
 10 [1-{{6-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-metoxipirazina-2-ilo}metilo)-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo]metanol;
 (1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-1,2,3-triazol-4-ilo)metanol;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-5-[[4-(difluorometilo)-1*h*-1,2,3-triazol-1-ilo]metilo]-2-etoxipiridina;
 ácido 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-carboxílico;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-carboxamida;
 15 [1-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-pirazol-4-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-4-ilo)metanol;
 [1-{{5-[3-(difluorometoxi)fenilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}metilo)-1*h*-pirazol-3-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-4-ilo)metanol;
 20 (4-cloro-1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-ilo)metanol;
 (4-cloro-1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-5-ilo)metanol;
 ácido 4-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]benzoico;
 (1-{{6-etoxi-5-(2-fluorofenilo)piridina-3-ilo}metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 5-(5-(3,4-difluorofenilo)-6-propoxipiridina-3-ilo)metilpirimidina-2-amina;
 5-((5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-amina;
 2-(4-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)fenilo)acetamida;
 2-(5-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetamida;
 5-[[5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 2-[[5-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etanol-1-*o*1;
 30 2-(5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)-2-metilpropanonitrilo;
 2-(1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo) acetonitrilo;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[5-etoxipiridina-2-ilo]metilo]-2-metoxipiridina;
 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-amina;
 5-((5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-amina;
 35 2-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-5-etoxipirazina;
 2-((5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirazina-2-ilo)amino)etanol;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-((5-metilo-1*h*-tetrazol-1-ilo)metil)piridina;
 4-(5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)pirimidina-2-ilo) morfolina);
 5-((6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-amina;
 40 2-((5-((6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)amino)etanol;
 2-(1-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-1*h*-tetrazol-5-ilo)etanol;
 2-etoxi-3-(4-fluorofenilo)-5-((5-metilo-1*h*-tetrazol-1-ilo)metilo)piridina;
 2'-(difluorometoxi)-5-((4-(difluorometilo)-2-metilo-1*h*-imidazol-1-ilo)metilo)-2-metoxi-3,4'-bipiridina;
 2-((5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)oxi)acetamida;
 45 (5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)metanol;
 (1-((5-(3-clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo)metilo)-1*h*-1,2,4-triazol-3-ilo)metanol;
 5-((2'-(difluorometoxi)-2-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-ilo)metilo)-3-fluoropiridina-2-amina;
 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ol;
 2-((5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)pirimidina-2-ilo)oxi)etanol;
 50 5-((5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo)metilo)-2-(difluorometoxi)pirimidina;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-3-metilpiridazina;
 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-[[5-fluoropiridina-3-ilo]metilo]piridina;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 **9.** La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o la entidad química para uso de la reivindicación 2, en donde la al menos una entidad química se selecciona del grupo que consiste en:

1-[[5-(2-cianopiridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 60 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 1-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 1-[[5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 1-[[5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-4-carboxamida;
 65 1-[[6-(3-clorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-pirazol-3-carboxamida;
 1-[[6-(3,4-difluorofenilo)-5-etoxipirazina-2-ilo]metilo]-1*h*-imidazol-4-carboxamida;

[1-{{5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo]metanol;
 [1-{{5-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-5-metilo-1h-pirazol-3-ilo]metanol;
 1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-5-metilo-1h-pirazol-3-amina;
 1-{{5-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-ilo}oxi]-2-metilpropano-2-ol;
 5 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-2-metilo-1h-imidazol-5-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-3-metilo-1h-pirazol-5-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo}-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{6-(3-clorofenilo)-5-etoxipiridina-2-ilo]metilo}-5-metilo-1h-pirazol-3-ilo]metanol;
 10 (1-{{6-(3-clorofenilo)-5-etoxipiridina-2-ilo]metilo}-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-5-metilo-1h-pirazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{6-etoxi-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{5-(4-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 15 (1-{{5-(5-cloropiridina-3-ilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3,4-diclorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{4-(4-fluoro-3-metilfenilo)piridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 [1-{{6-etoxi-5-[3-(trifluorometilo)fenilo]piridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 [1-{{6-etoxi-5-[3-(trifluorometoxi)fenilo]piridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 20 (1-{{3-(3-etoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 [1-{{5-[3-(dimetilamino)fenilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 25 (1-{{5-(3,5-difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 [1-{{6-etoxi-5-[2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]piridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3,4-difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{3-(3-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 (1-{{6-etoxi-5-(4-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo}-1h-1,2,4-triazol-3-ilo]metanol;
 30 (1-{{5-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo]metanol;
 (1-{{5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo]metanol;
 4-{{5-[[2-(aminopirimidina-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo]piridina-2-carbonitrilo};
 2-{{5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}acetamida};
 35 5-{{5-(2-etoxipiridina-4-ilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina};
 5-{{6-etoxi-5-(4-fluorofenilo)piridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina};
 5-{{5-(4-clorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina};
 5-{{6-etoxi-5-(4-fluoro-3-metilfenilo)piridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina};
 5-{{5-(3,4-difluorofenilo)-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina};
 40 5-{{5-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina};
 5-{{5-(3-etoxi-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina};
 3-{{5-[[2-(aminopirimidina-5-ilo)metilo]-2-metoxipiridina-3-ilo]benzonitrilo};
 5-{{5-(4-fluoro-3-metilfenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina};

45 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o la entidad química para uso de la reivindicación 2, en donde la al menos una entidad química se selecciona del grupo que consiste en:

2-{{5-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}acetamida};
 5-{{5-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina};
 5-{{5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina};
 5-{{5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina};
 5-{{5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-amina};
 55 2-{{4-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo}acetamida};
 2-{{4-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo}acetamida};
 2-{{4-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo}acetamida};
 2-{{5-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}acetamida};
 2-{{5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}-2-metilpropanamida};
 60 2-{{5-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}acetamida};
 2-{{5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}acetamida};
 2-{{5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}acetamida};
 2-{{5-[[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo}acetamida};
 2-{{1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(difluorometoxi)piridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-ilo}acetamida};
 65 5-{{5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-carboxamida};
 5-{{5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo}pirimidina-2-carboxamida};

2-[[5-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etano-1-ol;
 (5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirazina-2-ilo)metanol;
 2-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-5-metilpirazina;
 6-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]piridina-3-carbonitrilo;
 5-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirazina-2-amina;
 3-(3-clorofenilo)-2-metoxi-5-[(5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)metilo]piridina;
 (2-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(4-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (2-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (2-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 (2-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-2h-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo)metanol;
 1-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)pirrolidina-3-ol;
 1-(5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo)acetidina-3-ol;
 2-[[5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-ilo]amino]etano-1-ol;
 2-etoxi-3-(4-fluorofenilo)-5-[[5-metilo-2h-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo]metilo]piridina;
 3-(3,4-difluorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-metilo-2h-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo]metilo]piridina;
 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-[[5-metilo-2h-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo]metilo]piridina;
 3-(3,4-difluorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-2-etoxi-5-[[5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-etoxi-5-[[5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-[3-(difluorometoxi)fenilo]-2-etoxi-5-[[5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo]metilo]piridina;
 2-etoxi-3-(2-etoxipiridina-4-ilo)-5-[[5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo]metilo]piridina;
 2-etoxi-3-(3-etoxifenilo)-5-[[5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo]metilo]piridina;
 2-etoxi-3-(3-fluoro-5-metoxifenilo)-5-[[5-metilo-1h-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo]metilo]piridina;
 3-(3-clorofenilo)-5-[[4-(difluorometilo)-2-metilo-1h-imidazo-1-ilo]metilo]-2-etoxipirazina;
 (5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-(2-etoxipiridina-4-ilo)piridina-3-ilo]metilo]-3-fluoropiridina-2-ilo)metanol;
 [5-[[5-2-(difluorometoxi)piridina-4-ilo]-6-etoxipiridina-3-ilo]metilo]-3-fluoropiridina-2-ilo]metanol;
 (1-[[5-(3-clorofenilo)-6-(2,2-difluoroetoxi)piridina-3-ilo]metilo]-2-metilo-1h-imidazol-4-ilo)metanol;
 1-[[5-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]-1h-1,2,4-triazol-3-amina;
 2-(4-[[5-(3,4-difluorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetato de etilo;
 2-(4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)acetato de etilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Una entidad química seleccionada del grupo que consiste en:

5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 (4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)urea;
 5-[[6-(difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 ácido 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o la entidad química para uso de la reivindicación 2, o la entidad química de la reivindicación 11, en donde la entidad química es
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o la entidad química para el uso de la reivindicación 2, o la entidad química de la reivindicación 11, en donde la entidad química es
 5-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o la entidad química para el uso de la reivindicación 2, o la entidad química de la reivindicación 11, en donde la entidad química es
 (4-[[5-(3-clorofenilo)-6-metoxipiridina-3-ilo]metilo]fenilo)urea;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o la entidad química para el uso de la reivindicación 2, o la entidad química de la reivindicación 11, en donde la entidad química es
 5-[[6-(Difluorometoxi)-5-(3-metoxifenilo)piridina-3-ilo]metilo]pirimidina-2-amina;
 o una sal farmacéuticamente aceptable.