

DESCRIPCIÓN

INHIBIDORES DE HISTONA DESMETILASA

Referencia cruzada

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de Solicitud Provisional Estadounidense 62/051,268, presentada el 16 de septiembre, 2014, que se incorpora aquí mediante referencia en su totalidad.

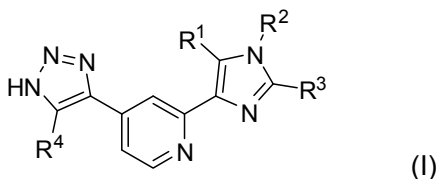
Antecedentes

Subsiste la necesidad en la técnica de un tratamiento efectivo para cáncer y enfermedades neoplásicas.

- 10 Breve resumen de la invención

- Se proporcionan aquí compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y composiciones objeto son útiles para la inhibición de histona desmetilasas. Adicionalmente, los compuestos y composiciones objeto son útiles para el tratamiento de
- 15 cáncer, tal como cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, leucemia y/o melanoma y similares. Los compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos descritos aquí se basan en un sistema de anillos de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina sustituida que tiene un sistema de anillo triazol fusionado o ligado.

- 20 Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

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

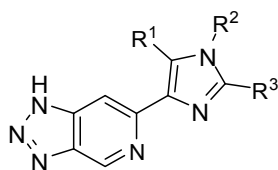
- 25 R² es alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃) o alquilo C₁-C₃;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, alquino C₁-C₄, halógeno, o -CN; y

- 30 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II),



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁴, -N(R⁴)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

- 5 R² es alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃) o alquilo C₁-C₃; y

cada R⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo.

- 10 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 Una realización proporciona un método para inhibir una enzima histona desmetilasa que comprende poner en contacto la enzima histona desmetilasa con un compuesto de la Fórmula (I). Una realización proporciona un método para inhibir una enzima histona desmetilasa que comprende poner en contacto la enzima histona desmetilasa con un compuesto de la Fórmula (II).
- 20 Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25

Incorporación mediante referencia

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta especificación se incorporan aquí mediante referencia en la misma medida como si cada publicación individual, patente o solicitud de patente se indicara específica e individualmente para ser incorporada mediante referencia.

30

Descripción detallada de la invención

Como se utiliza aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “y” y “el” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De esta manera, por ejemplo, la referencia a “un agente” incluye una pluralidad de dichos agentes, y la referencia a “la célula” incluye referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de las mismas conocidas por aquellos expertos en la técnica, y así sucesivamente. Cuando se utilizan rangos aquí para las propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas

35

químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y realizaciones específicas de los mismos. El término “aproximadamente” cuando se refiere a un número o rango numérico significa que el número o rango numérico al que se refiere es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y de esta manera el número o rango numérico puede variar entre 1% y 15% del número indicado o rango numérico. El término “que comprende” (y términos relacionados tales como “comprenden” o “comprende” o “que tiene” o “que incluye”) no se pretende que se excluya en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, descritos aquí, puede “consistir de” o “consistir esencialmente de” las características descritas.

Definiciones

Como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado adelante.

15 “Amino” se refiere al radical -NH_2 .

“Ciano” se refiere al radical -CN .

“Nitro” se refiere al radical -NO_2 .

“Oxa” se refiere al radical -O- .

“Oxo” se refiere al radical =O .

20 “Tioxo” se refiere al radical =S .

“Imino” se refiere al radical =N-H .

“Oximo” se refiere al radical =N-OH .

“Hidrazino” se refiere al =N-NH_2 .

25 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste solo de átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturación, que tienen desde uno hasta quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{13}$). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C_1). En otras realizaciones, un alquilo comprende cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_5\text{-C}_{15}$). En otras realizaciones, un alquilo comprende cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_5\text{-C}_8$). En otras realizaciones, un alquilo comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_5$). En otras realizaciones, un alquilo comprende tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propil (n-propilo), 1-metiletil (iso-propilo), 1-butil (n-butilo), 1-metilpropil (sec-butilo), 2-metilpropil (iso-butilo), 1,1-dimetiletil (tert-butilo), 1-pentil (n-pentilo). El alquilo se

- une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- 5 “Alcoxi” se refiere a un radical unido a un átomo de oxígeno de la fórmula $-O$ -alquilo, en la que el alquilo es una cadena alquilo como se definió anteriormente.
- 10 “Alquenilo” se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste solo de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace doble carbono a carbono, y que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono.
- 15 En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un
- 20 grupo alquenilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es
- 25 independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- “Alquinilo” se refiere a un grupo de radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste solo de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un
- 30 enlace triple carbono a carbono, que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquinilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los
- 35 siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliloalquilo,
- 40 arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- “Alquilenio” o “cadena de alquilenio” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que se una al resto de la molécula a un grupo de radical, que consiste solo de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturación y que tiene desde uno hasta
- 45 doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares. La cadena alquilenio se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo de radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de adhesión de la cadena alquilenio al resto de la molécula y al grupo de radical pueden ser a través de un carbono en la cadena alquilenio o a través de cualesquier dos carbonos dentro de la cadena. En ciertas realizaciones, un alquilenio comprende uno a ocho átomos de carbono (por
- 50 ejemplo, alquilenio C_1-C_8). En otras realizaciones, un alquilenio comprende uno a cinco

átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C_1-C_5). En otras realizaciones, un alquileo comprende uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C_1-C_4). En otras realizaciones, un alquileo comprende uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C_1-C_3). En otras realizaciones, un alquileo comprende uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C_1-C_2). En otras realizaciones, un alquileo comprende de carbono (por ejemplo, alquileo C_1). En otras realizaciones, un alquileo comprende cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C_5-C_8). En otras realizaciones, un alquileo comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C_2-C_5). En otras realizaciones, un alquileo comprende tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileo C_3-C_5). A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, una cadena de alquileo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Arilo” se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico al eliminar un átomo de hidrógeno desde un átomo de carbono en el anillo. El sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático solo contiene hidrógeno y carbono desde cinco hasta dieciocho átomos de carbono, en el que por lo menos uno de los anillos en el sistema de anillos es completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones π ($4n+2$) deslocalizado, cíclico de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos del que se derivan los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, se entiende que el término “arilo” o el prefijo “ar-” (tal como en “aralquilo”) incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyente independientemente seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicliloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y en la que cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido a menos que se indique lo contrario.

“Aralquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -arilo en el que R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La parte de la cadena alquileo del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte arilo del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo.

“Aralqueno” se refiere a un radical de la fórmula $-R^d$ -arilo en el que R^d es una cadena de alqueno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralqueno se

sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alquilenilo del radical aralquilenilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquilenilo.

5 “Aralquinilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^e$ -arilo, en el que R^e es una cadena de alquinileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alquinileno del radical aralquinilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquinileno.

10 “Aralcoxi” se refiere a un radical unido a un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -arilo en la que R^c es una cadena de alquilenilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La parte de la cadena alquilenilo del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para una cadena de alquilenilo. La parte arilo del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo.

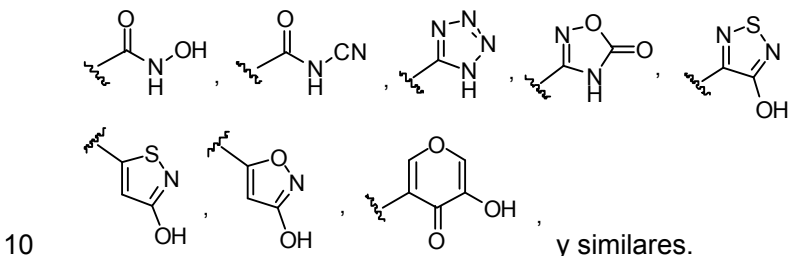
15 “Carbociclilo” se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste solo de átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillo fusionado o puenteado, que tienen desde tres hasta quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un carbociclilo comprende tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclilo comprende cinco a siete átomos de carbono. El
20 carbociclilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclilo puede ser saturado (es decir, que solo contiene enlaces sencillos C-C) o insaturado (es decir, que contiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples). Un radical carbociclilo completamente saturado también se denomina como “cicloalquilo”. Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina como “cicloalquilenilo.” Ejemplos de cicloalquilenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. Los radicales carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que se
30 indique específicamente lo contrario en la especificación, se entiende que el término “carbociclilo” incluye radicales carbociclilo que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyente independientemente seleccionados de alquilo, alquilenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquilenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenilo o alquilenileno lineal o
45 ramificada, y R^c es una cadena de alquilenilo o alquilenileno lineal o ramificada, y en la que cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido a menos que se indique lo contrario.

“Carbociclilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -carbociclilo en la que R^c es una cadena de alquilenilo como se definió anteriormente. La cadena alquilenilo y el radical carbociclilo se sustituyen opcionalmente como se definió anteriormente.

50

"Carbocicliloalcoxi" se refiere a un radical unido a un átomo de oxígeno de la fórmula —O—R^c -carbociclilo en la que R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. La cadena alquileo y el radical carbociclilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente.

5 Como se utiliza aquí, “bioisótero de ácido carboxílico” se refiere a un grupo funcional o unidad estructural que exhibe propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares como una unidad estructural de ácido carboxílico. Ejemplos de bioisósteros de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a,



“Halo” o “halógeno” se refiere a sustituyentes de bromo, cloro, flúor o yodo.

15 “Fluoroalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales de flúor, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo opcionalmente se puede sustituir como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

“Heterociclilo” se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros estable que comprende dos a doce átomos de carbono y desde uno hasta seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el radical heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados. Opcionalmente se pueden oxidar los heteroátomos en el radical heterociclilo. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, opcionalmente se cuaternizan. El radical heterociclilo parcial o completamente saturado. El heterociclilo se puede adherir al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo. Ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, se entiende que el término “heterociclilo” incluye radicales heterociclilo como se definió anteriormente que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$.

- (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileo lineal o ramificada, y R^c es una
- 5 cadena de alquileo o alquenileo lineal o ramificada, y en la que cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido a menos que se indique lo contrario.
- “N-heterociclilo” o “heterociclilo adherido a N” se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene por lo menos un nitrógeno y en el que el punto de adhesión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de
- 10 nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical de N-heterociclilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heterociclilo. Ejemplos de dichos radicales N- heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, y imidazolidinilo.
- “C-heterociclilo” o “heterociclilo adherido a C” se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene por lo menos un heteroátomo y en el que el punto de adhesión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de
- 15 carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heterociclilo. Ejemplos de dichos radicales C-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-
- 20 piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, y similares.
- “Heterociclilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heterociclilo en la que R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo opcionalmente se une al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileo del radical heterociclilalquilo se
- 25 sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.
- “Heterociclilalcoxi” se refiere a un radical unido a un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heterociclilo en la que R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente.
- 30 Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo opcionalmente se une al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileo del radical heterociclilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.
- “Heteroarilo” se refiere a un radical derivado de un radical de anillo de 3 a 18 miembros que comprende dos a diecisiete átomos de carbono y desde uno hasta seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se utiliza aquí, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que
- 35 por lo menos uno de los anillos en el sistema de anillos es completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones π ($4n+2$) deslocalizado, cíclico de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados. Se oxida opcionalmente el heteroátomo en el radical heteroarilo. Uno o más átomos de nitrógeno, si está presente, opcionalmente se cuaternizan. El heteroarilo se une al resto de la molécula a través de cualquier átomo de los anillos. Ejemplos de heteroarilos
- 40 incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienil (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo,
- 45

benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenczo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenczo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, 5 furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenczo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, 10 pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, 15 tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo, y tiofenilo (es decir tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, se entiende que el término “heteroarilo” incluye radicales heteroarilo como se definió anteriormente que se sustituyen 20 opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo 25 opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ 30 (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquilenileno lineal o ramificada, y R^c es una 35 cadena de alquilenos o alquilenileno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido a menos que se indique lo contrario.

“N-heteroarilo” se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene por lo menos un nitrógeno y en el que el punto de adhesión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical de heteroarilo. Un radical de N-heteroarilo se sustituye opcionalmente como se describió 40 anteriormente para radicales heteroarilo.

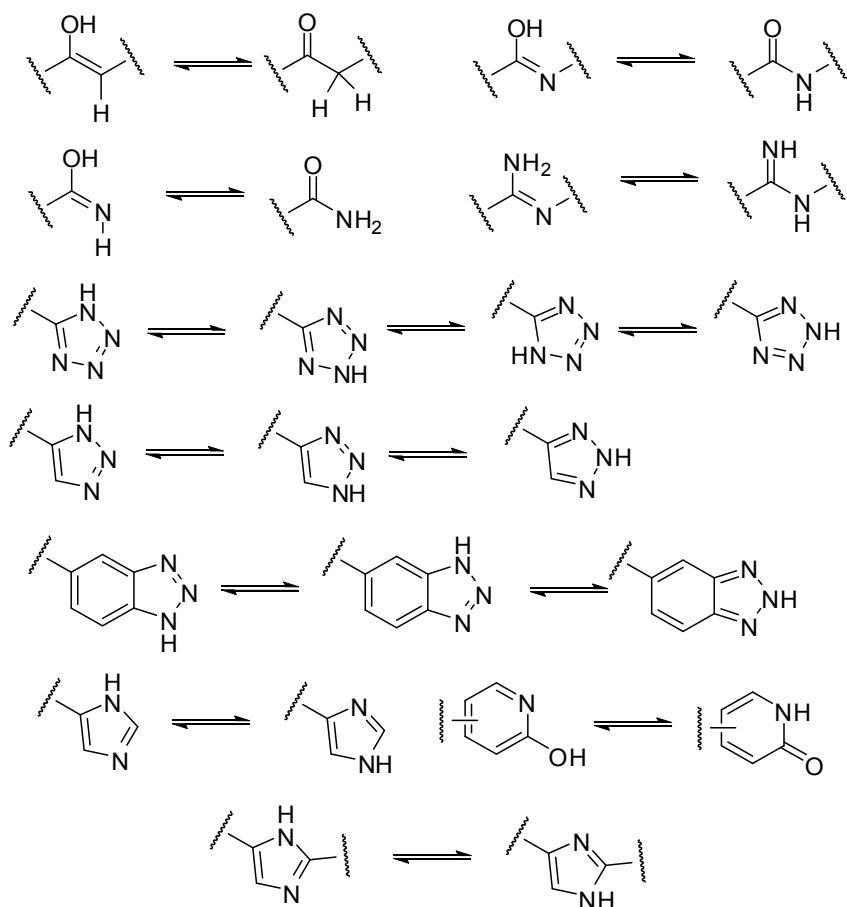
“C-heteroarilo” se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y en el que el punto de adhesión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo se sustituye 45 opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heteroarilo.

“Heteroarilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heteroarilo, en el que R^c es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo opcionalmente se une al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquilenos del radical heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte heteroarilo del 50 radical heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

“Heteroarilalcoxi” se refiere a un radical unido a un átomo de oxígeno de la fórmula –O-R^c-heteroarilo, en el que R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo opcionalmente se une al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileo del radical heteroarilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

Los compuestos divulgados aquí, pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto dan lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. A menos que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados aquí se contemplen por esta divulgación. Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces alqueno, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta divulgación incluya ambos isómeros E y Z geométricos (por ejemplo, cis o trans.) De la misma forma, también se pretende que se incluyan todos los posibles isómeros, así como sus mezclas racémicas y formas ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas. El término “isómero geométrico” se refiere a isómeros E o Z geométricos (por ejemplo, cis o trans) de un doble enlace alqueno. El término “isómero de posición” se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como isómeros orto, meta y para alrededor de un anillo de benceno.

Un “tautómero” se refiere a una molécula en la que es posible un cambio de protón desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados aquí, en ciertas realizaciones, existen como tautómeros. En circunstancias en las que es posible tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de diversos factores, que incluyen el estado físico, temperatura, solvente y pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



5 “Opcional” u “opcionalmente” significa que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos cuando ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.

10 La “sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales de adición de ácido y de base. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos descritos aquí abarcan todas y cualesquier formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos aquí son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

15 “La sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxí alcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido

mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Por lo tanto las sales de ejemplo incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos, y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos, y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66: 1-19 (1997) que se incorpora aquí mediante referencia). Las sales de adición de ácido de compuestos básicos se pueden preparar al poner en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con métodos y técnicas con las que un experto en la materia está familiarizado.

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

Como se utiliza aquí, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejorar" se utilizan de forma intercambiable aquí. Estos términos se refieren a un método para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que está siendo tratado. También, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de tal manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente aún está afectado con el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, a pesar de que no se haya realizado el diagnóstico de esta enfermedad.

Se entiende que "profármaco" indica un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis a un compuesto biológicamente activo descrito aquí. De esta manera, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte in vivo en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo

mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

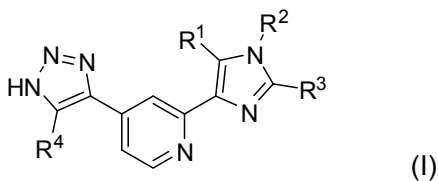
- Se proporciona una discusión de profármacos en Higuchi, T., et al, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, las cuales se incorporan aquí completamente mediante referencia.

Se entiende que el término "profármaco" también incluye cualesquier portadores unidos covalentemente, que liberan el compuesto activo in vivo cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe aquí, se pueden preparar al modificar los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de una manera tal que se dividen las modificaciones, ya sea en manipulación de rutina o in vivo, al compuesto progenitor activo. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco del compuesto activo a un sujeto mamífero, se divide para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

Compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos

- Se describen aquí compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos que inhiben una enzima histona desmetilasa. Estos compuestos, y composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento de cáncer y enfermedades neoplásicas. Por lo tanto los compuestos descritos aquí, pueden ser útiles para tratar cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, leucemia y/o melanoma y similares.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- R^1 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

R^2 es alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃) o alquilo C₁-C₃;

R^4 es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, alquino C₁-C₄, halógeno, o -CN; y

- cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal

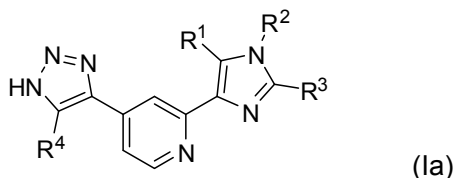
farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es hidrógeno.

- Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es metilo.
- Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es carbociclilo o carbocicliloalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es -(alquilenos C_1-C_6)carbociclilo.
- Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es -(alquilenos C_1-C_6)carbociclilo y el (alquilenos C_1-C_6) es un alquilenos C_1 , o un alquilenos C_2 .
- Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es -(alquilenos C_1-C_6)carbociclilo y el carbociclilo es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo.
- Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es heterociclilo o heterocicliloalquilo.
- Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es heteroarilo o heteroarilalquilo.
- Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es arilo o aralquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es aralquilo, y el aralquilo es -(alquilenos C_1-C_6)arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es aralquilo, el aralquilo es -(alquilenos C_1-C_6)arilo y el (alquilenos C_1-C_6) es alquilenos C_1 , o un alquilenos C_2 .
- Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es arilo o aralquilo, y el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo.
- Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es arilo o aralquilo, y el arilo es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo.
- Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es hidrógeno, halógeno, -CN, o un alquilo opcionalmente sustituido con por lo menos un fluoro. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es fluoro. Otra realización

proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es cloro. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es yodo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es -CN. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es -CF₃.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es hidrógeno o arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es arilo y el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, -O-(cicloalquilalquilo), alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es arilo, y el arilo es un fenilo se sustituye con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxi, o -O-(cicloalquilalquilo).

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ia),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R¹ es arilo, o heteroarilo; en el que R¹ se sustituye opcionalmente con halógeno, -OH, -CN, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquil-O-, carbociclilo-O-, heterociclilo-O-, aril-O-, heteroaril-O-, carbocicliloalquil-O-, heterocicliloalquil-O-, aralquil-O-, o heteroarilalquil-O-;

R² es metilo;

R³ es hidrógeno; y

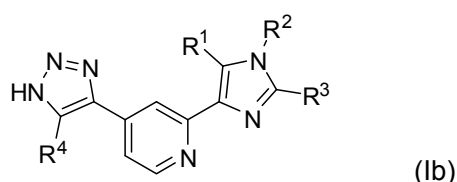
R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, alquino C₁-C₄, halógeno, o -CN.

Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₄. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₄, y el alquilo se sustituye con por lo menos un fluoro. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es CH₂F, CHF₂, o CF₃. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es CF₃.

Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal

- farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es arilo. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es heteroarilo. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es arilo, y el
- 5 arilo es opcionalmente sustituido con halógeno, alquil-O-, carbociclilo-O-, heterociclilo-O-, aril-O-, heteroaril-O-, carbocicliloalquil-O-, heterocicliloalquil-O-, aralquil-O-, o heteroarilalquil-O-. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es arilo, y el arilo es opcionalmente sustituido con halógeno, alquil-O-, carbociclilo-O-, heterociclilo-O-, aril-O-,
- 10 heteroaril-O-, carbocicliloalquil-O-, heterocicliloalquil-O-, aralquil-O-, o heteroarilalquil-O-.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ib),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R¹ es hidrógeno;

- 15 R² se escoge de -(alquileno C₁-C₆)-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo), -(alquileno C₁-C₆)-(indanilo), -(alquileno C₁-C₆)-(cromanilo), -(alquileno C₁-C₆)-(dihidrobenzofuranilo)

R³ es hidrógeno; y

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, alquino C₁-C₄, halógeno, o -CN.

- 20 Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se escoge de -(alquileno C₁-C₆)-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, carbociclilo, carbociclilooxi, heterociclilo, carbocicliloalquilo, carbocicliloalquiloxi, y heterocicliloalquilo.

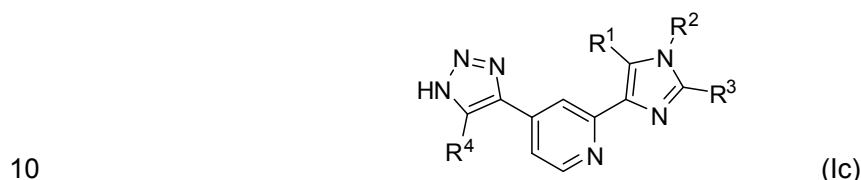
- 25 Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se escoge de -(alquileno C₁-C₆)-(indanilo), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, carbociclilo, carbociclilooxi, heterociclilo, carbocicliloalquilo, carbocicliloalquiloxi, y heterocicliloalquilo.

- 30 Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se escoge de -(alquileno C₁-C₆)-(cromanilo), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, carbociclilo, carbociclilooxi, heterociclilo, carbocicliloalquilo, carbocicliloalquiloxi, y heterocicliloalquilo.

- 35 Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se escoge de -(alquileno C₁-C₆)-(dihidrobenzofuranilo), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, carbociclilo, carbociclilooxi, heterociclilo, carbocicliloalquilo, carbocicliloalquiloxi, y heterocicliloalquilo.

- Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₄. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₄, y el alquilo se sustituye con por lo menos un fluoro.
- 5 Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es CH₂F, CHF₂, o CF₃. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es CF₃.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ic),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

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

- 15 R² es alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, alquino C₁-C₄, halógeno, o -CN; y

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo.

- 20 Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es alquilo. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es metilo.

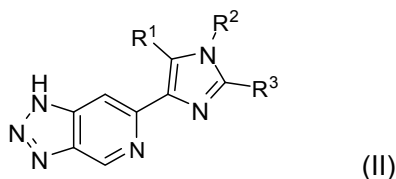
- 25 Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es carbociclilo o carbocicliloalquilo. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es -(alquilenos C₁-C₆)carbociclilo. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el carbociclilo es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de
- 30 halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el (alquilenos C₁-C₆) es un alquilenos C₁, o un alquilenos C₂. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es heterociclilo o heterocicliloalquilo. Otra realización proporciona el compuesto de la
- 35 Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es heteroarilo o heteroarilalquilo. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es arilo o aralquilo.

Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el aralquilo es -(alquilenos C₁-C₆)arilo.

- 5 Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el (alquilenos C₁-C₆) es alquilenos C₁, o un alquilenos C₂.
- 10 Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el arilo es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el (alquilenos C₁-C₆) es alquilenos C₁, o un alquilenos C₂.
- 15 Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es hidrógeno o arilo. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es hidrógeno. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es arilo. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, -O-(cicloalquilalquilo), alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el fenilo se sustituye con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxi, o -O-(cicloalquilalquilo).
- 20
- 25

- Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es hidrógeno. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es -CN. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es alquilenos C₁-C₄, o alquilenos C₁-C₄. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es halógeno. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es alquilenos C₁-C₄. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es alquilenos C₁-C₄, y el alquilenos se sustituye con por lo menos un fluoro. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es CH₂F, CHF₂, o CF₃. Otra realización proporciona el compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es CF₃.
- 30
- 35
- 40

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁴, -N(R⁴)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

R² es alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

- 5 R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃) o alquilo C₁-C₃; y

cada R⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicliloalquilo, heterocicliloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es hidrógeno.

- 10 Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es metilo.

- 15 Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es carbociclilo o carbocicliloalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es -(alquilenos C₁-C₆)carbociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es -(alquilenos C₁-C₆)carbociclilo, y el (alquilenos C₁-C₆) es un alquilenos C₁, o un alquilenos C₂.

- 20 Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es -(alquilenos C₁-C₆)carbociclilo, y el carbociclilo es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, -O-(cicloalquilalquilo), alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo.

- 25 Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es heterociclilo o heterocicliloalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es -(alquilenos C₁-C₆)heterociclilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es heteroarilo o heteroarilalquilo.

- 30 Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es heteroarilo o heteroarilalquilo, y el heteroarilo es piridina o pirimidina opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, -O-(cicloalquilalquilo), alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo.

- 35 Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es heteroarilo, y el heteroarilo es un cromanilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, -O-(cicloalquilalquilo), alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es heteroarilalquilo, y el heteroarilalquilo comprende un cromanilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, -O-(cicloalquilalquilo), alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo; y a alquilenos C₁, o un alquilenos C₂.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es arilo o aralquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es arilo o aralquilo, y el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, -O-(cicloalquilalquilo), alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es arilo o aralquilo, y el arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxi, y alquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es aralquilo, y el aralquilo es un - (alquilenos C₁-C₆)arilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es aralquilo, el aralquilo es un - (alquilenos C₁-C₆)arilo, y el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, -O-(cicloalquilalquilo), alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es aralquilo, el aralquilo es un - (alquilenos C₁-C₆)arilo, y el (alquilenos C₁-C₆) es un alquilenos C₁, o un alquilenos C₂.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es aralquilo, y el aralquilo comprende un naftilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, -O-(cicloalquilalquilo), alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el aralquilo comprende adicionalmente un alquilenos C₁, o un alquilenos C₂.

Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es hidrógeno o arilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es hidrógeno.

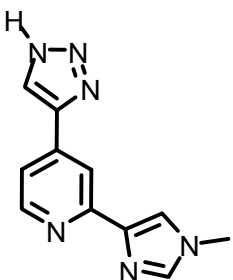
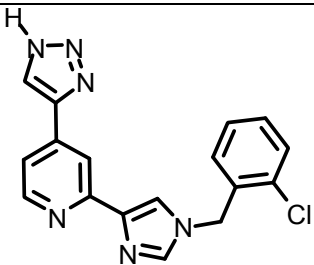
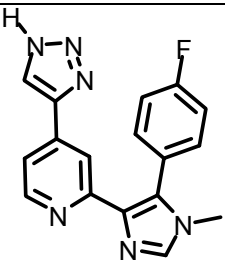
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es arilo.

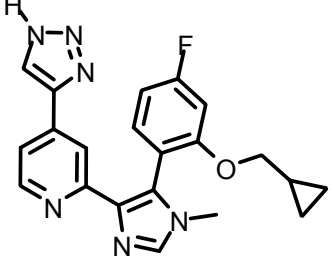
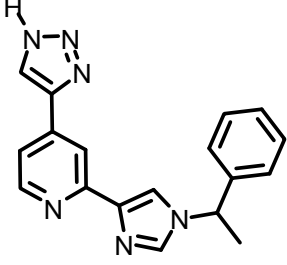
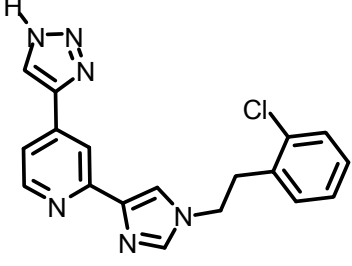
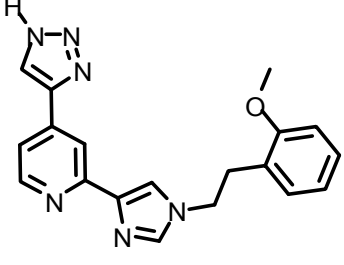
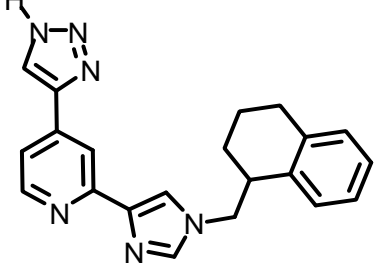
Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es arilo, y el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, -O-(cicloalquilalquilo), alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo,

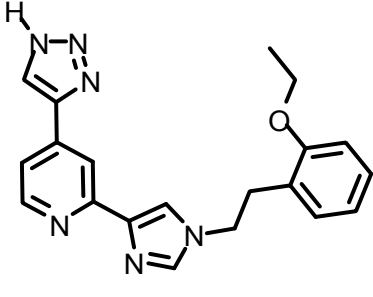
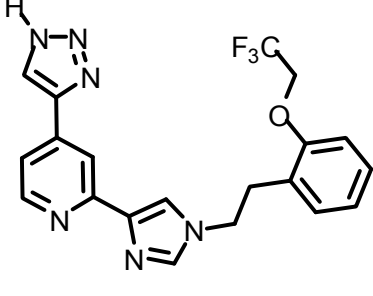
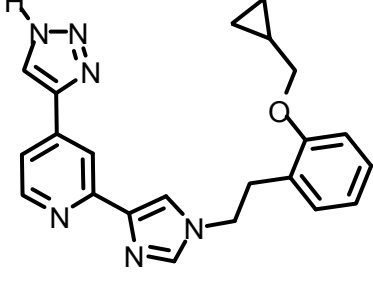
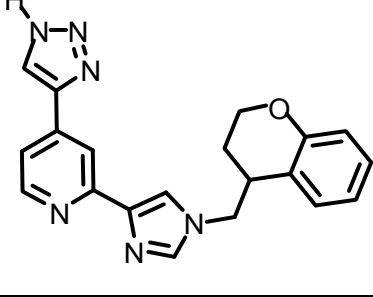
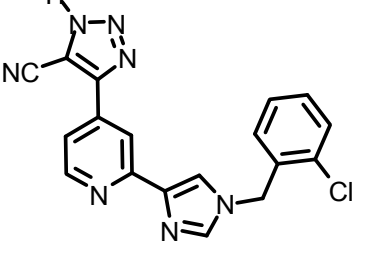
carbocicliloalquilo, y heterocicliloalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es arilo, y el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxi, o -O-(cicloalquilalquilo).

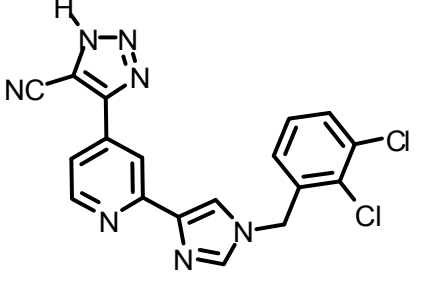
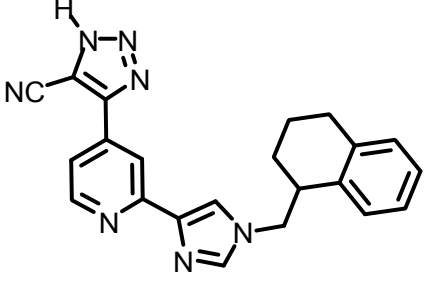
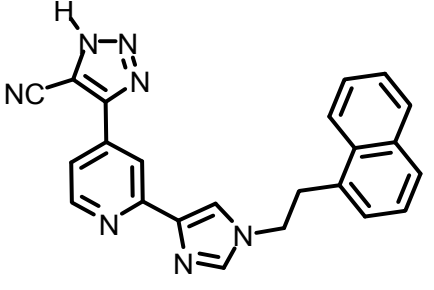
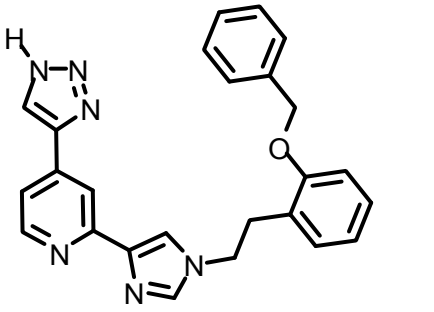
- 5 En algunas realizaciones, el compuesto divulgado aquí tiene la estructura proporcionan en la Tabla 1.

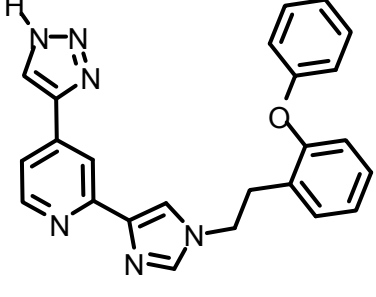
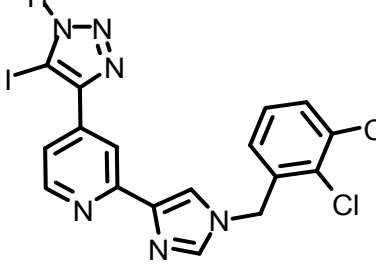
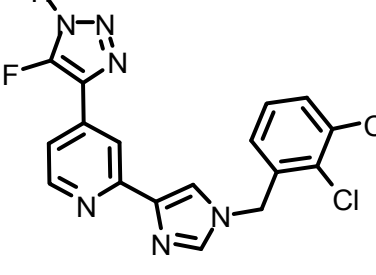
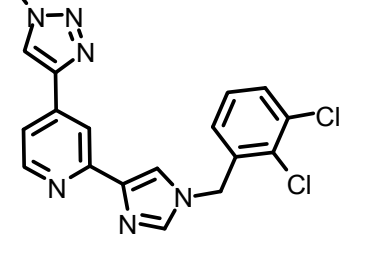
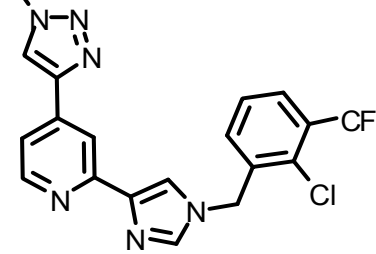
TABLA 1

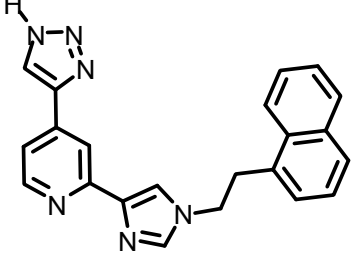
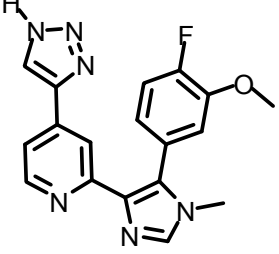
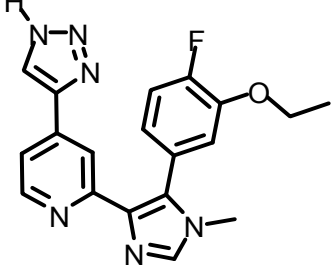
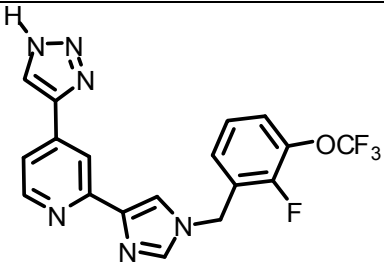
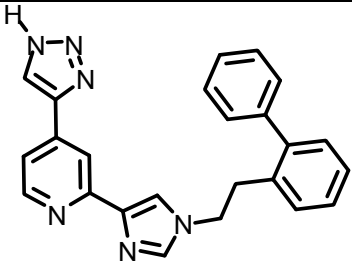
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
1		2-(1-metilimidazol-4-il)-4-(1H-triazol-4-il)piridina
2		2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
3		2-[5-(4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina

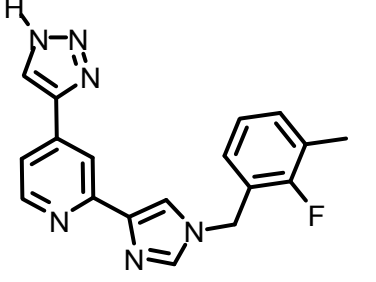
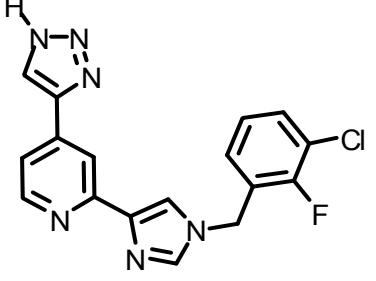
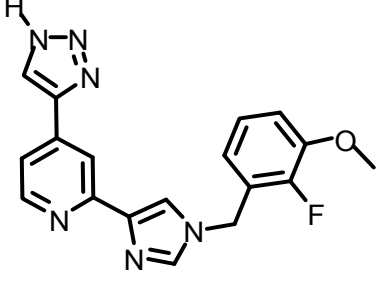
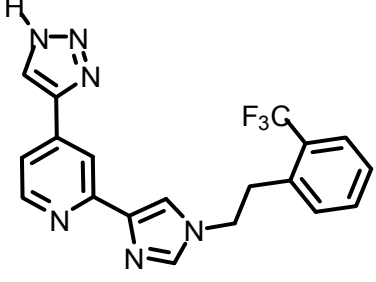
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
4		2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
5		2-[1-(1-feniletíl)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
6		2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
7		2-[1-[2-(2-metoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
8		2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina

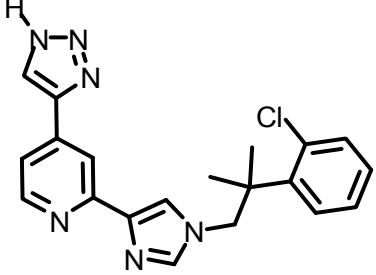
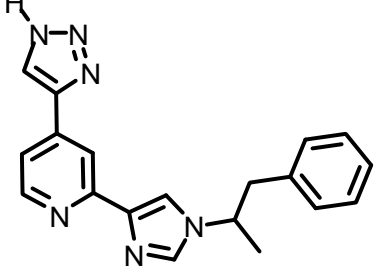
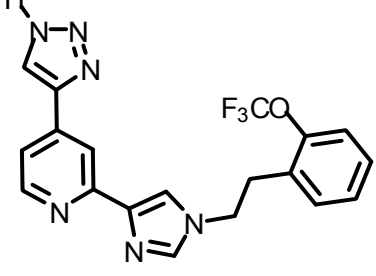
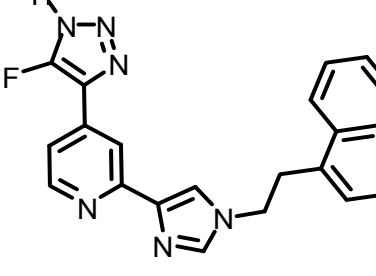
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
9		2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
10		4-(1H-triazol-4-il)-2-[1-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina
11		2-[1-[2-[2-(ciclopropilmetoxi)fenil]etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
12		2-[1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
13		4-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo

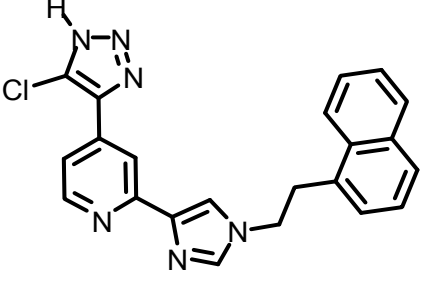
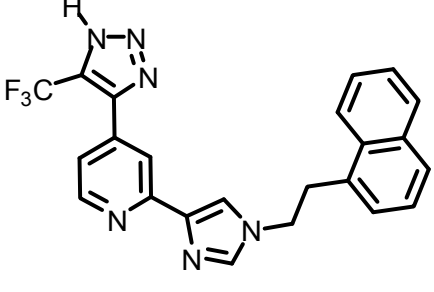
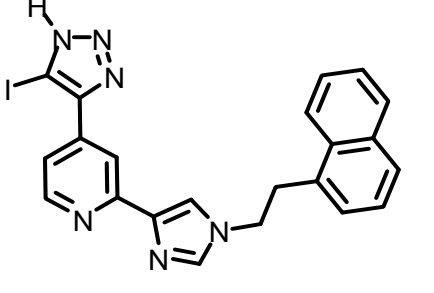
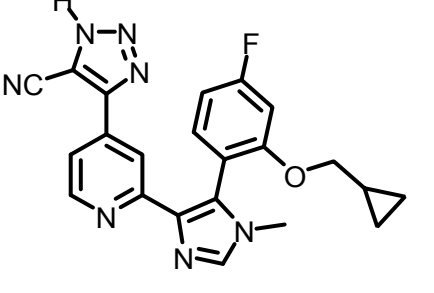
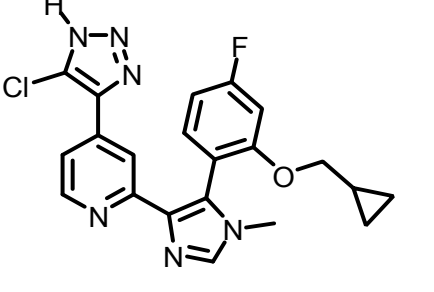
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
14		4-[2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo
15		4-[2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo
16		4-[2-[1-(2-naftalen-1-ilet)il]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo
17		2-[1-[2-(2-fenilmetoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina

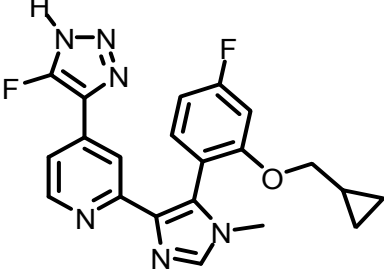
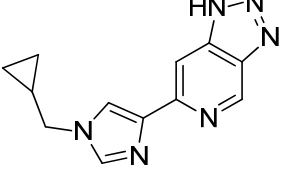
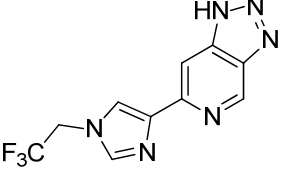
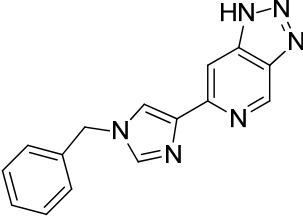
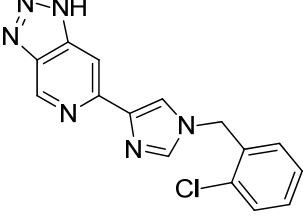
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
18		2-[1-[2-(2-fenoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
19		2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(5-yodo-1H-triazol-4-il)piridina
20		2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)piridina
21		2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
22		2-[1-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina

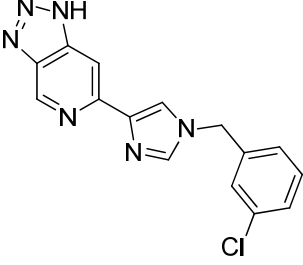
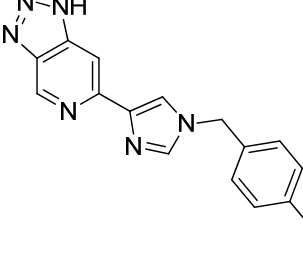
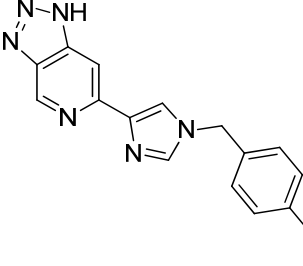
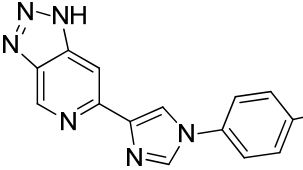
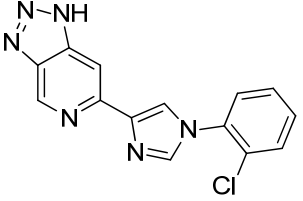
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
23		2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
24		2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
25		2-[5-(3-etoxi-4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
26		2-[1-[[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
27		2-[1-[2-(2-fenilfenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina

Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
28		2-[1-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridin
29		2-[1-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
30		2-[1-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
31		4-(1H-triazol-4-il)-2-[1-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina

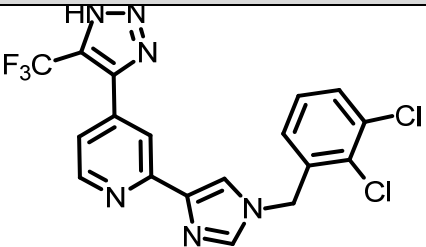
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
32		2-[1-[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
33		2-[1-(1-phenilpropan-2-il)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
34		4-(1H-triazol-4-il)-2-[1-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina
35		4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina

Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
36		4-(5-cloro-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina
37		2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]-4-[5-(trifluorometil)-1H-triazol-4-il]piridina
38		4-(5-yodo-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina
39		4-[2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo
40		4-(5-cloro-1H-triazol-4-il)-2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina

Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
41		2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)piridina
42		1-(ciclopropilmetil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
43		4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol
44		1-bencil-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
45		1-[(2-clorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol

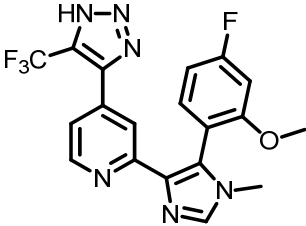
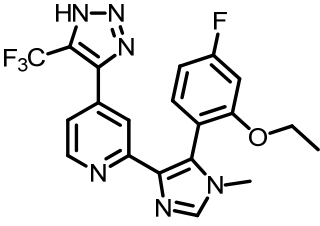
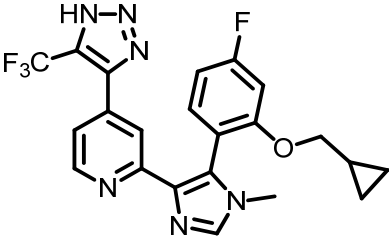
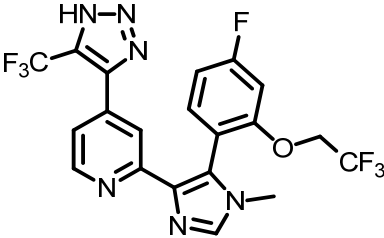
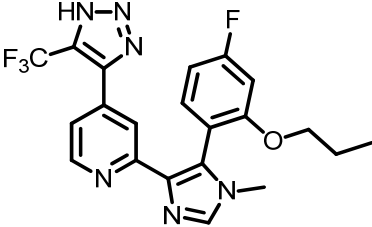
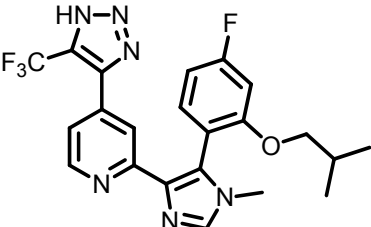
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
46		1-[(3-clorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
47		1-[(4-clorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
48		1-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
49		1-(4-clorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
50		1-(2-clorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol

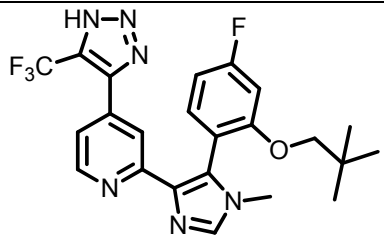
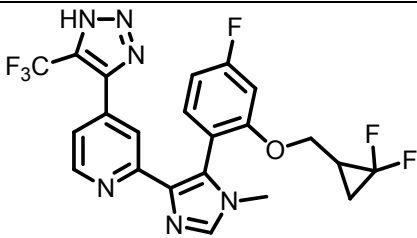
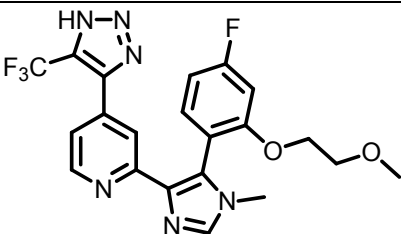
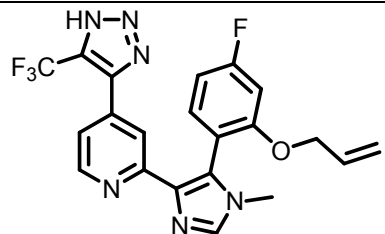
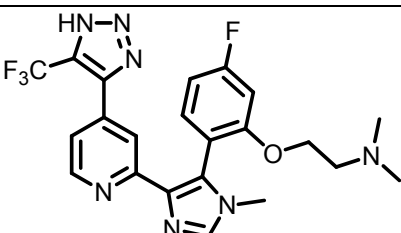
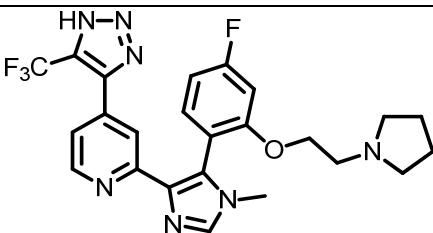
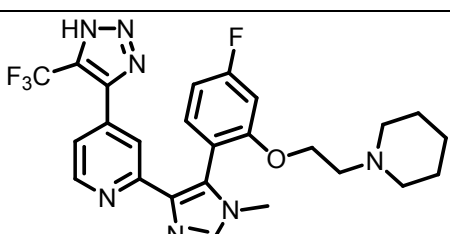
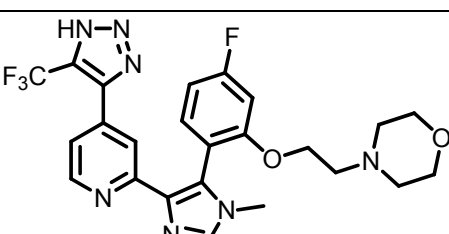
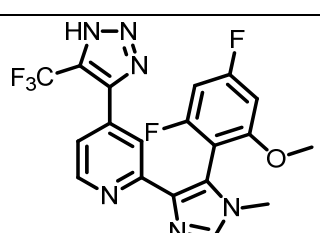
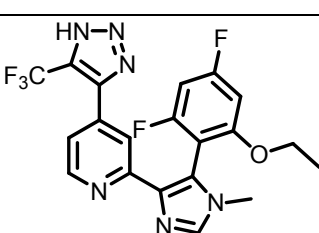
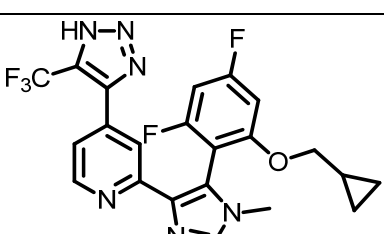
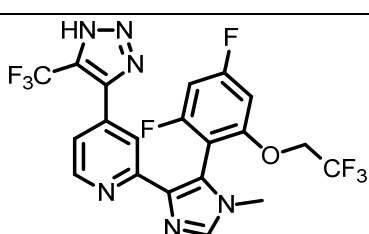
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
51		1-(3-clorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
52		1-(3,5-diclorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
53		5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
54		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metil-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
55		2-(5-bromo-1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)-4-(2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina

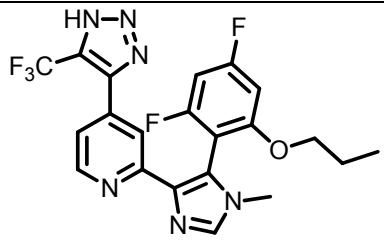
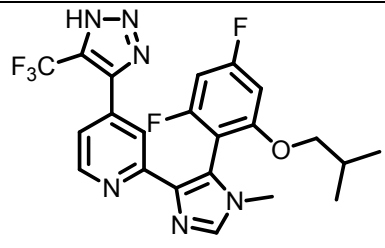
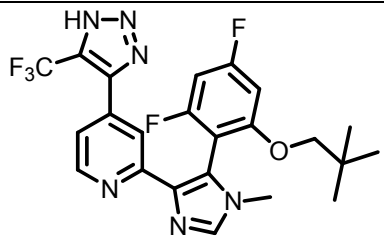
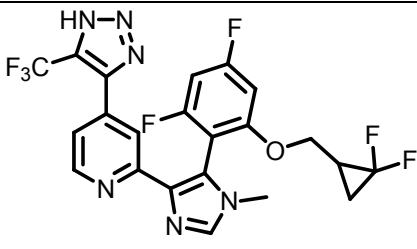
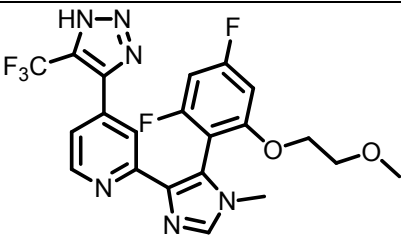
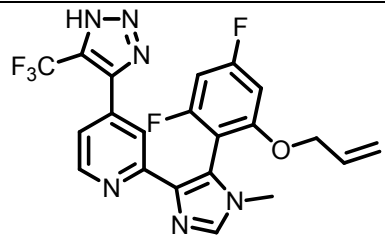
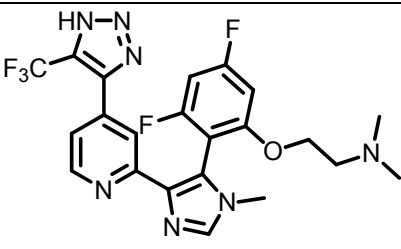
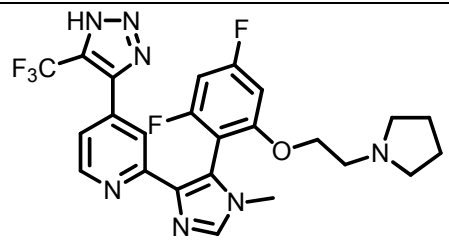
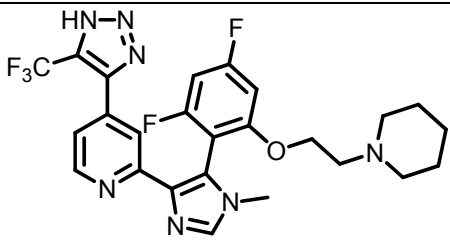
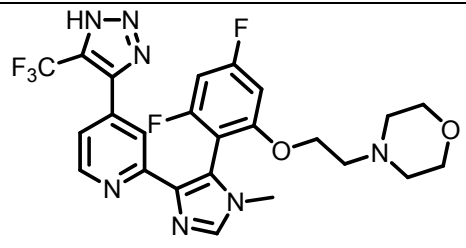
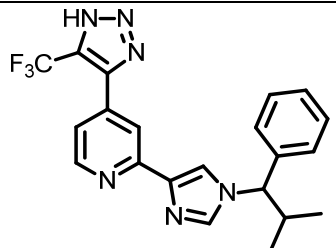
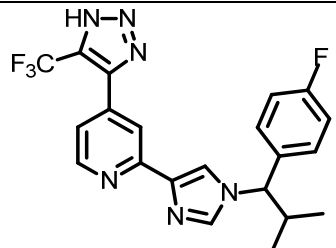
Ejemplo de Síntesis Química	Estructura	Nombre
56		2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(5-trifluorometil-1H-triazol-4-il)piridina

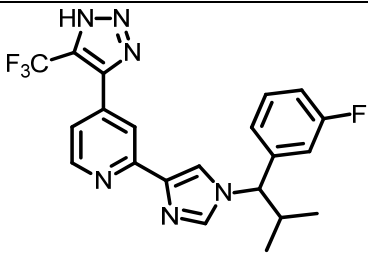
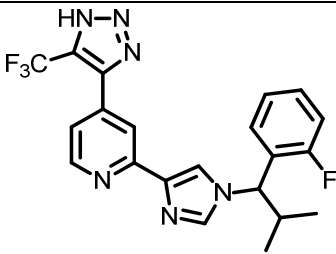
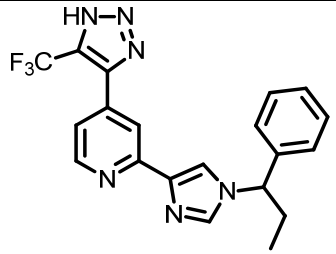
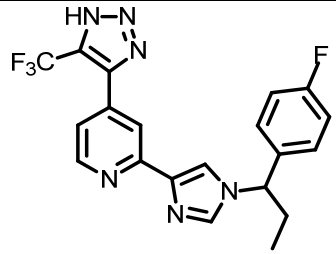
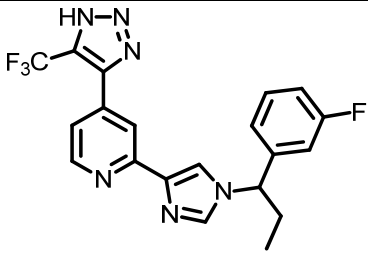
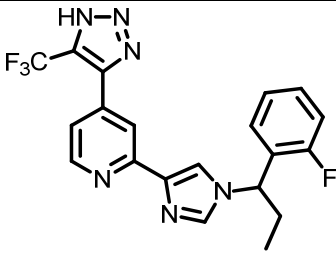
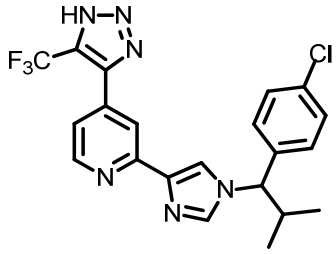
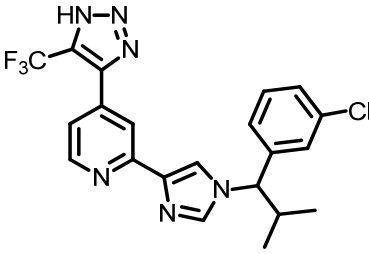
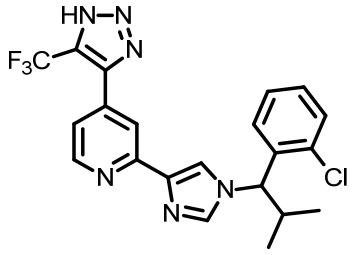
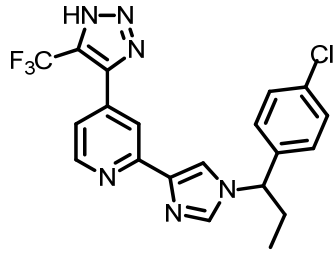
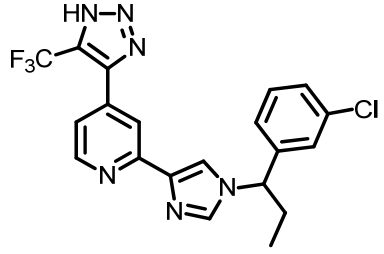
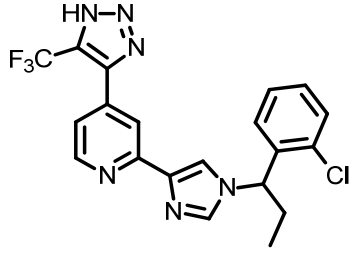
En algunas realizaciones, el compuesto divulgado aquí tiene la estructura proporcionan en la Tabla 2.

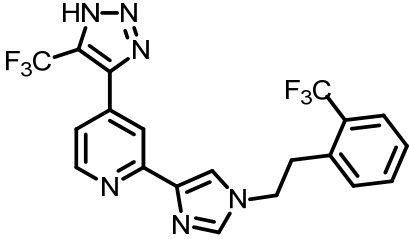
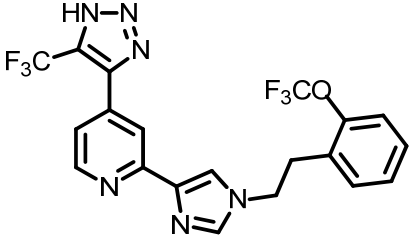
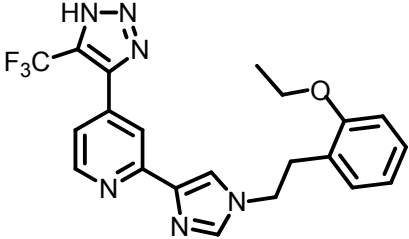
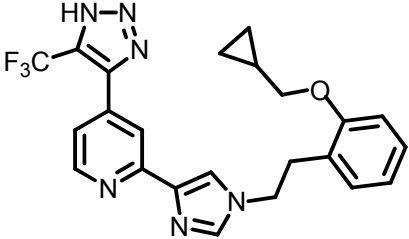
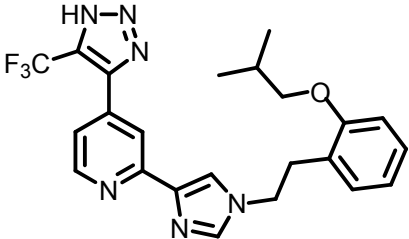
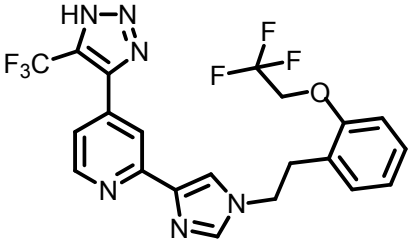
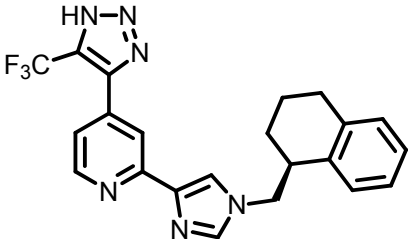
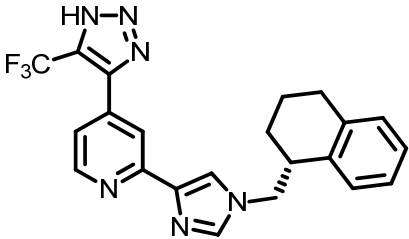
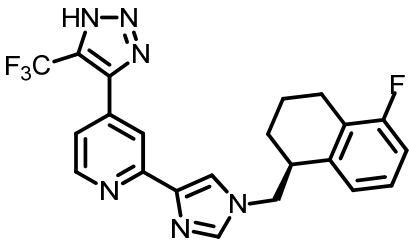
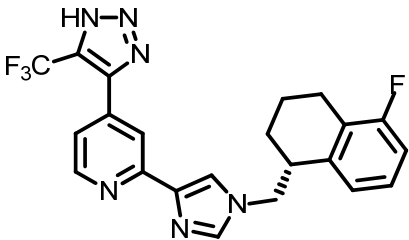
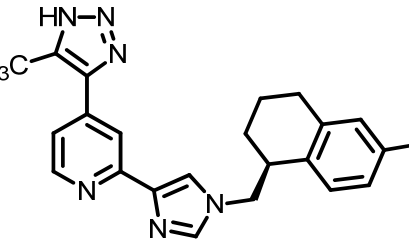
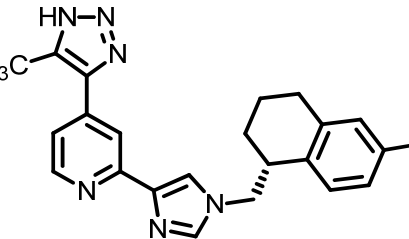
TABLA 2

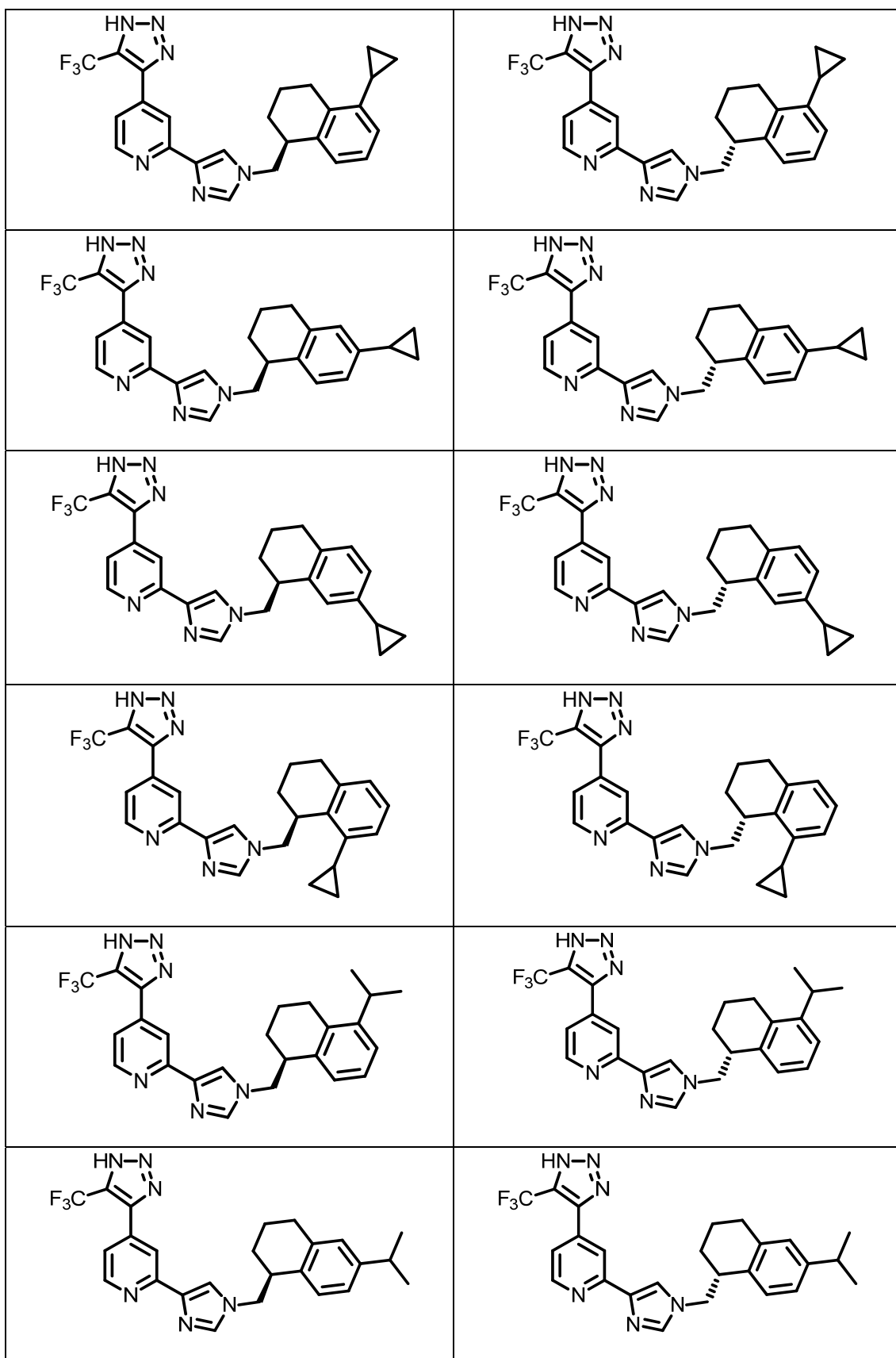
	
	
	

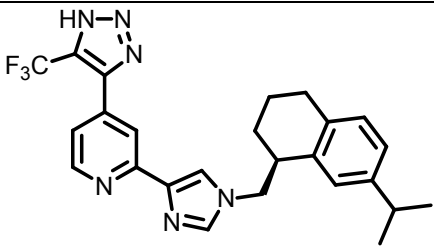
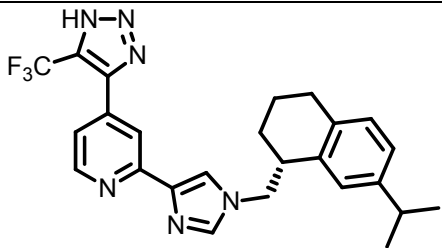
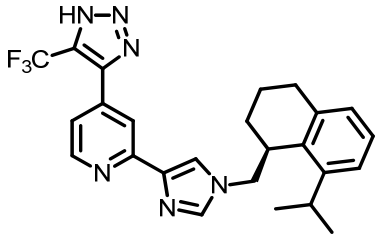
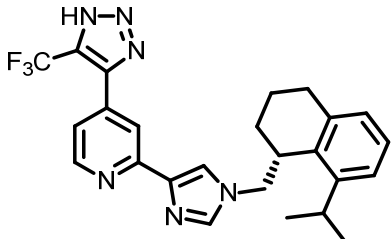
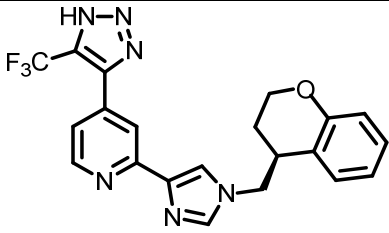
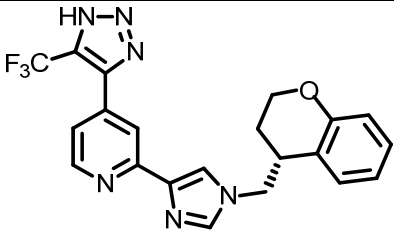
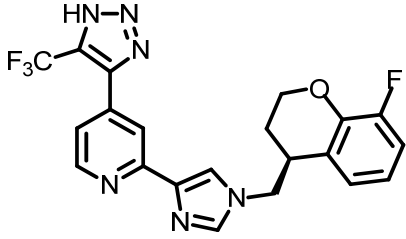
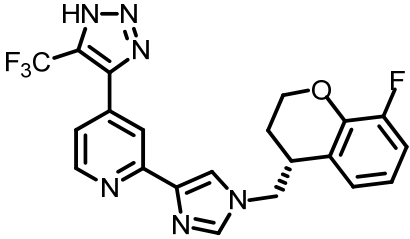
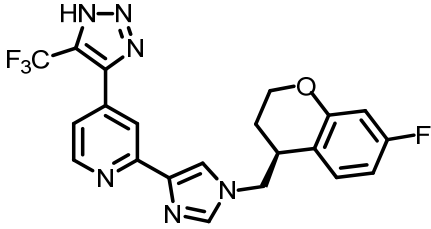
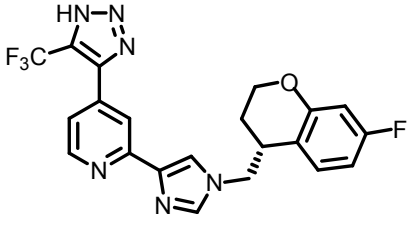
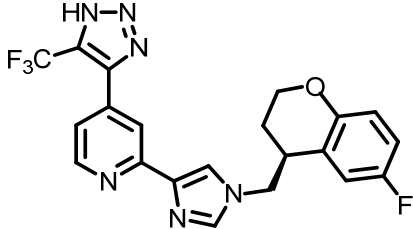
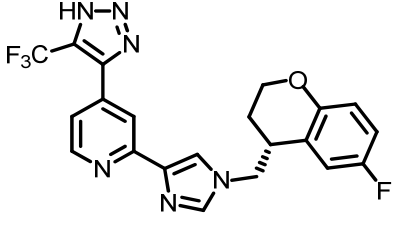
	
	
	
	
	
	

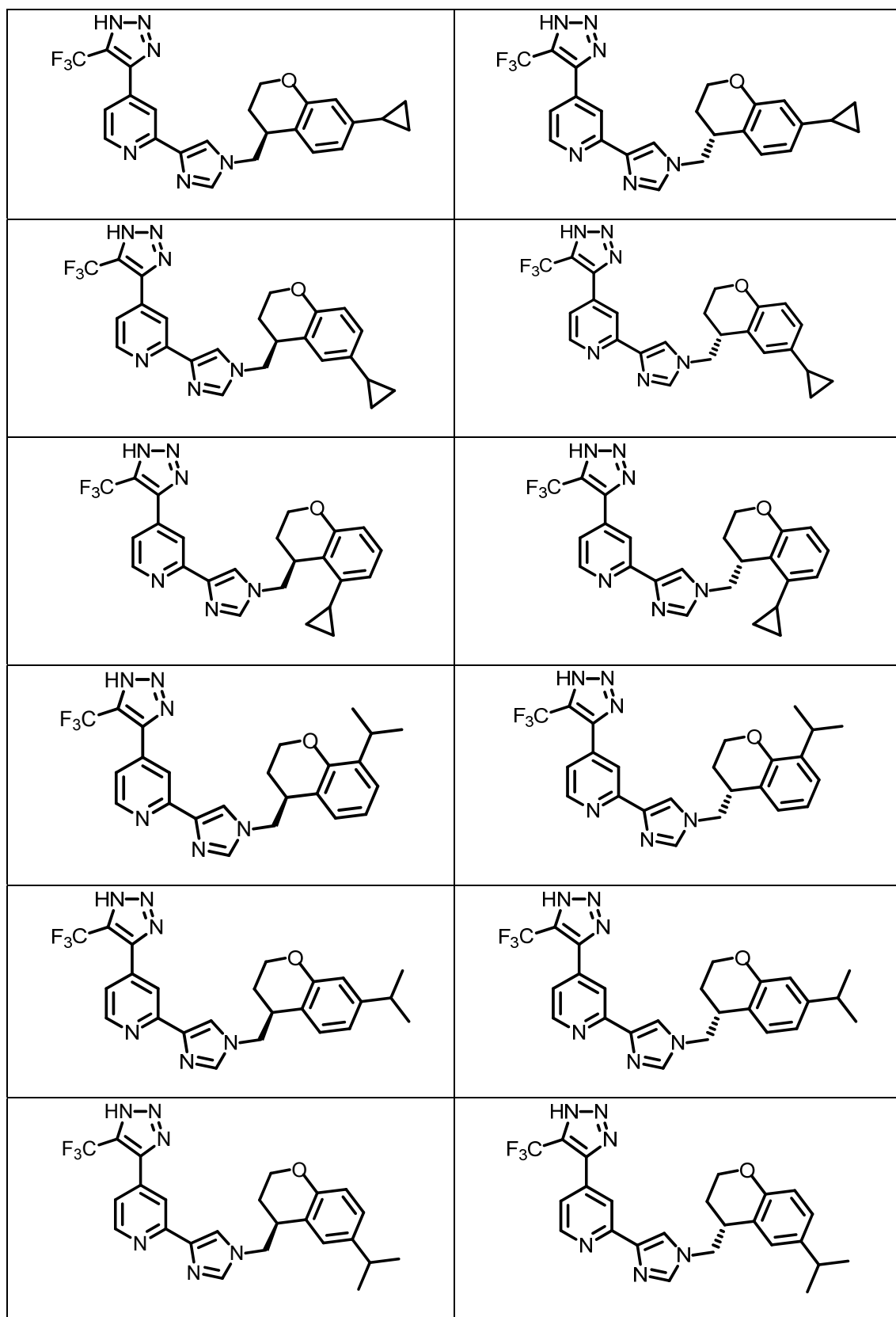
	
	
	
	
	
	

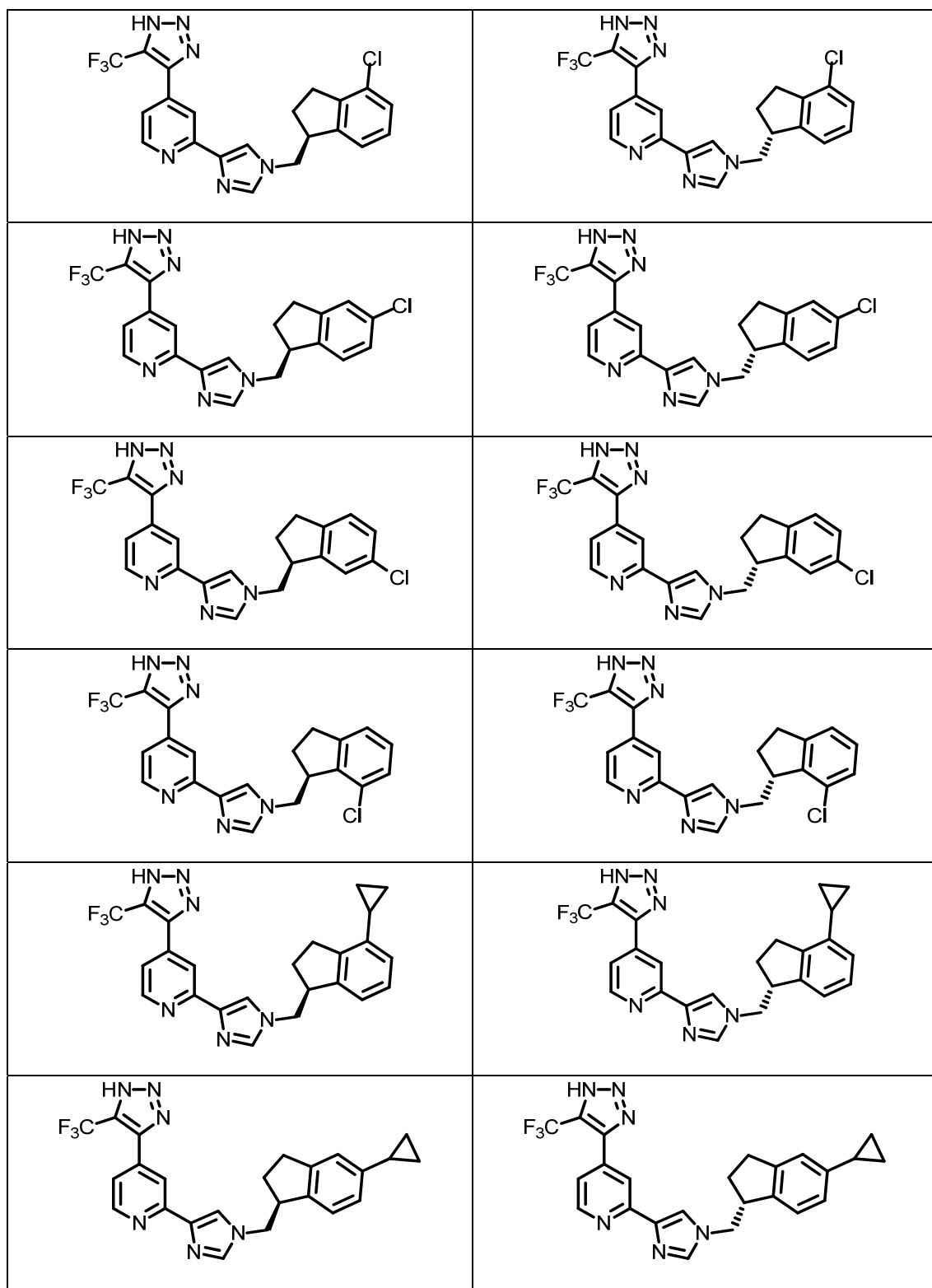
	
	
	
	
	
	

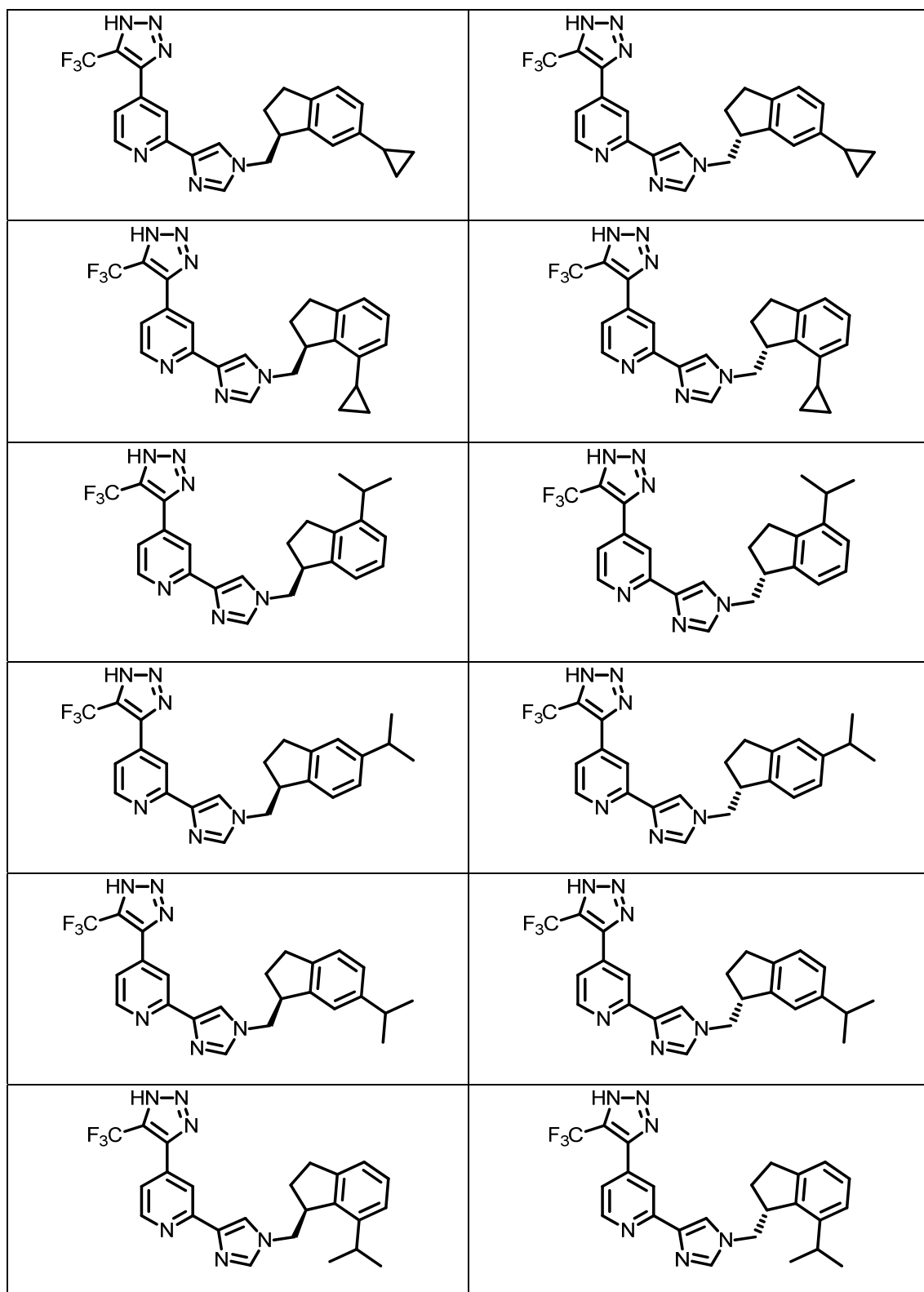
	
	
	
	
	
	

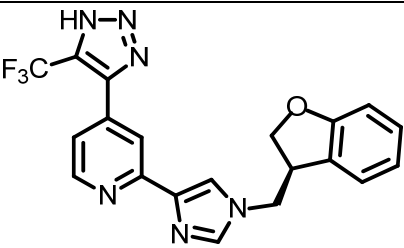
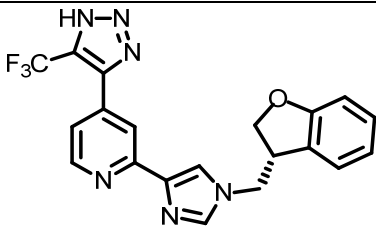
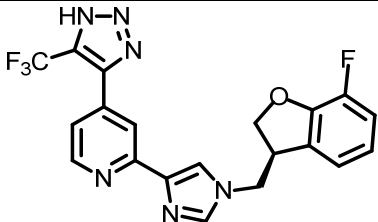
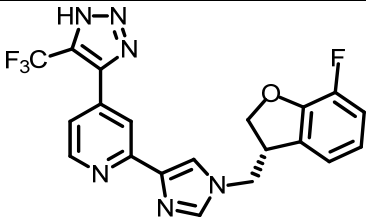
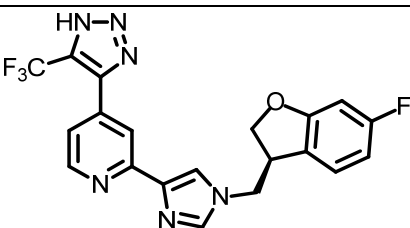
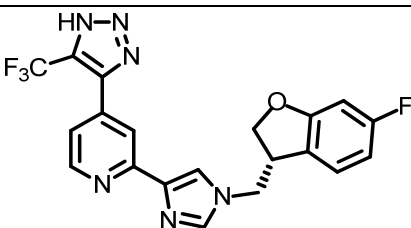
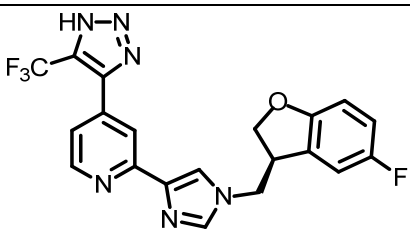
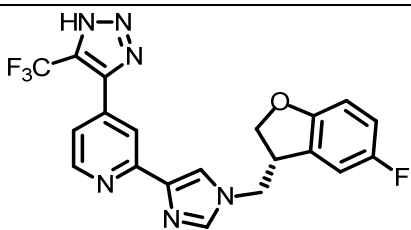
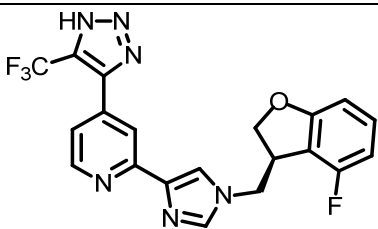
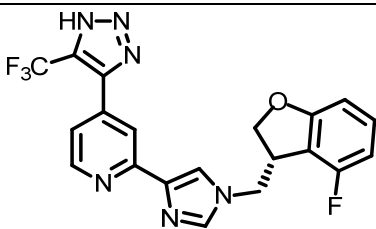
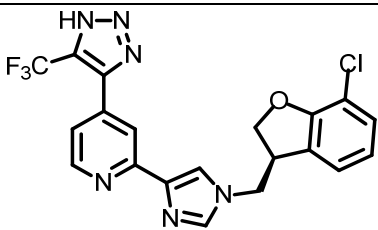
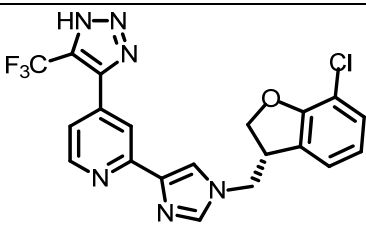


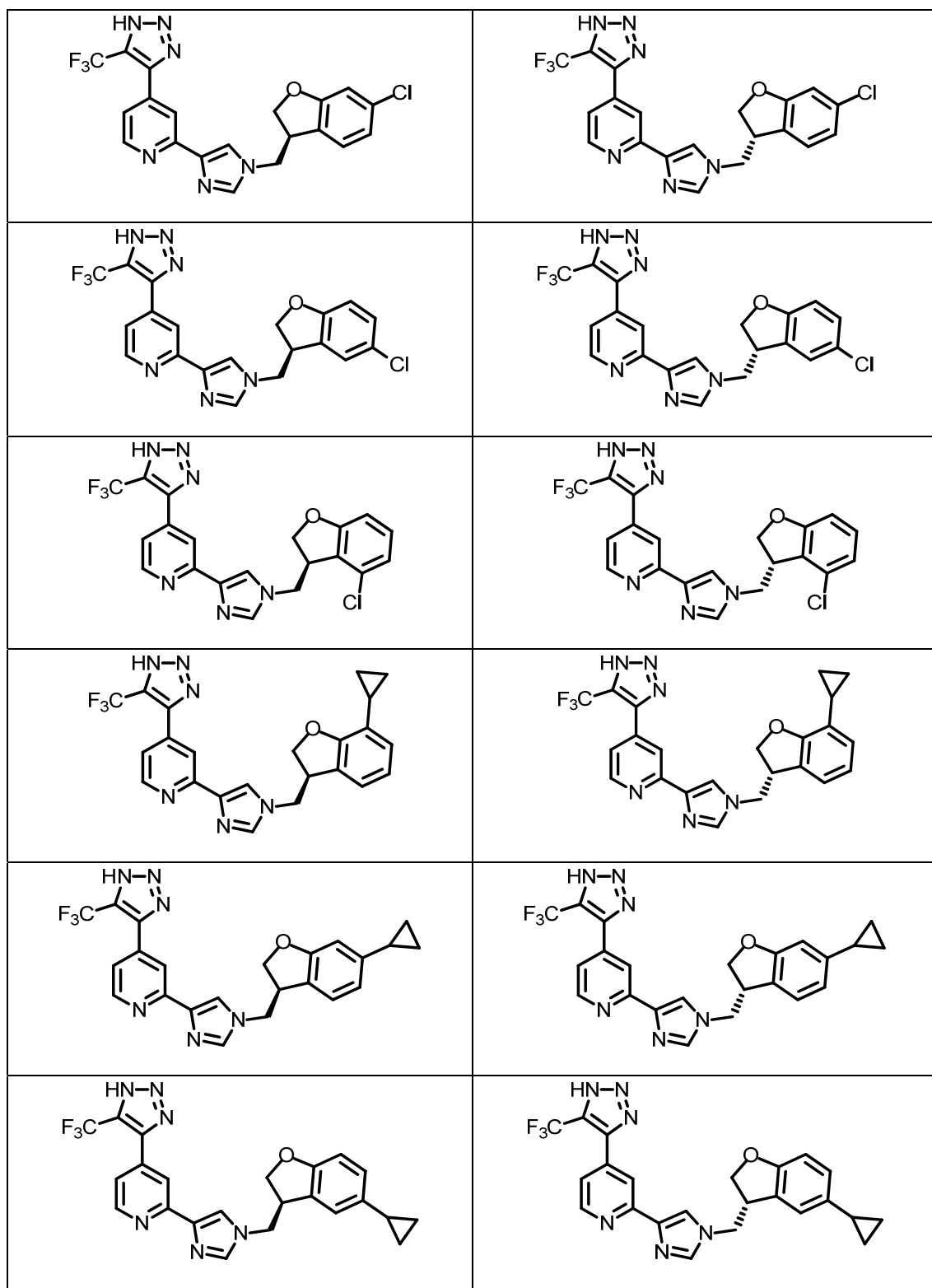
	
	
	
	
	
	

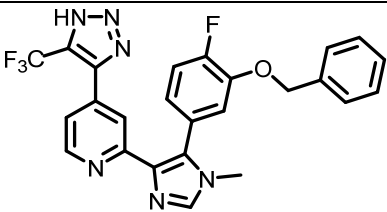
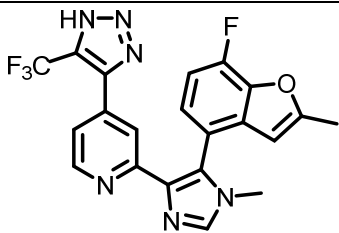
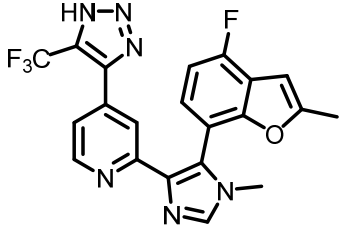
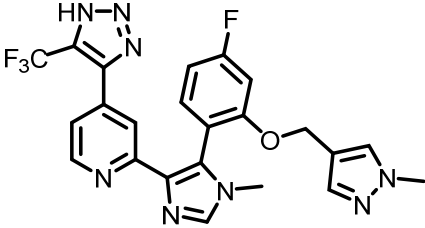
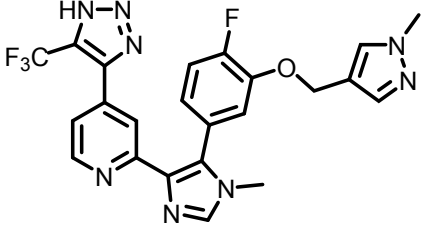
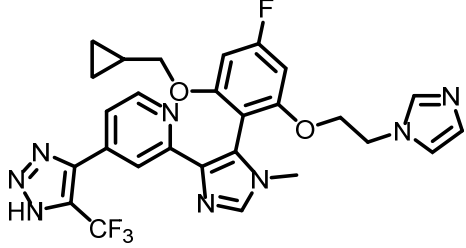
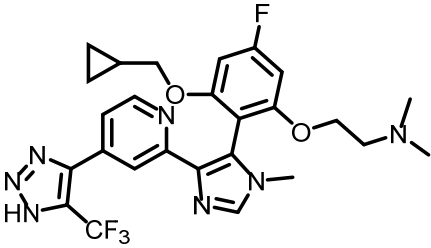
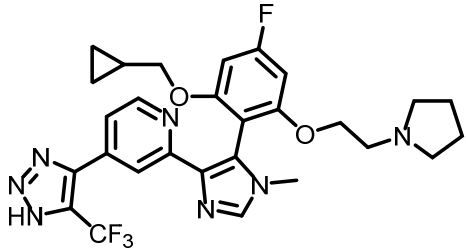
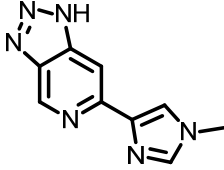
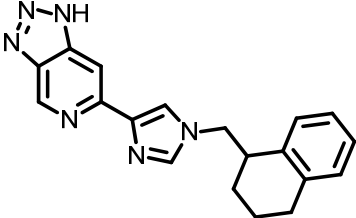
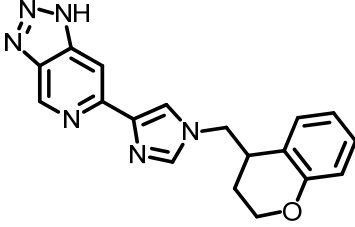
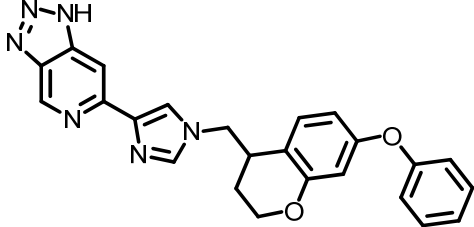








Preparación de los compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos

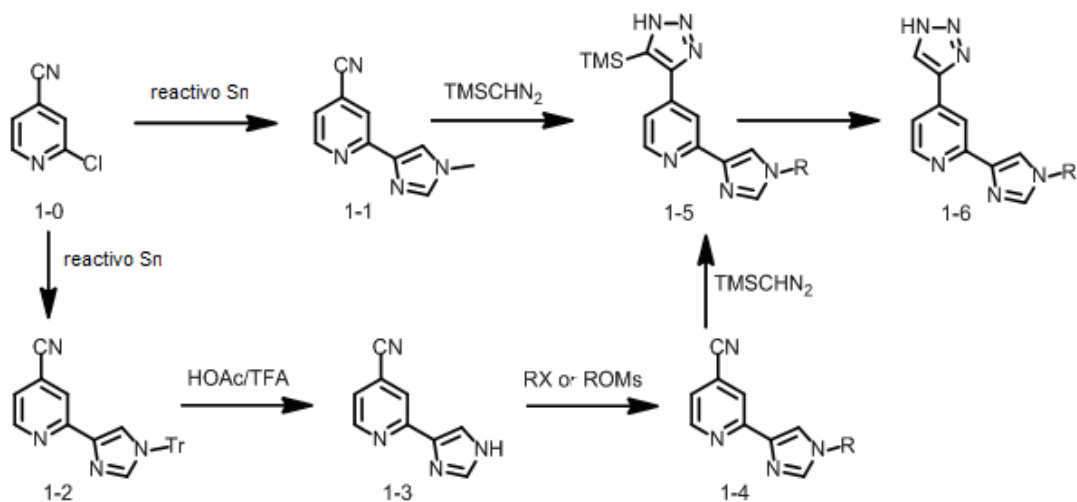
- Los compuestos utilizados en las reacciones descritas aquí se elaboran de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por aquellos expertos en esta técnica, a partir de productos químicos comercialmente disponibles y/o de los compuestos descritos en la bibliografía química. Los “productos químicos disponibles comercialmente” se obtienen de fuentes comerciales estándar, que incluyen Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, que incluye Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals

(Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

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

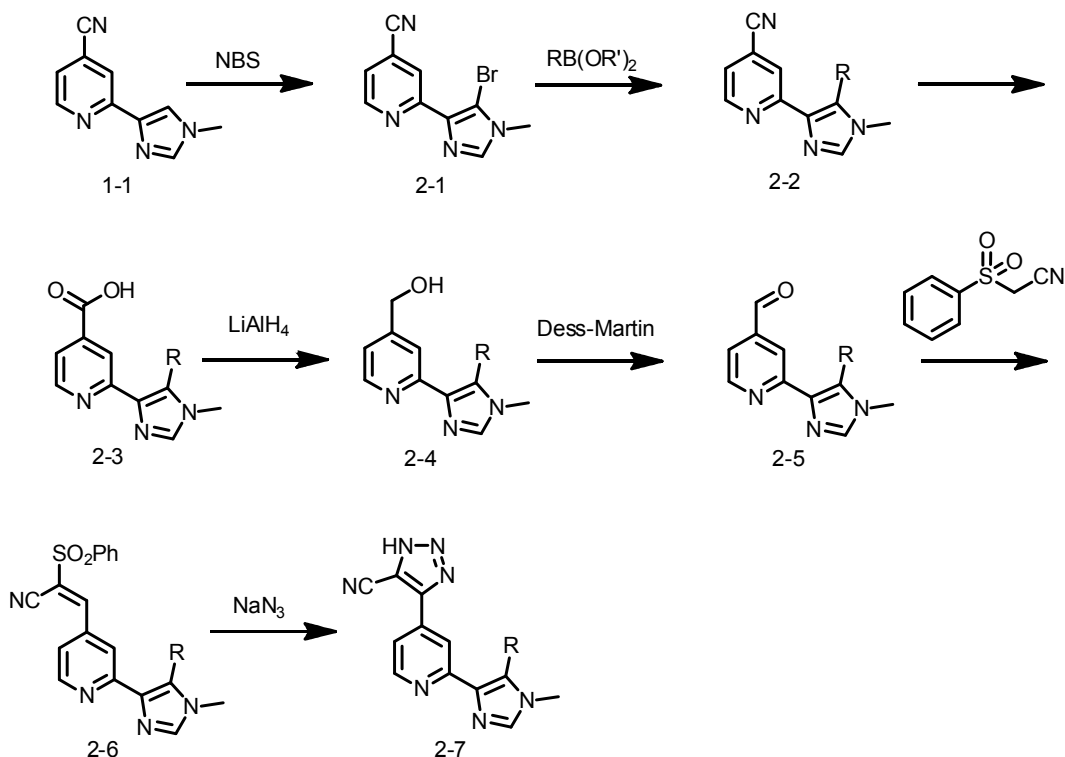
Los reactivos y análogos específicos también se pueden identificar a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (puede contactar la American Chemical Society, Washington, DC para más detalles). Los productos químicos que son conocidos, pero no están disponibles comercialmente en los catálogos opcionalmente son preparados por las casas de síntesis química personalizada, donde muchas de las casas de suministros de químicos convencionales (por ejemplo, aquellas enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizada. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos descritos aquí es P. H. Stahl y C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Los compuestos derivados de 4-triazolilpiridina sustituidos se preparan por la ruta sintética general descrita adelante en el Esquema 1-4.



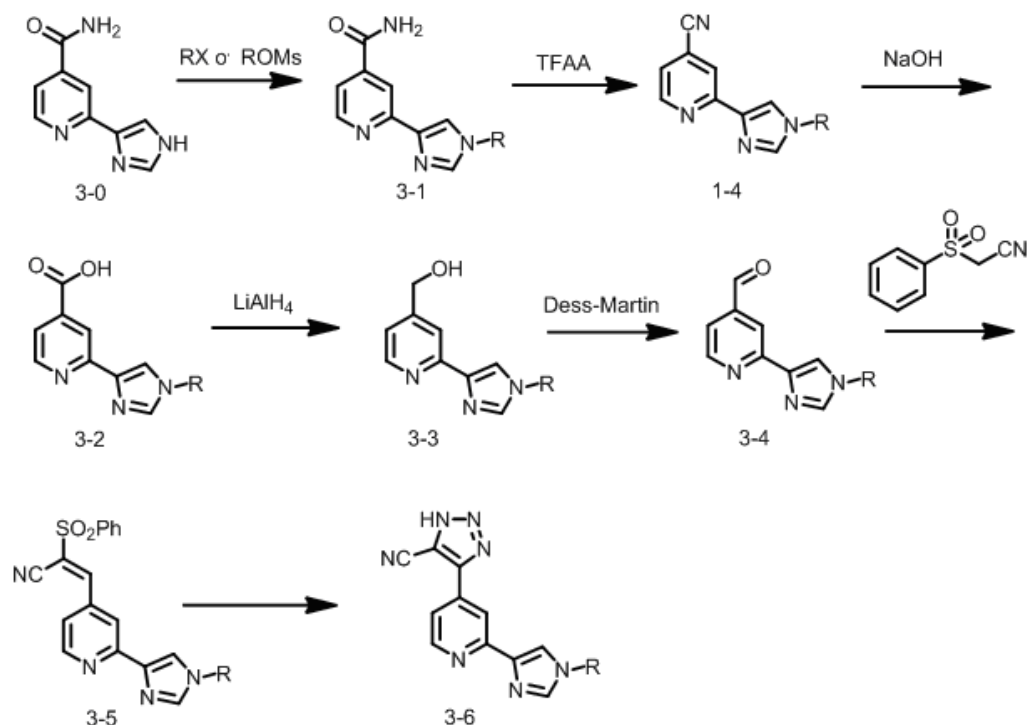
Con referencia al Esquema 1, el 2-cloro-4-piridinanitrito (1-0) experimenta acoplamiento Stille con reactivo de estaño, N-metil-4-(tributilstannil)imidazol o tributilestaño imidazol protegido con tritilo, en presencia de un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), bajo condición de calentamiento, es decir 130°C, para dar los productos de acoplamiento 1-1 y 1-2. La desprotección del grupo protector tritilo se realiza utilizando ácidos, tales como ácido acético y TFA, a temperatura ambiente para dar el compuesto 1-3, que luego se alquilan con derivado de alquilo halogenado o derivado mesilatado para dar 1-4. La reacción de los intermedios de nitrilo 1-1 y 1-4 con TMS diazometano, en presencia de n-butillitio, en un solvente orgánico anhidro, tal como THF, proporciona el intermedio de 4-triazolopiridina protegida con TMS 1-5, que experimenta desprotección utilizando una base, tal como NaOH, en un solvente orgánico, tal como MeOH, bajo condición de calentamiento (es decir 50°C) para dar el producto final, compuesto 1-6.

Esquema 2



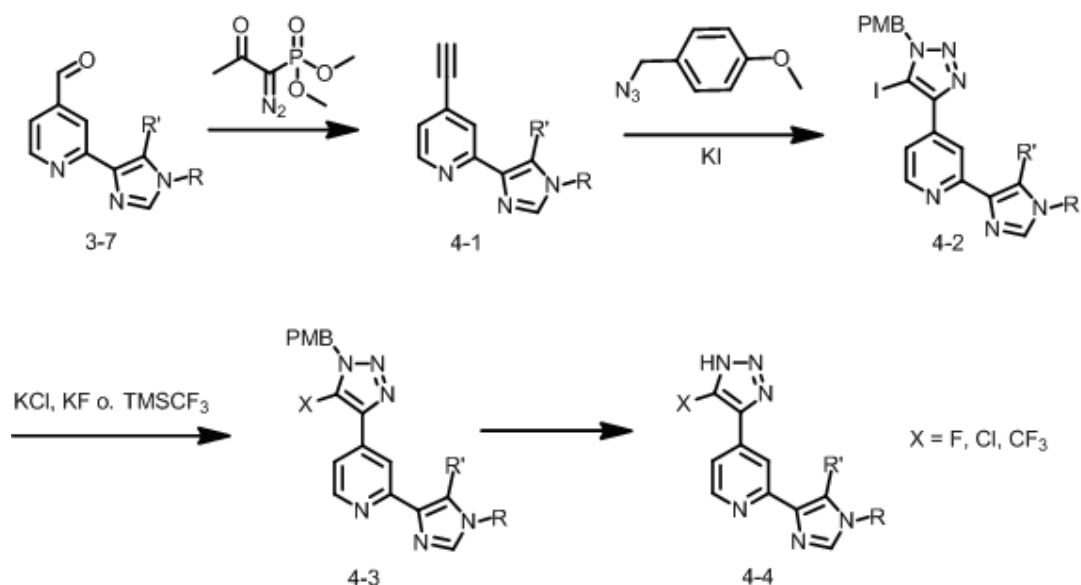
Se describe la síntesis de derivados de 2-imidazol 4-triazolopiridina sustituida en el Esquema 2. Se bromina 2-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo al utilizar cantidad estequiométrica de NBS en un solvente orgánico, tal como cloruro de metileno, para dar el intermedio brominado 2-1. El compuesto 2-1 luego experimenta acoplamiento Suzuki con un ácido borónico aromático o éster para dar 2-2. El grupo nitrilo luego se hidroliza al ácido (2-3) al someter a reflujo en una mezcla de solvente de NaOH concentrado (es decir 5N o 6N) y EtOH. El ácido luego se reduce al alcohol (2-4) al utilizar LiAlH₄ en un solvente orgánico, tal como THF. El alcohol primario luego se trata con el oxidante Dess-Martin para proporcionar el aldehído 2-5, que reacciona posteriormente con 2-(bencenosulfonil)acetonitrilo en presencia de una base, tal como NaHCO₃, en un solvente alcohólico, tal como EtOH, para dar el intermedio 2-6, que luego reacciona con NaN₃ en DMF bajo condición de calentamiento, es decir 100°C, para producir el compuesto 4-triazolopiridina 2-7.

Esquema 3



- Con referencia al Esquema 3, similar al Esquema 1, el intermedio 1-4 también se puede sintetizar de 4-amida-2-imidazol piridina (3-0). La alquilación utilizando cualquier RX halogenado o mesilato ROMs da 3 a 1, que se puede convertir a intermedio de nitrilo 1-4 utilizando anhídrido trifluoroacético, en presencia del exceso de piridina (es decir 3 equiv.) en un solvente orgánico, tal como cloruro de metileno. Los compuestos 3-6 finales luego se pueden obtener utilizando procedimientos similares como se describe en el Esquema 2.

Esquema 4



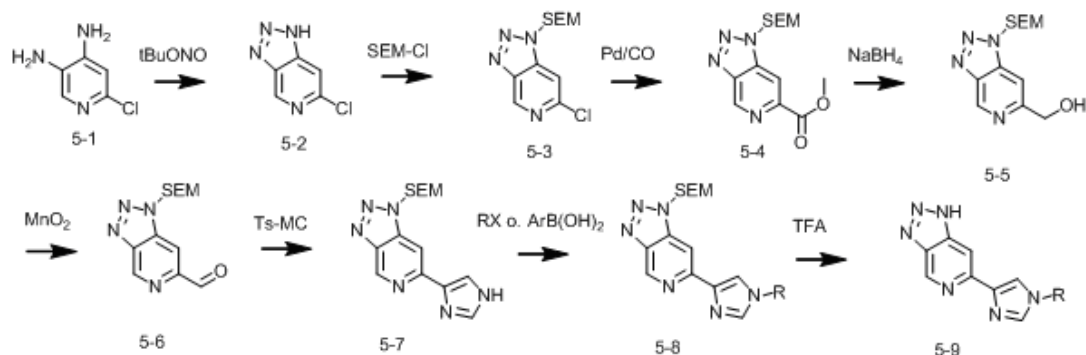
La síntesis de análogos de triazol sustituidos 4-4 se muestra en el Esquema 4. A partir

del aldehído 3-7, se agrega éster de dimetilo de ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico a una mezcla del aldehído y una base, tal como carbonato de potasio, en un solvente alcohólico, es decir MeOH, para dar el intermedio alquino (4-1). Luego se agrega a una mezcla de azida protegida con PMB y KI en THF, en presencia de un complejo de cobre y una base, tal como trietilamina, para dar el intermedio de yodo-triazol 4-2. La conversión del yodo a diversas sustituciones se puede lograr al tratar 4-2 con KF, KCl o TMSF₃ en una mezcla de solvente, tal como CH₃CN y H₂O, y se calienta a temperatura elevada, es decir 160°C, en un horno microondas, seguido por la desprotección del grupo PMB utilizando TFA bajo condición de calentamiento, es decir 60°C, para dar los compuestos finales 4-4.

En cada uno de los procedimientos de reacción anteriores o esquemas, se pueden seleccionar diversos sustituyentes de entre los diversos sustituyentes enseñados de otra forma aquí.

Los compuestos derivados de azabenzotriazol sustituidos se preparan por la ruta sintética general descrita adelante en el Esquema 5.

Esquema 5



Con referencia al Esquema 5, el tratamiento de diaminopiridina 5-1 con el reactivo de diazotización proporciona azabenzotriazol 5-2, que posteriormente se protege con un grupo de protección SEM. La carbonilación de 5-3 en la presencia de metanol y catalizador de Paladio proporciona 5-4 que se reduce a alcohol 5-5 y se vuelve a oxidar al aldehído 5-6 correspondiente. El tratamiento con el reactivo Ts-MIC seguido por tratamiento final con amoníaco que proporciona imidazol 5-7. La alquilación con haluro de alquilo bajo condiciones básicas o acoplamiento con un ácido borónico bajo condiciones de reacción Chan-Lam proporciona 5-8. La eliminación del grupo protector SEM bajo condiciones fuertemente ácidas proporciona 5-9.

Composiciones farmacéuticas

En ciertas realizaciones, el compuesto derivado imidazol-piridina sustituida como se describe aquí se administra como un producto químico puro. En otras realizaciones, el compuesto derivado imidazol-piridina sustituida descrito aquí se combina con un portador farmacéuticamente adecuado (también denominado aquí como un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado sobre la base de una ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) cuya divulgación se incorpora aquí como

referencia en su totalidad.

De acuerdo con lo anterior, se proporciona aquí una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto derivado imidazol-piridina sustituida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o N-óxido del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El portador(es) (o excipiente (s)) es aceptable o adecuado si el portador es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto derivado imidazol-piridina sustituida como se describe por la Fórmula (I), (II), (III), o (IV) es sustancialmente puro, porque contiene menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.1%, de otras moléculas orgánicas pequeñas, tales como intermedios contaminantes o subproductos que se crean, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método de síntesis.

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

Las dosis de la composición que comprende por lo menos un compuesto derivado de imidazol-piridina sustituida como se describe aquí puede diferir, dependiendo de la afección del paciente (por ejemplo humano), es decir, etapa de enfermedad, estado de salud general, edad y otros factores que un experto en la técnica médica utilizará para determinar la dosis.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de una manera apropiada a la enfermedad que se va a tratar (o prevenir) según se determina por un experto en las técnicas médicas. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas serán determinadas por dichos factores como la afección del paciente, tipo y gravedad de la enfermedad del paciente, forma particular del ingrediente activo, y método de administración. En general, un régimen de dosis y tratamiento apropiado proporciona la composición (s) en una cantidad suficiente para proporcionar beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tal como remisiones completas o parciales más frecuentes, o más tiempo sin enfermedad y/o supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas se pueden determinar en general utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, peso o volumen de sangre del paciente.

Las dosis orales normalmente pueden variar desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1000 mg, una a cuatro veces, o más, por día.

Histona desmetilasa

- La cromatina es el complejo de ADN y proteína que constituye los cromosomas. Las histonas son el componente principal de proteína de la cromatina, que actúa como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de cromatina se ven afectados por modificaciones covalentes de las proteínas histonas y por las proteínas de unión no histonas. Se conocen diversas clases de enzimas que pueden modificar las histonas en diversos sitios.
- Las proteínas pueden ser modificadas postraduccionalmente mediante metilación sobre grupos amino de lisinas y grupos guanidino de argininas o carboximetiladas sobre aspartato, glutamato o sobre el terminal C de la proteína. La metilación de proteínas postraduccionales se ha implicado en una variedad de procesos celulares tales como procesamiento de ARN, señalización mediada por receptores y diferenciación celular. Se sabe que la metilación de proteínas postraduccionales se produce en las histonas, dichas reacciones conocidas se catalizan por las histonas metiltransferasas, que transfieren grupos metilo de S-adenosil metionina (SAM) a histonas. Se sabe que la metilación histona participa en un rango diverso de procesos biológicos que incluyen la formación de heterocromatina, inactivación del cromosoma X y regulación transcripcional (Lachner et al., (2003) J. Cell Sci. 116:2117-2124; Margueron et al., (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15:163-176).
- A diferencia de la acetilación, que generalmente se correlaciona con activación transcripcional, si la metilación de las histonas conduce a la activación o represión de transcripción depende del sitio particular de metilación y del grado de metilación (por ejemplo, si un residuo particular de histona lisina es mono-, di-, o tri-metilado). Sin embargo, en general, la metilación sobre H3K9, H3K27 y H4K20 se une al silenciamiento génico, mientras que la metilación sobre H3K4, H3K36 y H3K79 se asocia generalmente con la expresión génica activa. Adicionalmente, la tri- y di-metilación de H3K4 marca generalmente los sitios de inicio transcripcionales de genes transcritos activamente, mientras que la mono-metilación de H3K4 se asocia con secuencias potenciadoras.
- Una "desmetilasa" o "proteína desmetilasa", como se hace referencia aquí, se refiere a una enzima que elimina por lo menos un grupo metilo de una cadena lateral de aminoácido. Algunas desmetilasas actúan sobre histonas, por ejemplo, actúan como una histona H3 o H4 desmetilasa. Por ejemplo, una desmetilasa H3 puede desmetilar uno o más de H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 y/o H3K79. Alternativamente, una H4 desmetilasa puede desmetilar histona H4K20. Se conocen desmetilasas que pueden desmetilar un sustrato mono-, di- y/o tri-metilado. Adicionalmente, las histona desmetilasas pueden actuar sobre un sustrato de histona de núcleo metilado, un sustrato de mononucleosoma, un sustrato de dinucleosoma y/o un sustrato de oligonucleosoma, sustrato de péptido y/o cromatina (por ejemplo, en un ensayo basado en células).
- La primera lisina desmetilasa descubierta fue la desmetilasa 1 específica a lisina (LSD1/KDM1), que desmetila ambos H3K4 H3K9 mono- y di-metilada, utilizando flavina como cofactor. Se predijo una segunda clase de dominio Jumonji C (JmjC) que contenía histona demtilasas, y se confirmó cuando se encontró una desmetilasa H3K36 utilizando un ensayo de liberación de formaldehído, que se denominó dominio JmjC que contenía histona desmetilasa 1 (JHDM1/KDM2A).
- Se identificaron posteriormente más proteínas que contienen dominio JmjC y se pueden agrupar filogenéticamente en siete subfamilias: solo dominio JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY y JmjC.

FBXL10 y FBXL11

La proteína F-box y de repetición rica en leucina 10 (FBXL10) y F-box y la proteína F-box y de repetición rica en leucina 11 (FBXL11) son proteínas multifuncionales de la familia F-box que desmetilan la histona H3 a través de un mecanismo basado en hidroxilación. La

5 FBXL10, también conocida como desmetilasa 2B específica a lisina (K) (KDM2B) o histona desmetilasa 1B que contiene dominio C Jumonji (JHDM1B), desmetila preferiblemente K4 trimetilado y K36 dimetilado de la histona H3, pero contiene poca o ninguna actividad para H3K36 mono- y trimetilado. FBXL10 contiene tres dominios, un

10 dominio JMJC catalítico, un dominio F-box y un dominio de unión alADN CXXC. El dominio JMJC de terminal N coordina el hierro y el α -cetoglutarato para catalizar la desmetilación a través del mecanismo basado en hidroxilación. El dominio de unión al ADN de CXXC permite que FBXL10 se una preferiblemente a la región transcrita del ARN ribosómico, conduciendo a la represión de la transcripción del gen de ARN ribosómico y conduciendo finalmente a la inhibición del crecimiento y proliferación celular. Se ha

15 descubierto que la FBXL10 se sobreexpresa en leucemia mieloide aguda, carcinoma de vejiga y adenocarcinoma ductal pancreático. Recientemente, se ha demostrado que FBXL10 regula la expresión de genes objetivo Polycomb, esas proteínas son reguladores epigenéticos esenciales para diferenciación de células madre. Esta regulación implica la participación de FBXL10 en la tumorigénesis mediante la regulación de estos genes

20 Polycomb objetivo.

La FBXL11, también conocida como KDM2A o JHDM1A, desmetila K36 mono- y dimetilada de histona H3. El dominio de unión a ADN de CXXC reconoce el ADN no metilado y se dirige a regiones aisladas de CpG donde elimina específicamente la metilación de H3K36. Adicionalmente, se requiere que la FBXL11 mantenga un estado

25 heterocromático, mantenga integridad centromérica y estabilidad genómica durante mitosis. Adicionalmente, la FBXL11 es un regulador negativo clave de NF-KB. La sobreexpresión de FBXL11 se ha observado en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) donde el FBXL11 supregula fósforo-ERK1/2 al represar la expresión DUSP3 en estirpes celulares de NSCLC. La regulación negativa de la expresión de genes

30 gluconeogénica por FBXL11 resulta en la supresión de dos enzimas gluconeogénicas limitantes de velocidad, esenciales para mantener la homeostasis de la glucosa en sangre.

En una realización adicional se presenta un método para inhibir una enzima histona-desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima histona desmetilasa con un

35 compuesto de la Fórmula (I) o (II).

En una realización adicional se presenta el método para inhibir una enzima histona-desmetilasa, en el que la enzima histona-desmetilasa comprende un dominio JmjC. En una realización adicional se presenta el método para inhibir una enzima histona-desmetilasa, en el que la enzima histona-desmetilasa se selecciona de FBXL10 o

40 FBXL11.

Métodos de tratamiento

Se divulgan aquí métodos para modular la desmetilación en una célula o en un sujeto, ya sea en general o con respecto a uno o más genes objetivo específicos. La desmetilación se puede modular para controlar una variedad de funciones celulares, que incluyen, sin

45 limitación: diferenciación; proliferación; apoptosis; tumorigénesis, leucemogénesis u otros eventos de transformación oncogénica; pérdida de cabello; o diferenciación sexual. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad regulada por metilación y/o desmetilación de histona en un sujeto en

necesidad del mismo al modular la actividad de FBXL10 o FBXL11.

En una realización adicional se presenta un método para tratar cáncer en un sujeto que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En una realización adicional se presenta el método para tratar cáncer en un sujeto en el que el cáncer se selecciona de cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer gástrico, leucemia, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma.

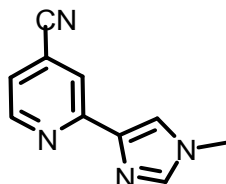
Otras realizaciones y usos serán evidentes para un experto en la técnica a la luz de las presentes divulgaciones. Los siguientes ejemplos se proporcionan solo como ilustrativos de diversas realizaciones y no se deben interpretar que limitan la invención en cualquier forma.

EJEMPLOS

I. Síntesis química

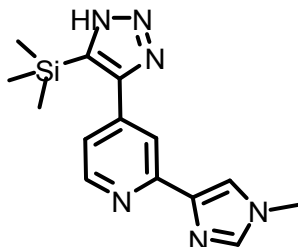
A menos que se indique lo contrario, se utilizaron reactivos y solventes tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Se utilizaron solventes anhidros y cristalería secada al horno para las transformaciones sintéticas sensibles a humedad y/u oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los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

Preparación 1A: 2-(1-metilimidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo



Una mezcla de 2-cloro-4-piridinanitrilo (1.85 g, 13.4 mmol), N-metil-4-(tributilstannil)imidazol (5 g, 13.4 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.42 g, 1.34 mmol) en DMF (50 mL) se agitó durante 3 hr a 130°C bajo N_2 . La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$) para producir el compuesto del título (2.0 g, 80%). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4$, 185; Encontrado, 185.

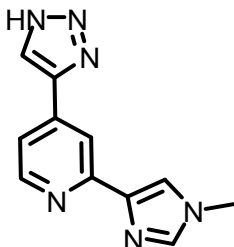
Preparación 1B: trimetil-[4-[2-(1-metilimidazol-4-il)piridin-4-il]-1H-triazol-5-il]silano



A una solución de TMSCHN_2 (0.76 mL, 1.52 mmol) en THF se agregó n-BuLi (0.60 mL,

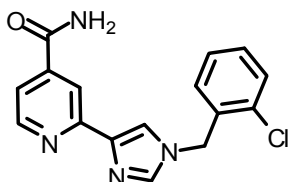
1.52 mmol) a 0°C, se agitó durante 20 min, luego se agregó una solución de 2-(1-metilimidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (200 mg, 1.09 mmol) en THF, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se agregó NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc, se secó, concentró para dar el compuesto del título (296 mg, 90%). [M+H]⁺ Calculado para C₁₄H₁₈N₆Si, 299; Encontrado, 299.

Ejemplo 1: 2-(1-metilimidazol-4-il)-4-(1H-triazol-4-il)piridina



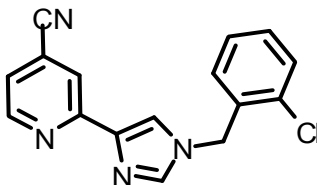
Una mezcla de trimetil-[4-[2-(1-metilimidazol-4-il)piridin-4-il]-1H-triazol-5-il]silano (296 mg, 0.99 mmol) y NaOH (2.2 mL, 4.46 mmol, 2M) en MeOH se agitó durante la noche a 50°C. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se agregó H₂O, se extrajo con acetato de etilo, se secó, se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (38 mg, 18%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 3.99 (3H, s), 7.96 (1H, dd, J = 5.4 Hz, J = 1.2 Hz), 8.21 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.46 (1H, s), 8.47-8.64 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.4 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₁H₁₀N₆, 227; Encontrado, 227.

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



Una mezcla de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida (1 g, 5.32 mmol), 1-bromometil-2-cloro-benceno (2.17 g, 10.64 mmol) y K₂CO₃ (1.47 g, 10.64 mmol) en DMF (50 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH=20/1) para producir el compuesto del título (1.2 g, 66%). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₃ClN₄O, 313; Encontrado, 313.

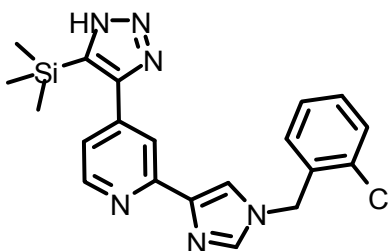
Preparación 2B: 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



A una solución de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida (1.2 g, 3.54 mmol) y piridina (0.91 g, 10.64 mmol) en CH₂Cl₂ se agregó anhídrido de ácido trifluoroacético (1.62 g, 7.08 mmol) a 0°C, la cual luego se agitó durante 2 hr a 0°C. La LC/MS mostró que se terminó la reacción. Se agregó H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂, la

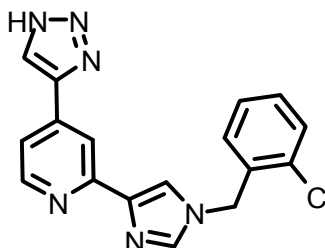
capa orgánica se lavó mediante NaHCO_3 acuoso y solución salina, se secó, concentró y se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (PE/EA=1/3) para dar el compuesto del título (844 mg, 74%). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$, 295; Encontrado, 295.

- 5 Preparación 2C: [4-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-il]-trimetilsilano



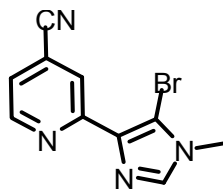
- 10 El compuesto del título se preparó en 98% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de Preparación 1B. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{Si}$, 409; Encontrado, 409.

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



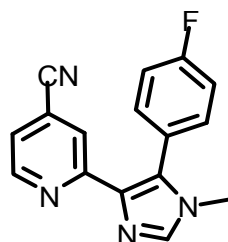
- 15 El compuesto del título se preparó en 44% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de la última etapa del Ejemplo 1. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 5.58 (2H, s), 7.44-7.54 (4H, m), 8.03 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.55-8.65 (4H, m). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_6$, 337; Encontrado, 337.

Preparación 3A: 2-(5-bromo-1-metilimidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo



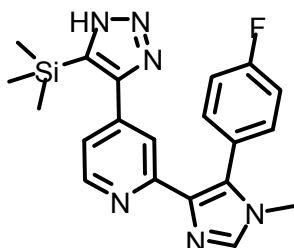
- 20 A una solución de 2-(1-metilimidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (600 mg, 3.26 mmol, Preparación 1A) en CH_2Cl_2 (30 mL), se agregó NBS (610 mg, 3.42 mmol) y se agitó durante 3 hr a temperatura ambiente. Se lavó en H_2O , se secó y se concentró para producir el compuesto del título (810 mg, 95%). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_4$, 263; Encontrado, 263.

Preparación 3B: 2-[5-(4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



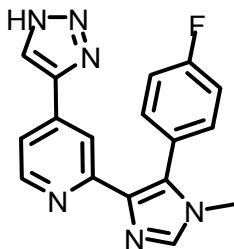
- 5 Una mezcla de 2-(5-bromo-1-metilimidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (1 eq), ácido 4-fluorofenilborónico (1.2 eq), Pd(dppf)Cl₂ (0.1 eq) y Na₂CO₃ 2M (2 eq) en dioxano se sometió a reflujo durante la noche bajo N₂, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (DCM/MeOH =20/1) para dar el compuesto del título (140 mg, 50%). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₁FN₄, 279; Encontrado, 279.

Preparación 3C: [4-[2-[5-(4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-il]-trimetilsilano



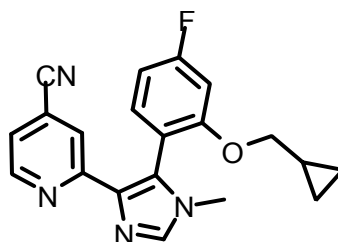
- 10 El compuesto del título se preparó en 87% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de Preparación 1B. [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₂₁FN₆Si, 393; Encontrado, 393.

Ejemplo 3: 2-[5-(4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



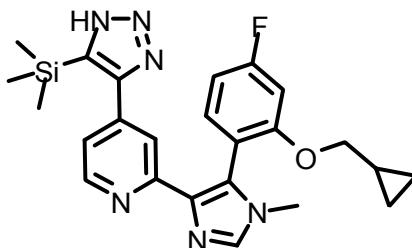
- 15 El compuesto del título se preparó en 12% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de la última etapa del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO + CD₃OD): δ 3.61 (3H, s), 7.44-7.85 (6H, m), 8.30 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.84-8.85 (1H, m). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₃FN₆, 321; Encontrado, 321.

- 20 Preparación 4A: 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



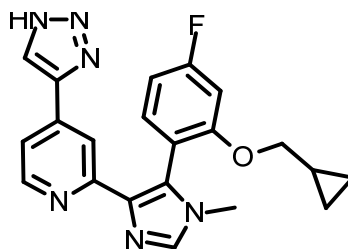
El compuesto del título se preparó en 25% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de Preparación 3B. [M+H] Calculado para $C_{20}H_{17}FN_4O$, 349; Encontrado, 349.

- 5 Preparación 4B: [4-[2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-il]-trimetilsilano



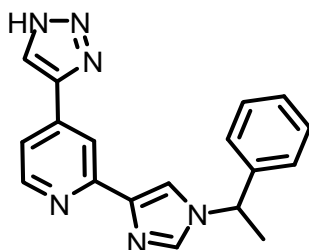
- 10 El compuesto del título se preparó en 25% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de Preparación 1B. [M+H] Calculado para $C_{24}H_{27}FN_6OSi$, 463; Encontrado, 463.

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



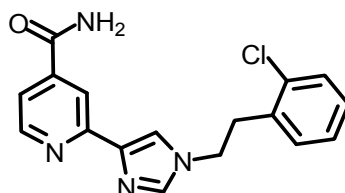
- 15 El compuesto del título se preparó en 13% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de la última etapa del Ejemplo 1. 1H RMN (300 MHz, DMSO + CD_3OD): δ 0.10-0.36 (4H, m), 0.91-0.98 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.72-3.82 (2H, m), 6.80-6.81 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.28 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, s), 8.25-8.33 (3H, m). [M+H] Calculado para $C_{21}H_{19}FN_6O$, 391; Encontrado, 391.

Ejemplo 5: 2-[1-(1-feniletil)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



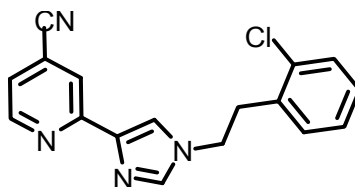
- El compuesto del título se preparó en 6% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1.94 (3H, d, J = 14.1 Hz), 5.58-5.65 (1H, m), 7.32-7.44 (5H, m), 7.75 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.39 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 5.1 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₆N₆, 317; Encontrado, 317.

Preparación 6A: 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida



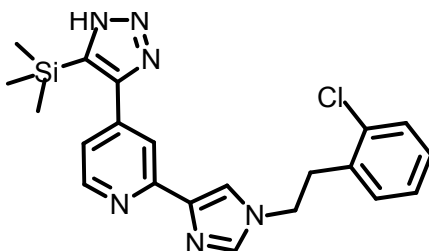
- Una mezcla de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida (500 mg, 2.66 mmol), 1-(2-bromo-etil)-2-cloro-benceno (2.32 g, 10.64 mmol) y K₂CO₃ (1.47 g, 10.64 mmol) en DMF (20 mL) se agitó durante la noche a 100°C. La LC/MS mostró que se terminó la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de columna instantánea para dar el compuesto del título (300 mg, 34%) como un sólido amarillo. [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₅ClN₄O, 327; Encontrado, 327.

- 15 Preparación 6B: 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



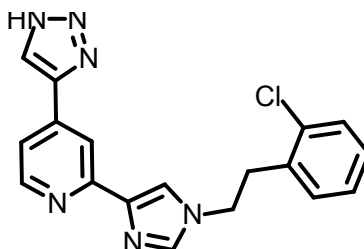
El compuesto del título se preparó en 77% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de Preparación 2B. [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₃ClN₄, 309; Encontrado, 309.

- 20 Preparación 6C: [4-[2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-il]-trimetilsilano



El compuesto del título se preparó en 100% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de Preparación 1B. [M+H] Calculado para C₂₁H₂₃ClN₆Si, 423; Encontrado, 423.

Ejemplo 6: 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina

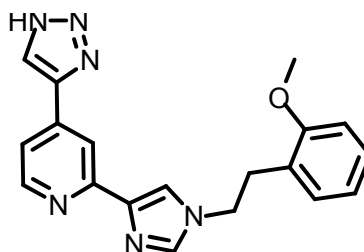


5

El compuesto del título se preparó en 42% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de la última etapa del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 3.23 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.31 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.25-7.28 (3H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 7.63-7.64 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.62 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₅ClN₆, 351; Encontrado, 351.

10

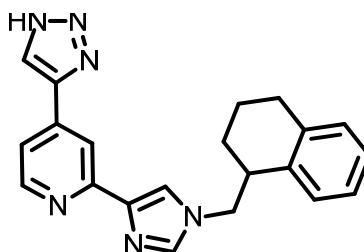
Ejemplo 7: 2-[1-[2-(2-metoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



El compuesto del título se preparó en 12% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 3.14 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.82 (3H, s), 4.32 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.81-7.22 (4H, m), 7.52 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 5.4 Hz). [M+H] Calculado para C₁₉H₁₈N₆O, 347; Encontrado, 347.

15

Ejemplo 8: 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina

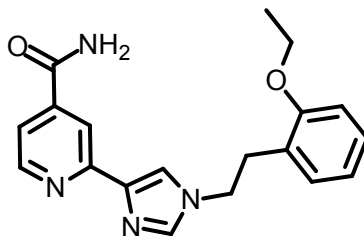


El compuesto del título se preparó en 12% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 1.45-1.85 (4H, m), 2.69-2.74 (2H, m), 3.28-3.34 (1H, m), 4.11-4.35 (2H, m), 7.09-7.16 (3H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.84 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₁H₂₀N₆, 357; Encontrado, 357.

20

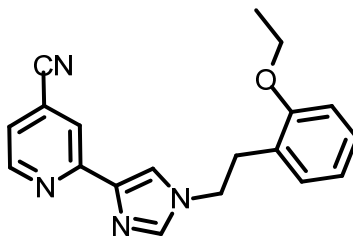
25

Preparación 9A: 2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida



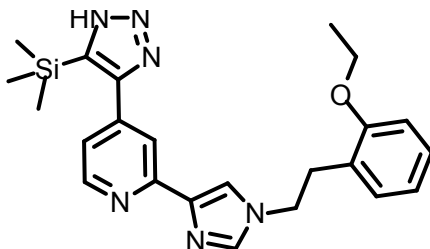
5 Una mezcla de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida (1 eq), ROMs (1.2 eq) y K_2CO_3 (2 eq) en DMF (50 mL) se agitó durante la noche a 80°C. La LC/MS mostró que se terminó la reacción. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (DCM/MeOH=20/1) para producir el compuesto del título. [M+H] Calculado para $C_{19}H_{20}N_4O_2$, 337; Encontrado, 337.

Preparación 9B: 2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo



10 El compuesto del título se preparó en 60% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de Preparación 2B. [M+H] Calculado para $C_{19}H_{18}N_4O$, 319; Encontrado, 319.

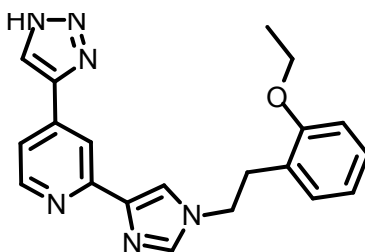
Preparación 9C: [4-[2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-il]-trimetilsilano



15

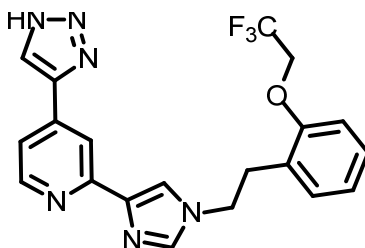
El compuesto del título se preparó en 100% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de Preparación 1B. [M+H] Calculado para $C_{23}H_{28}N_6OSi$, 433; Encontrado, 433.

Ejemplo 9: 2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



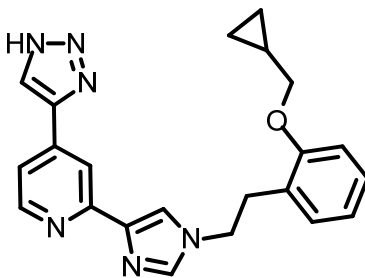
El compuesto del título se preparó en 54% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de la última etapa del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.02 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.79-7.22 (4H, m), 7.59 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.72 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.62 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₂₀N₆O, 361; Encontrado, 361.

Ejemplo 10: 4-(1H-triazol-4-il)-2-[1-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina



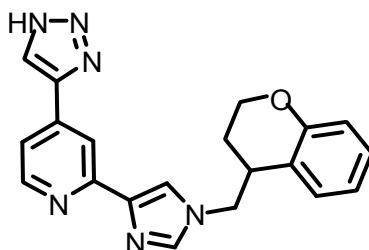
El compuesto del título se preparó en 11% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 3.10 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.25 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.81 (2H, q, J = 9.0 Hz), 6.93-7.26 (4H, m), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.71 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.64 (1H, m). [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₇F₃N₆O, 415; Encontrado, 415.

Ejemplo 11: 2-[1-[2-[2-(ciclopropilmetoxi)fenil]etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



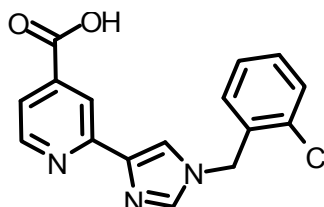
El compuesto del título se preparó en 3% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 0.36-0.37 (2H, m), 0.57-0.60 (2H, m), 1.30-1.35 (1H, m), 3.07 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.85 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.47 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.81-7.18 (4H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.52-8.53 (2H, m). [M+H]⁺ Calculado para C₂₂H₂₂N₆O, 387; Encontrado, 387.

Ejemplo 12: 2-[1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



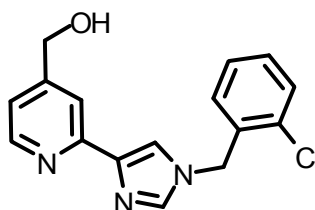
El compuesto del título se preparó en 4% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 1.64-1.83 (2H, m), 3.30-3.33 (1H, m), 4.13-4.46 (4H, m), 6.77-6.90 (2H, m), 7.11-7.26 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.80 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.64 (1H, m). [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₈N₆O, 359; Encontrado, 359.

Preparación 13A: ácido 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico



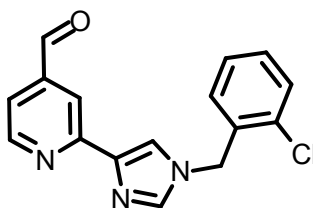
Una mezcla de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo (430 mg, 1.46 mmol, Preparación 2B) y NaOH (1.5 mL, 7.31 mmol, 5M) en EtOH se sometió a reflujo durante la noche. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH=3-4 mediante HCl 1 N, el sólido se recolectó, se secó para dar el compuesto del título (424 mg, 92%). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₂ClN₃O₂, 314; Encontrado, 314.

Preparación 13B: [2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]metanol



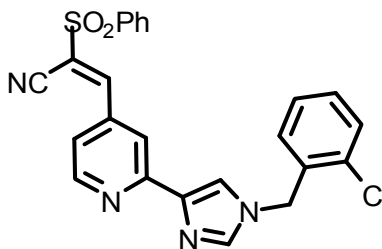
A una solución de ácido 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxílico (424 mg, 1.34 mmol) en THF se agregó a solución de LiAlH₄ en THF (1.8 mL, 4.43 mmol, 2.4 M) a 0°C, luego se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción. Posteriormente se agregó 0.1 mL de H₂O, 0.1 mL de NaOH, y 0.3 mL de H₂O, se filtró, se concentró para dar el compuesto del título (405 mg, 100%). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₄ClN₃O, 300; Encontrado, 300.

Preparación 13C: 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbaldehído



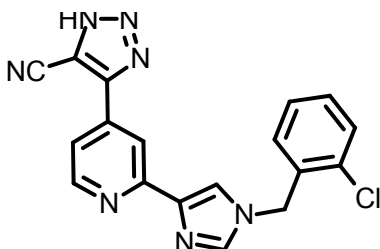
A una solución de oxidante de Dess-Martin (640 mg, 1.5 mmol) en THF (20 mL) se agregó una solución de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]metanol (300 mg, 1.0 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción. Se agregó NaOH (42 mL, 42 mmol) para detener la reacción. Luego se extrajo mediante EtOAc, se secó y se concentró para dar el compuesto del título (300 mg, 61%). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₂ClN₃O, 298; Encontrado, 298.

Preparación 13D: 2-(bencenosulfonil)-3-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]prop-2-enenitrilo



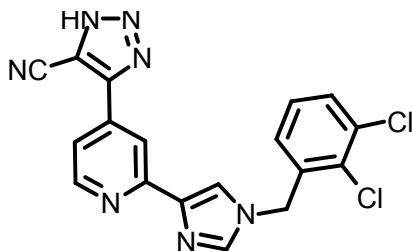
Una mezcla de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbaldehído (100 mg, 0.33 mmol), 2-(bencenosulfonil)acetonitrilo (60 mg, 0.33 mmol) y NaHCO₃ (1.64 mL, 0.41 mmol, 0.25 M) en EtOH se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=20/1) para dar el compuesto del título (40 mg, 26%). [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₁₇ClN₄O₂S, 461; Encontrado, 461.

Ejemplo 13: 4-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo



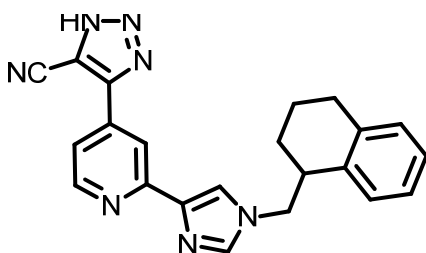
Una mezcla de 2-(bencenosulfonil)-3-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]prop-2-enenitrilo (40 mg, 0.086 mmol, Preparación 13D) y NaN₃ (6 mg, 0.086 mmol) en DMF se agitó durante 2 hr a 100°C. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se acidificó a pH=3-4 mediante HCl 1 N, y se agitó durante 30 min, luego se ajustó a pH=7-8 mediante NaOH 1 N, se concentró y se purificó mediante prep-HPLC para dar el compuesto del título (12 mg, 39%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5.64 (2H, s), 7.46-7.53 (4H, m), 7.92 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.20 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.01 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₂ClN₇, 362; Encontrado, 362.

Ejemplo 14: 4-[2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó en 3% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 a partir de 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 5.43 (2H, s), 7.12-7.15 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.60-7.93 (4H, m), 8.41-8.49 (2H, m). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₁Cl₂N₇, 396; Encontrado, 396.

Ejemplo 15: 4-[2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo

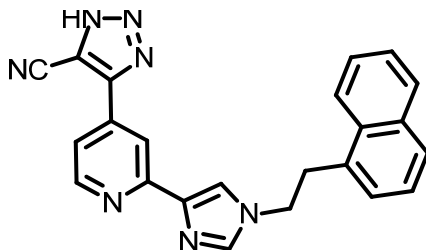


10

El compuesto del título se preparó en 2% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 a partir de 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]imidazol-4-il]piridin-4-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.77-1.95 (4H, m), 2.84-2.86 (2H, m), 3.10-3.11 (1H, m), 4.49-4.60 (2H, m), 7.13-7.20 (4H, m), 8.06 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.41 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.01 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₂₂H₁₉N₇, 382; Encontrado, 382.

15

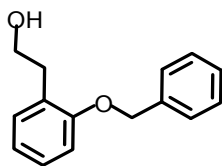
Ejemplo 16: 4-[2-[1-(2-naftalen-1-ilet)il]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó en 2% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 a partir de 2-[1-(2-naftalen-1-ilet)il]imidazol-4-il]piridin-4-carbonitrilo. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 3.75-3.77 (2H, m), 4.70-4.72 (2H, m), 7.31-7.57 (4H, m), 7.82-8.14 (4H, m), 8.27 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.85 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₂₃H₁₇N₇, 392; Encontrado, 392.

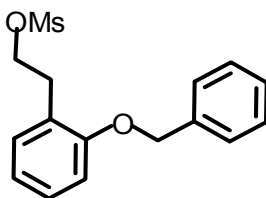
20

Preparación 17a: 2-(2-fenilmetoxifenil)etanol



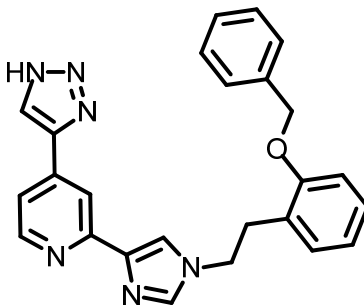
Una mezcla de 2-(2-hidroxietil)fenol (1g, 7.2 mmol), bromometilbenceno (1.35 g, 7.92 mmol) y K_2CO_3 (2 g, 14.5 mmol) se agitó durante la noche a 90°C. Se agregó H_2O , se extrajo con acetato de etilo, se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (PE/EA=1/1) para producir el compuesto del título (1.48 g, 90%). [M+H]
 5 Calculado para $C_{15}H_{16}O_2$, 229; Encontrado, 229.

Preparación 17b: metanosulfonato de 2-(2-fenilmetoxifenil)etilo



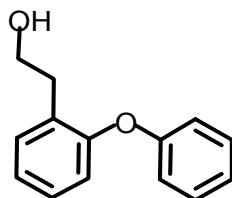
A una solución de 2-(2-fenilmetoxifenil)etanol (1.48 g, 6.48 mmol) y trietilamina (1.31 g, 13 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se agregó MsCl (1.11g, 9.7 mmol) a 0°C, luego se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente, se lavó en H_2O , se secó, concentró para dar el compuesto del título (1.6 g, 81%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa. [M+H]
 10 Calculado para $C_{16}H_{18}O_4S$, 307; Encontrado, 307.

Ejemplo 17: 2-[1-[2-(2-fenilmetoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



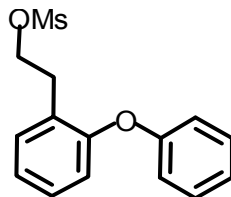
El compuesto del título se preparó en 4% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 a partir de metanosulfonato de 2-(2-fenilmetoxifenil)etilo y 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida. 1H RMN (300 MHz, DMSO): δ 3.11 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.26 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.16 (2H, s), 6.83-7.74 (12H, m), 8.30 (1H, s), 8.54-8.64
 15 (2H, m). [M+H] Calculado para $C_{25}H_{22}N_6O$, 423; Encontrado, 423.

Preparación 18a: 2-(2-fenoxifenil)etanol



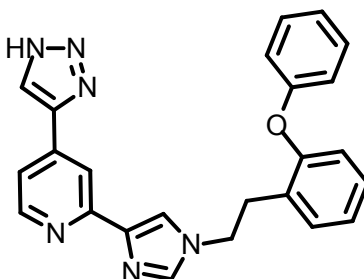
- Una mezcla de 2-(2-hidroxietil)fenol (1g, 7.2 mmol), bromobenceno (1.70 g, 10.8 mmol), 1-piridin-2-il-propan-2-ona (194 mg, 1.44 mmol), CuBr (103 mg, 0.72 mmol) y Cs₂CO₃ (4.73 g, 14.5 mmol) en DMSO (20 mL) se agitó durante la noche a 80°C, se agregó H₂O, se extrajo con EtOAc, se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (PE/EA=1/1) para producir el compuesto del título (850 mg, 54%). [M+H]⁺ Calculado para C₁₄H₁₄O₂, 215; Encontrado, 215.

Preparación 18b: metanosulfonato de 2-(2-fenoxifenil)etilo



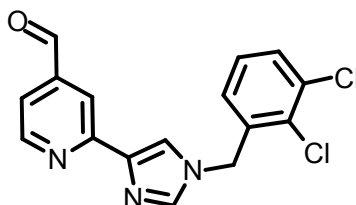
- El compuesto del título se preparó en 100% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de Preparación 17b. [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₆O₄S, 293; Encontrado, 293.

Ejemplo 18: 2-[1-[2-(2-fenoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



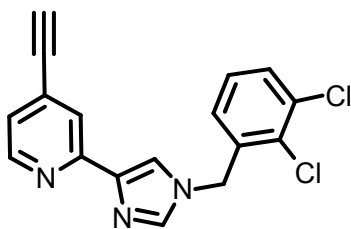
- El compuesto del título se preparó en 8% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 a partir de metanosulfonato de 2-(2-fenoxifenil)etilo y 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxamida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 3.10 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.29 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.83-7.34 (9H, m), 7.59 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.72 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.64 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₂₀N₆O, 409; Encontrado, 409.

- Preparación 19A: 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbaldehído



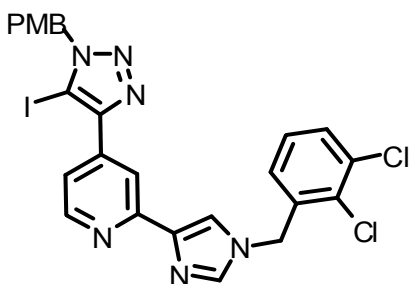
El compuesto del título se preparó en 19% de rendimiento total de acuerdo con los procedimientos de Preparación 13A-13C a partir de 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carboxamida. [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₁Cl₂N₃O, 332; Encontrado, 332.

- Preparación 19B: 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-etinilpiridina



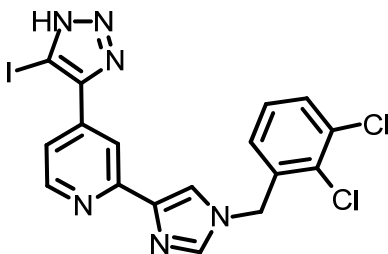
Una mezcla de 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbaldehído (330 mg, 1.0 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2.0 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, luego se agregó éster de dimetilo de ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico (470 mg, 2.4 mmol) y se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH=20/1$) para producir el compuesto del título (260 mg, 79%). $[M+H]$ Calculado para $C_{17}H_{11}Cl_2N_3$, 328; Encontrado, 328.

Preparación 19C: 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-[5-yodo-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]piridina



Una mezcla de 1-(azidometil)-4-metoxibenceno (310 mg, 1.86 mmol), KI (617 mg, 3.72 mmol) y $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (1.376 g, 3.72 mmol) en THF se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego se agregaron de forma secuencial y trietilamina (375 mg, 3.72 mmol) y 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-etinilpiridina (610 mg, 1.86 mmol) se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se diluyó con EtOAc, se lavó en 25% de $NH_3 \cdot H_2O$, se secó y se concentró para dar el compuesto del título (916 mg, 80%). $[M+H]$ Calculado para $C_{25}H_{19}Cl_2IN_6O$, 617; Encontrado, 617.

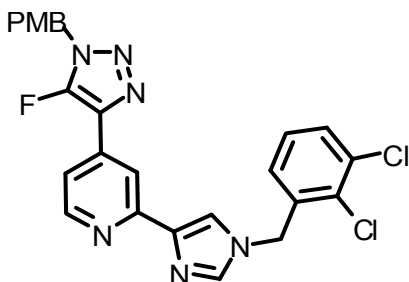
Ejemplo 19: 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(5-yodo-1H-triazol-4-il)piridina



Una solución de 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-[5-yodo-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]piridina (50 mg, 0.08 mmol) en TFA (3 ml) se agitó durante 5 hr a 65°C. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se concentró y se purificó mediante *prep*-HPLC para dar el compuesto del título (10 mg, 25%). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 5.62 (2H, s), 7.40-7.42 (2H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m), 8.23

(1H, s), 8.57 (1H, s), 8.69-8.72 (2H, m). [M+H] Calculado para C₁₇H₁₁Cl₂IN₆, 497; Encontrado, 497.

Preparación 20A: 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-[5-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]piridina

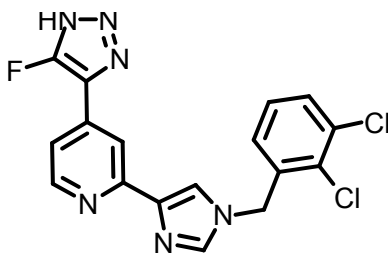


5

Una mezcla de 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-[5-yodo-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]piridina (70 mg, 0.11 mmol, Preparación 19C) y KF (33 mg, 0.55 mmol) en ACN/H₂O (2ml/2ml) se agitó durante 10 min a 160°C en un horno microondas. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se agregó H₂O, se extrajo con EtOAc, se secó para dar el compuesto del título (46 mg, 80%) como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₂₅H₁₉Cl₂FN₆O, 509; Encontrado, 509.

10

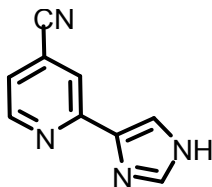
Ejemplo 20: 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)piridina



15

El compuesto del título se preparó en 13% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de la última etapa del Ejemplo 19. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 5.58 (2H, s), 7.36-7.41 (2H, m), 7.60-7.62 (1H, m), 7.81-7.82 (1H, m), 8.18-8.25 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.41 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₇H₁₁Cl₂FN₆, 389; Encontrado, 389.

Preparación 21A: 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo

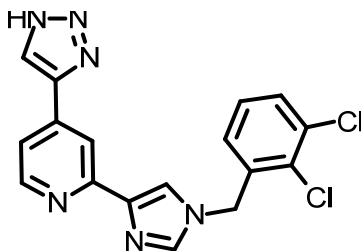


20

Una mezcla de 2-cloro-4-piridinanitrilo (661 mg, 4.77 mmol), 4-(tributilstannil)-1-tritilimidazol (3 g, 5 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (276 mg, 0.24 mmol) en tolueno (20 mL) se calentó en un horno microondas durante 2 hr a 120°C. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el producto protegido de tritilo. Luego se trata con HOAc/TFA (4 mL/5 mL) durante 2 hrs. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea da el compuesto del título (800 mg, 98%). [M+H] Calculado para C₉H₆N₄, 171; Encontrado, 171.

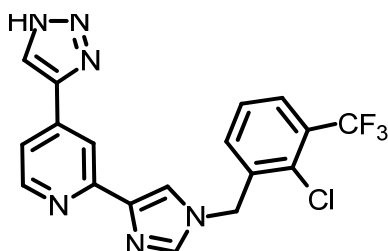
25

Ejemplo 21: 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



El compuesto del título se preparó en 40% de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2.
5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.45 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, br s), 7.65 (1H, d, J = 8 Hz), 7.82 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.96 (1H, br s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₂Cl₂N₆, 371; Encontrado, 371.

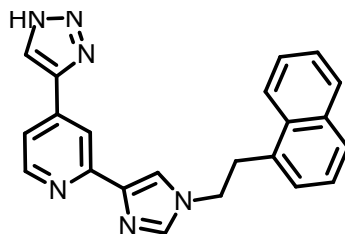
Ejemplo 22: 2-[1-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



10

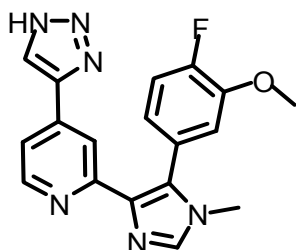
El compuesto del título se preparó en 4% de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2.
15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.52 (2H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.95 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.53 (2H, d, J = 5.0 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₂ClF₃N₆, 405; Encontrado, 405.

Ejemplo 23: 2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



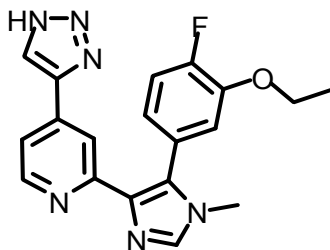
El compuesto del título se preparó en 11% de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6.
20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.60 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.39 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.42 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.53-7.64 (3H, m), 7.69 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.62 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₂₂H₁₈N₆, 367; Encontrado, 367.

25 **Ejemplo 24:** 2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



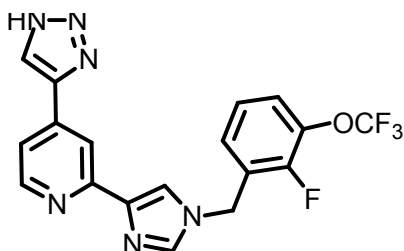
- El compuesto del título se preparó en 20% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 a partir de 2-(5-bromo-1-metilimidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 3A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.53 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.98-7.01 (1H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J = 5.0 y 1.6 Hz), 7.86 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.35 (1H, s), 8.56 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₅FN₆O, 351; Encontrado, 351.

Ejemplo 25: 2-[5-(3-etoxi-4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



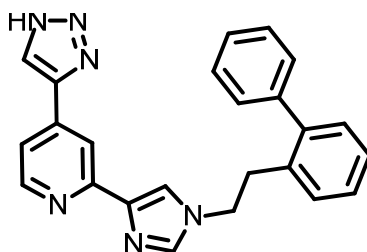
- El compuesto del título se preparó en 16% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 a partir de 2-(5-bromo-1-metilimidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 3A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.50 (3H, s), 4.08 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.96-7.00 (1H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J = 5.1 y 1.7 Hz), 7.86 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.34 (1H, s), 8.56 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₇FN₆O, 365; Encontrado, 365.

Ejemplo 26: 2-[1-[[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



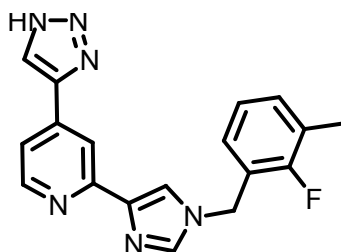
- El compuesto del título se preparó en 17% de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.45 (2H, s), 7.34-7.36 (2H, m), 7.55-7.57 (1H, m), 7.64-7.66 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.61 (1H, br s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₂F₄N₆O, 405; Encontrado, 405.

Ejemplo 27: 2-[1-[2-(2-fenilfenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



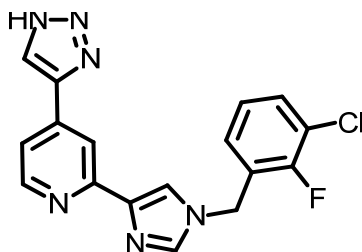
- 5 El compuesto del título se preparó en 4% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 21A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.04 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.13 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.20 (1H, m), 7.21-7.31 (5H, m), 7.33-7.47 (4H, m), 7.54 (1H, dd, J = 5.4 y 1.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 5.1 y 1.6 Hz), 8.27 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.59 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₂₀N₆, 393; Encontrado, 393.

Ejemplo 28: 2-[1-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



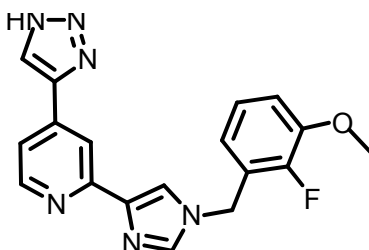
- 10 El compuesto del título se preparó en 7% de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.14 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.11 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.18 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 7.3 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₅FN₆, 335; Encontrado, 335.

- 15 **Ejemplo 29:** 2-[1-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



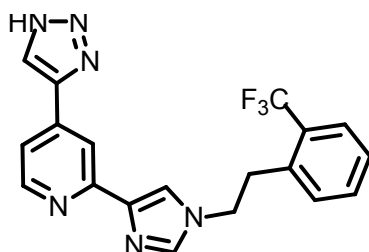
- 20 El compuesto del título se preparó en 5% de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.41 (2H, s), 7.24-7.33 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 5.1 y 1.7 Hz), 7.79 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 5.1 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₂ClFN₆, 355; Encontrado, 355.

Ejemplo 30: 2-[1-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



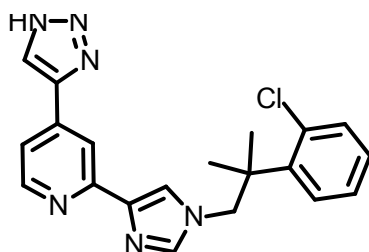
El compuesto del título se preparó en 6% de rendimiento a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2.
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.84 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.90 (1H, m), 7.15 (2H, 2s), 7.64 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.74 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.63 (1H, br s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₅FN₆O, 351; Encontrado, 351.

Ejemplo 31: 4-(1H-triazol-4-il)-2-[1-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina



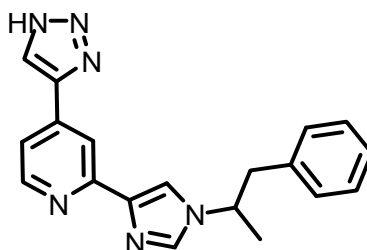
El compuesto del título se preparó en 3% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 21A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.27 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.32 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.46 (2H, m), 7.60-7.81 (6H, m), 8.47-8.63 (2H, m). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₅F₃N₆, 385; Encontrado, 385.

Ejemplo 32: 2-[1-[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



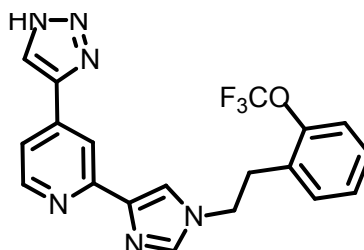
El compuesto del título se preparó en 7% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 21A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.51 (6H, s), 4.61 (2H, s), 7.23-7.37 (5H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.22 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.52 (1H, m). [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₉ClN₆, 379; Encontrado, 379.

Ejemplo 33: 2-[1-(1-fenilpropan-2-il)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



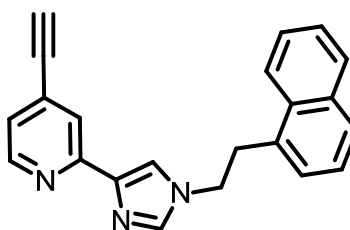
El compuesto del título se preparó en 1% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 21A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.33 (2H, m), 5.31 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.46 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 5.0 y 1.6 Hz), 7.93 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.60 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₈N₆, 331; Encontrado, 331.

Ejemplo 34: 4-(1H-triazol-4-il)-2-[1-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina



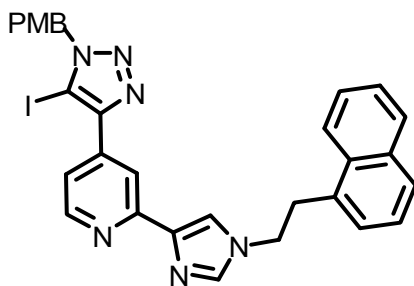
El compuesto del título se preparó en 5% de rendimiento total de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina-4-carbonitrilo (Preparación 21A). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.18 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J = 5.1 y 1.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.28 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₅F₃N₆O, 401; Encontrado, 401.

Preparación 35A: 4-etinil-2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]piridina



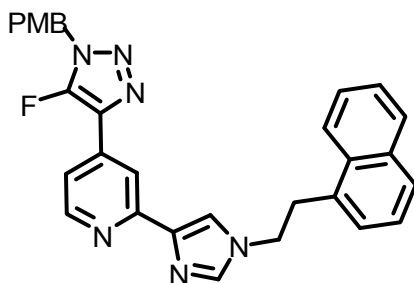
Una mezcla de 2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]piridina-4-carbaldehído (1.08 g, 3.32 mmol) y K₂CO₃ (0.92 g, 6.64 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, luego se agregó éster de dimetilo de ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico (2.4 eq) y se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (DCM/MeOH=20/1) para producir el compuesto del título (0.8 g, 75%). [M+H]⁺ Calculado para C₂₂H₁₇N₃, 324; Encontrado, 324.

Preparación 35B: 4-[5-yodo-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]-2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]piridina



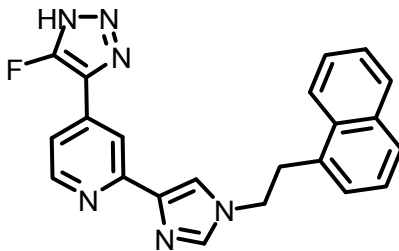
- 5 Una mezcla de 1-(azidometil)-4-metoxibenceno (310 mg, 1.86 mmol), KI (617 mg, 3.72 mmol) y $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.376 g, 3.72 mmol) en THF se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego se agregaron TEA (375 mg, 3.72 mmol) y 4-etinil-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina (600 mg, 1.86 mmol) de forma secuencial y se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se diluyó con EtOAc, se lavó en 25% de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, se secó, concentró para dar el compuesto del título (1.1 g, 97%). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{IN}_6\text{O}$, 613; Encontrado, 613.

- 10 Preparación 35C: 4-[5-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina



- 15 Una mezcla de 4-[5-yodo-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina (100 mg, 0.25 mmol) y KF (77 mg, 1.23 mmol) en ACN/ H_2O (2ml/2ml) se agitó durante 10 min a 160°C en un horno microondas. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se agregó H_2O , se extrajo con EtOAc, se secó para dar el compuesto del título (100 mg, 80%) como un sólido amarillo. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}$, 505; Encontrado, 505.

Ejemplo 35: 4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina

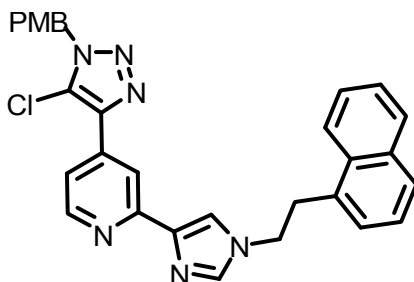


20

- 25 Una solución de 4-[5-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina (100 mg) en TFA (3 mL) se agitó durante 5 hr a 65°C. La LC/MS mostró que se terminó la reacción. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante prep-HPLC para dar el compuesto del título (23 mg, 30%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 3.75 (2H, m), 4.95 (2H, m), 7.30-7.58 (4H, m), 7.82-7.93 (3H, m), 8.10-8.25

(3H, m), 8.71 (1H, m), 8.73 (1H, m). [M+H] Calculado para C₂₂H₁₇FN₆, 385; Encontrado, 385.

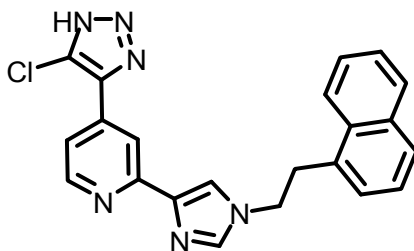
Preparación 36A: 4-[5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]-2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]piridina



5

El compuesto del título se preparó en 70% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de Preparación 35C utilizando KCl. [M+H] Calculado para C₃₀H₂₅ClN₆O, 521; Encontrado, 521.

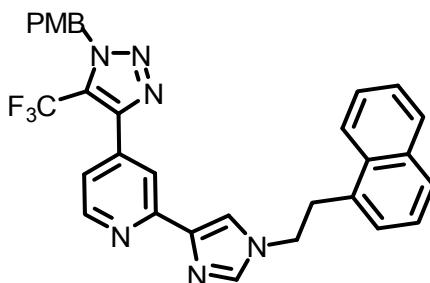
Ejemplo 36: 4-(5-cloro-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]piridina



10

El compuesto del título se preparó en 10% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de Ejemplo 35. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3.62-3.64 (2H, m), 4.55-4.57 (2H, m), 7.15-7.44 (4H, m), 7.70-8.25 (6H, m), 8.45-8.47 (1H, m), 8.61-8.63 (1H, m). [M+H] Calculado para C₂₂H₁₇ClN₆, 401; Encontrado, 401.

15 Preparación 37A: 4-[1-[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)triazol-4-il]-2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]piridina

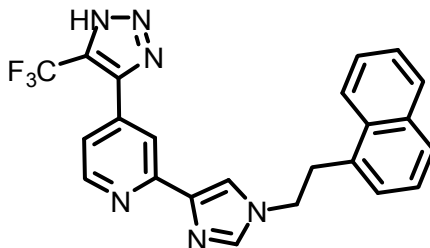


20

A una mezcla de 4-[5-yodo-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]-2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]piridina (100 mg, 0.26 mmol), CuI (50 mg, 0.26 mmol), KF (45 mg, 0.78 mmol), Ag₂CO₃ (144 mg, 0.52 mmol) y 1,10-fenantrolina en DMF se agregó TMSCF₃ (111 mg, 0.78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 hr a 100°C en un tubo sellado. Luego se filtró y se separó entre agua y CH₂Cl₂, se secó y se concentró para dar el compuesto crudo (97 mg, 70%). [M+H] Calculado para

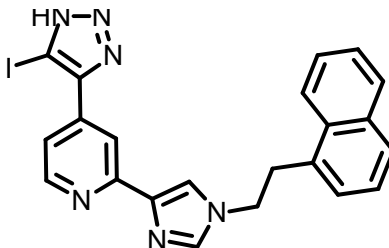
C₃₁H₂₅F₃N₆O, 555; Encontrado, 555.

Ejemplo 37: 2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]-4-[5-(trifluorometil)-1H-triazol-4-il]piridina



5 El compuesto del título se preparó en 3% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de Ejemplo 35. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3.65 (2H, t, J =6.8 Hz), 4.59 (2H, t, J =6.8 Hz), 7.18-7.48 (4H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 7.72 (1H, d, J =8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J =8.0 Hz), 7.89-8.02 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d, J =4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₂₃H₁₇F₃N₆, 435; Encontrado, 435.

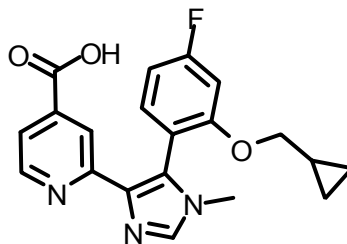
Ejemplo 38: 4-(5-yodo-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina



10

15 El compuesto del título se preparó en 30% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de Ejemplo 35 utilizando 4-[5-yodo-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3.77 (2H, t, J =6.8 Hz), 4.68 (2H, t, J =6.8 Hz), 7.32-7.59 (4H, m), 7.84 (1H, d, J =8.0 Hz), 7.93 (1H, d, J =8.0 Hz), 8.11-8.16 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.75 (1H, d, J =4.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₂₂H₁₇IN₆, 493; Encontrado, 493.

Preparación 39A: ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico

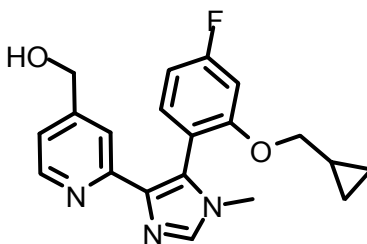


20

25 Una mezcla de 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina (348 mg, 1 mmol, Preparación 4A) y NaOH (1 mL, 5 mmol) en EtOH (10 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH=3-4 mediante HCl 1 N, el sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título (256 mg, 70%). [M+H]⁺ Calculado para

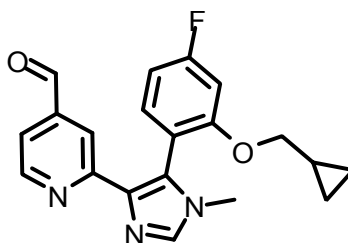
C₂₀H₁₈FN₃O₃, 368; Encontrado, 368.

Preparación 39B: [2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-il]metanol



- 5 A una solución de ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carboxílico (256 mg, 0.7 mmol) en THF se agregó una solución de LiAlH₄ en THF (0.96 mL, 2.31 mmol, 2.4 M) a 0°C, luego se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se agregaron 0.1 mL de H₂O, 0.1 mL de NaOH, y 0.3 mL de H₂O, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (DCM/MeOH=20/1) para dar el compuesto del título (123 mg, 50%). [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₂₀FN₃O₂, 354; Encontrado, 354.

Preparación 39C: 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbaldehído

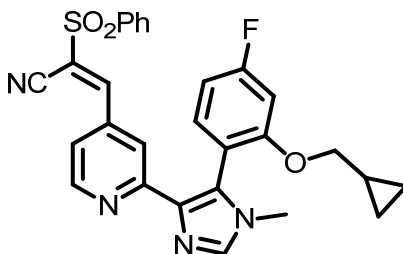


15

- A una solución de reactivo de Dess-Martin (221 mg, 0.52 mmol) en THF (10 mL) se agregó una solución de [2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-il]metanol (123 mg, 0.35 mmol) a 0°C, luego se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción. Se agregó NaOH (14.7 mL, 14.7 mmol, 1M) para detener la reacción. La mezcla de reacción se extrajo mediante EtOAc, se secó y se concentró para dar el compuesto crudo (165 mg, 90%). [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₈FN₃O₂, 352; Encontrado, 352.

20

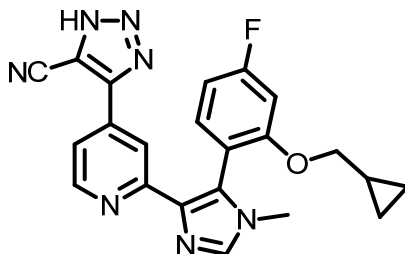
Preparación 39D: 2-(bencenosulfonil)-3-[2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-il]prop-2-enitrilo



25

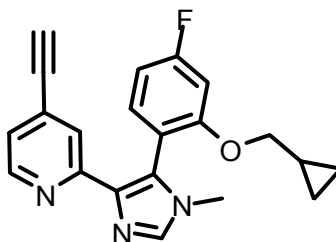
- Una mezcla de 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbaldehído (165 mg, 0.47 mmol), 2-(bencenosulfonil)acetonitrilo (85 mg, 0.47 mmol) y NaHCO_3 (2.35 mL, 0.58 mmol, 0.25 M) en EtOH (10 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se concentró y se purificó mediante prep-TLC (DCM/MeOH=20/1) para dar el compuesto del título (170 mg, 70%). [M+H] Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$, 515; Encontrado, 515.

Ejemplo 39: 4-[2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo



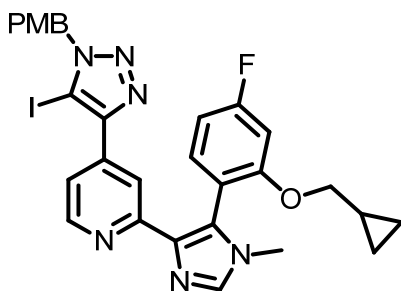
- Una mezcla de 2-(bencenosulfonil)-3-[2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]prop-2-enenitrilo (170 mg, 0.33 mmol) y NaN_3 (22 mg, 0.33 mmol) en DMF (10 mL) se agitó durante 2 h a 100°C. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se acidificó a pH=3-4 mediante HCl 1 N, y se agitó durante 30 min, luego se ajustó a pH=7-8 mediante NaOH 1 N, se concentró y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (28 mg, 20 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ 0.04-0.35 (4H, m), 0.92-0.93 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.74-3.92 (2H, m), 6.94-6.95 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.80 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.87 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.85 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{O}$, 416; Encontrado, 416.

- Preparación 40A: 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-etinilpiridina



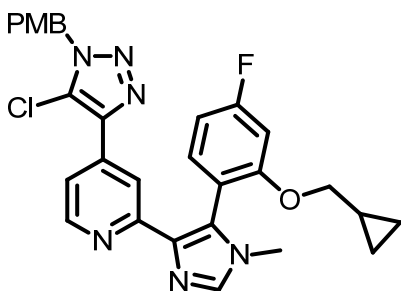
- Una mezcla de 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina-4-carbaldehído (1.18 g, 3.32 mmol, Preparación 39C) y K_2CO_3 (0.92 g, 6.64 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, luego se agregó éster de dimetilo de ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico (2.4 eq) y se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (DCM/MeOH=20/1) para producir el compuesto del título (617 mg, 75%). [M+H] Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$, 348; Encontrado, 348.

- Preparación 40B: 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-[5-yodo-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]piridina



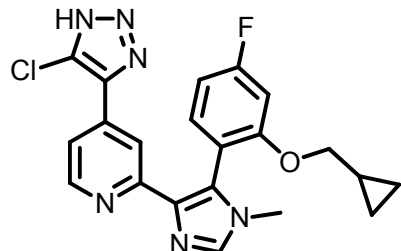
- 5 A una mezcla de 1-(azidometil)-4-metoxibenceno (415 mg, 2.49 mmol), KI (826 mg, 4.98 mmol) y $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (1.842 g, 4.98 mmol) en THF which se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, se agrega de forma secuencial TEA (503 mg, 4.98 mmol) y 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-etinilpiridina (617 mg, 2.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La LC/MS mostró que se terminó la reacción. Se diluyó con EtOAc, se lavó en 25% de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, se secó, y se concentró para dar el compuesto del título (1.1 g, 70%). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FIN}_6\text{O}_2$, 637; Encontrado, 637.

- 10 Preparación 40C: 4-[5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]-2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina



- 15 Una mezcla de 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-[5-yodo-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]piridina (230 mg, 0.35 mmol) y KCl (130 mg, 1.75 mmol) en $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ (2ml/2ml) se agitó durante 10 min a 160°C en un horno microondas. La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se agregó H_2O , se extrajo con EtOAc, se secó para dar el compuesto del título (128 mg, 67%) como un sólido amarillo. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClFN}_6\text{O}_2$, 545; Encontrado, 545.

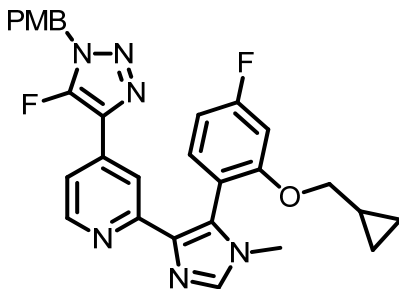
- 20 **Ejemplo 40:** 4-(5-cloro-1H-triazol-4-il)-2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina



Una solución de 4-[5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]-2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina (128 mg, 0.235 mmol) en TFA (3 ml) se agitó durante 5 h at 65°C . La LC/MS mostró que se terminó la reacción, se concentró, se

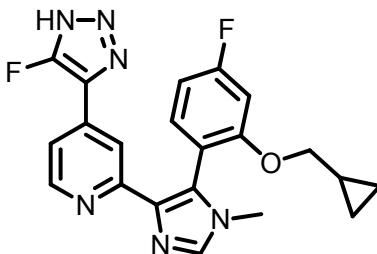
purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (7 mg, 7%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0.02-0.34 (4H, m), 0.94-0.97 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.77-3.87 (2H, m), 6.88-6.93 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.69 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.94 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₁H₁₈ClFN₆O, 425; Encontrado, 425.

Preparación 41A: 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-[5-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]piridina



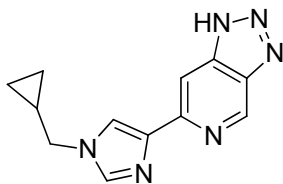
El compuesto del título se preparó en 70% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento de Preparación 35C. [M+H] Calculado para C₂₉H₂₆F₂N₆O₂, 529; Encontrado, 529.

Ejemplo 41: 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)piridina



El compuesto del título se preparó en 10% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de Ejemplo 35. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0.04-0.28 (4H, m), 0.83-0.87 (1H, m), 3.43-3.80 (5H, m), 6.81-7.01 (2H, m), 7.34-7.68 (3H, m), 7.98-8.98 (2H, m). [M+H] Calculado para C₂₁H₁₈F₂N₆O, 409; Encontrado, 409.

Ejemplo 42: 1-(ciclopropilmetil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol



A una solución de 6-cloro-3,4-piridinadiamina (12.5 g, 87 mmol) en HCl (Conc, 100 mL) se agregó NaNO₂ (6.6 g, 96 mmol) en agua (20 mL) en forma de gotas a 0°C durante 1 h. Luego de terminación, el pH se ajustó a 10 con solución de Na₂CO₃. La suspensión se filtró, el sólido se lavó con PE y se secó *en vacío* para producir 6-cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (10.0 g, 75%) como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para

C₅H₃ClN₄, 155; Encontrado, 155.

5 A una mezcla de 6-cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (4.62 g, 30 mmol), DIEA (7.8 g, 60 mmol), en DMF (50 mL) se agregó SEMCl (6.0 g, 36 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró *en vacío* y se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo) para producir 6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (5.1 g, 61%) como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₇ClN₄OSi, 285; Encontrado, 285.

10 A una solución de compuesto 6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (6.2 g, 2.2 mmol) en MeOH (200 mL), se agregó DPPP (943 mg, 2.2 mmol), Et₃N (4.4 g, 44 mmol), y Pd(OAc)₂ (490 mg, 2.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100°C durante 48 h bajo 5 MPa de monóxido de carbono. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró *en vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (EA/PE = 1/1) para producir 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de metilo (2.8 g, 41%) como un sólido amarillo.

15 [M+H] Calculado para C₁₃H₂₀N₄O₃Si, 309; Encontrado, 309.

20 A una solución de 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de metilo (2.8 g, 9 mmol) en MeOH (30 mL) se agregó NaBH₄ (1.4 g, 36mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de terminación, la reacción se concentró *en vacío* y se purificó mediante cromatografía (EA/PE = 2/1) para producir (1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)metanol (2.4 g, 95%) como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₁₂H₂₀N₄O₂Si, 281; Encontrado, 281.

25 A una solución de (1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)metanol (2.4 g, 8.6 mmol) en DCM (100 mL) se agregó MnO₂ (4.6 g, 36 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de terminación, la reacción se concentró *en vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (EA/PE = 1/1) para producir 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-6-carbaldehído (1.0 g, 40%) como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para C₁₂H₁₈N₄O₂Si, 279; Encontrado, 279.

30 A una solución de 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-6-carbaldehído (0.9 g, 3.2 mmol) y TosMic (0.6 g, 3.2 mmol) en EtOH (50 mL) se agregó KCN (30 mg, 3.2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se permitió agitar durante 20 min. Luego de terminación, la mezcla se concentró *en vacío* y una solución de NH₃ en MeOH (1 g/20 mL) se agregó. La reacción se agitó durante 16 h a 125°C. La reacción se concentró *en vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (EA=100) para dar 4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol (350 mg, 34.5%). [M+H] Calculado para C₁₄H₂₀N₆OSi, 317; Encontrado, 317.

35

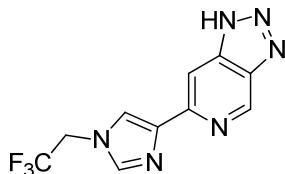
40 Una mezcla de 4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol (100 mg, 0.3 mmol), 1-(bromometil)ciclopropano (81 mg, 0.6 mmol) y K₂CO₃ (85 mg, 0.6 mmol) en DMF (10 mL) se permitió agitar durante la noche a 70°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *en vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (EA/PE= 1/1) para dar 1-(ciclopropilmetil)-4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol como un sólido amarillo en buen rendimiento (80 mg, 72%): [M+H] Calculado para C₁₈H₂₆N₆OSi, 371; Encontrado, 371.

45

A un frasco cargado con 1-(ciclopropilmetil)-4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol (60 mg, 0.16 mmol) en DCM (5 mL) se agregó

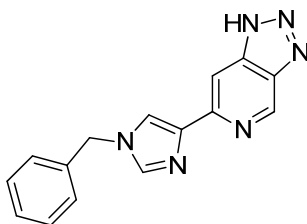
- 5 TFA (1 mL) y se le permitió agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *en vacío* y el residuo se purificó mediante *prep*-HPLC para producir 1-(ciclopropilmetil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol (17 mg, 44%): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0.59-0.61 (2H, m), 0.81-0.83 (2H, m), 1.47-1.49 (1H, m), 4.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.36-8.39 (2H, m), 9.06 (1H, s), 9.49 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua- 0.02% de NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.694 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₂H₁₂N₆, 241; Encontrado, 241.

Ejemplo 43: 4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol



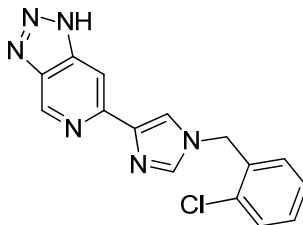
- 10 El compuesto del título se preparó en 50% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 42. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5.15-5.17 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.49 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua- 0.02% de NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.639 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₀H₇F₃N₆, 267; Encontrado, 267.

- 15 **Ejemplo 44:** 1-bencil-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol



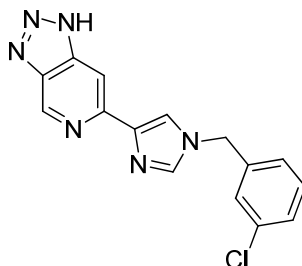
- 20 El compuesto del título se preparó en 44% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 42. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5.47 (2H, s), 7.43-7.49 (5H, m), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.43 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua- 0.02% de NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.439 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₂N₆, 277; Encontrado, 277.

Ejemplo 45: 1-[(2-clorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol



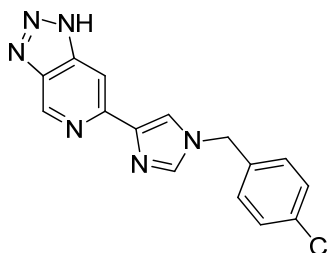
- 25 El compuesto del título se preparó en 43% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 42. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.46 (2H, s), 7.37-7.45 (3H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.44 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua- 0.02% de NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.718 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₁ClN₆, 311; Encontrado, 311.

Ejemplo 46: 1-[(3-clorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol



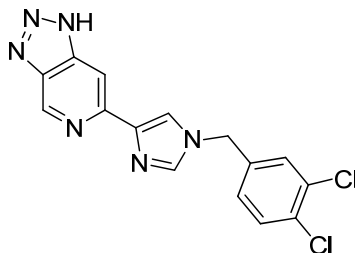
5 El compuesto del título se preparó en 52% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 42. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.49 (2H, s), 7.42-7.46 (3H, m), 7.54 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.44 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua- 0.02% de NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.815 min. [M+H] Calculado para C₁₅H₁₁ClN₆, 311; Encontrado, 311.

Ejemplo 47: 1-[(4-clorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol



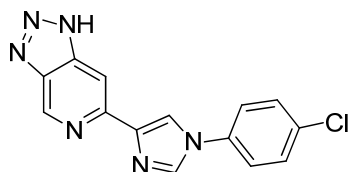
10 El compuesto del título se preparó en 48% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 42. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.39 (2H, s), 7.46-7.51 (4H, m), 8.19 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.47 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua- 0.02% de NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.682 min. [M+H] Calculado para C₁₅H₁₁ClN₆, 311; Encontrado, 311.

15 **Ejemplo 48:** 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol



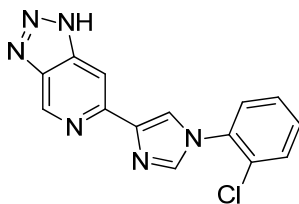
20 El compuesto del título se preparó en 48% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 42. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.53 (2H, s), 7.45 (1H, *J* = 8.0 Hz, d), 7.65 (1H, *J* = 8.0 Hz, d), 7.74 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.47 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua- 0.02% de NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.682 min. [M+H] Calculado para C₁₅H₁₀Cl₂N₆, 346; Encontrado, 346.

Ejemplo 49: 1-(4-clorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol



Una mezcla de compuesto 4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol (100 mg, 0.3 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (56 mg, 0.6 mmol), Cu(OAc)₂ (82 mg), piridina (0.2 mL) en DCM (10 mL) se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. Luego de terminación, la reacción se filtró y se concentró *en vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (EA/PE= 1/1) para dar 4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol crudo. A una mezcla del intermedio crudo en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró *en vacío* y se purificó mediante *prep*-HPLC para producir el compuesto del título (4 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.60-7.63 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.84-7.87 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.19 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.43 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua- 0.02% de NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.972 min. [M+H] Calculado para C₁₄H₉ClN₆, 297; Encontrado, 297.

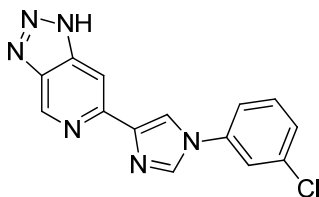
Ejemplo 50: 1-(2-clorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol



El compuesto del título se preparó en 6% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 49. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7.61-7.69 (2H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.58 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua- 0.02% de NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.982 min.

[M+H] Calculado para C₁₄H₉ClN₆, 297; Encontrado, 297.

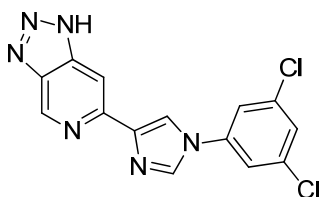
Ejemplo 51: 1-(3-clorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol



El compuesto del título se preparó en 8% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 49. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.45-7.61 (2H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.20-8.23 (1H, m), 8.48-8.51 (1H, m), 8.59-8.61 (1H, m), 9.45-9.46 (1H, s).

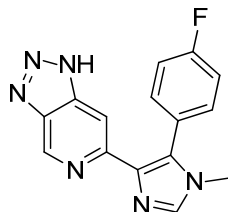
LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua- 0.02% de NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 3.105 min. [M+H] Calculado para C₁₄H₉ClN₆, 297; Encontrado, 297.

Ejemplo 52: 1-(3,5-diclorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol



El compuesto del título se preparó en 6% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 49. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.63 (1H, s), 8.05 (2H, s), 8.19 (1H, s), 8.52-8.59 (2H, m), 9.45 (1H, br). LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua- 0.02% de NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.682 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₄H₈Cl₂N₆, 331; Encontrado, 331.

Ejemplo 53: 5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol

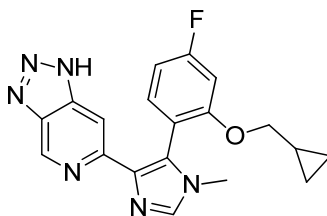


Una mezcla de 6-cloro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (1.4 g, 5.0 mmol), 1-metil-4-(tributilstannil)-1H-imidazol (2.5 g, 5.0 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (530 mg, 0.5 mmol) en DMF (20 mL) se calentó a 130°C durante 5 h. Luego de terminación, la mezcla de reacción se concentró *en vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH= 10/1) para dar 1-metil-4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol (1.5 g, 90% de rendimiento).

Un matraz de fondo redondo cargado con 1-metil-4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol (660 mg, 2.0 mmol), y NBS (356 mg, 2.1 mmol) en DCM (10 mL) se permitió agitar durante 2 h a temperatura ambiente. Luego de terminación, se agregó agua y la capa acuosa se extrajo mediante DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución salina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *en vacío*. El 5-bromo-1-metil-4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol crudo resultante (700 mg) se utilizó sin purificación adicional.

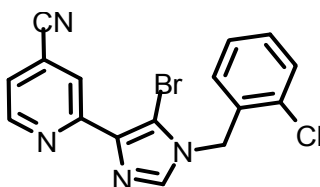
Una mezcla de 5-bromo-1-metil-4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol (0.5 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (140 mg, 1.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0.05 mmol) y 2M Na₂CO₃ (1.0 mmol, 2.0 eq) en 5 mL dioxano se mantiene a 130°C durante la noche. Luego de terminación, la mezcla de reacción se concentró *en vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=50/1) para producir el compuesto del título (50 mg, 30%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.17 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.44-7.48 (2H, m), 7.25 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.61 (3H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua-0.1% TFA) la pureza es >95%, Rt = 2.427min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₁FN₆, 295; Encontrado, 295.

Ejemplo 54: 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metil-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol



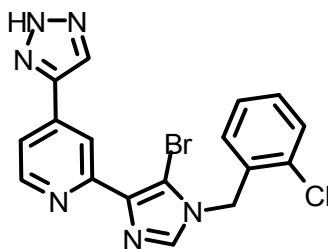
- El compuesto del título se preparó en 28% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 53. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 9.47 (1H, s), 9.18 (1H, s), 7.52-7.57 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.14-7.18 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 3.89-3.94 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.02-1.07 (m, 1H), 0.06-0.43 (m, 4H). LCMS (fase móvil: 5%-95% de Acetonitrilo-Agua- 0.1% de NH_4Ac): la pureza es >95%, R_t = 2.855 min. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$, 365; Encontrado, 365.

Preparación 55A: 2-(5-bromo-1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)isonicotinonitrilo



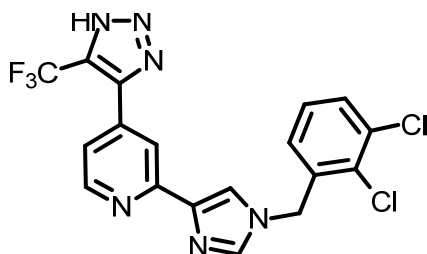
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de Preparación 3A a partir de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridina-4-carbonitrilo. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrClN}_4$, 373; Encontrado, 373.

Ejemplo 55: 2-(5-bromo-1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)-4-(2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina



- 15 El compuesto del título se preparó en 12% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5.43 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J = 7.0 y 2.0 Hz), 7.34-7.40 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 7.8 y 1.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 5.1 y 1.6 Hz), 8.16 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.63-8.68 (2H, m). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrClN}_6$, 417; Encontrado, 417.

- 20 **Ejemplo 56:** 2-[1-[(2,3-Diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(5-trifluorometil-1H-triazol-4-il)piridina



El compuesto del título se preparó en 1% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 37. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5.60 (2H, s), 7.39-7.41 (2H, m), 7.61-7.68 (2H, m), 8.16-8.28 (2H, m), 8.72-8.77 (2H, m). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₁Cl₂F₃N₆, 439; Encontrado, 439.

II. Evaluación biológica

Ejemplo 1: Ensayo de inhibición de enzima In Vitro

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad de FBXL11, FBXL10, y PHF8 desmetilasa. El FBXL11 expresado en baculovirus (Acceso GenBank #NM_012308, AA1-1162) se adquirió de BPS Bioscience (Cat#50102). El FBXL10 expresado en baculovirus (Acceso GenBank #NM_032590, AA 1-650) se adquirió de BPS Bioscience (Cat #50120). El PHF8 expresado en baculovirus (Acceso GenBank NP_055922.1) se adquirió de Active Motif (Cat#31435).

Ensayo FBXL11

- 15 La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de FBXL11 se determinó en formato de placa de 384 pozos bajo las siguientes condiciones de reacción: FBXL11 0.15 nM, péptido marcado con biotina H3K36me2 30 nM (Anaspec cat # 64442), ácido alfa-cetoglutarico 0.2 μM en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, 0.005% de Brij35, TCEP 0.5 mM, 0.2 mg/ml de BSA, L-ascorbato de sodio 50 μM, sulfato de amonio hierro (II) 5 μM. Se determina el producto cuantitativamente mediante
- 20 detección AlphaScreen después de la adición de reactivos de detección anticuerpo anti-H3K36me1, perlas Donantes recubiertas con Estreptavidina AlphaScreen®, y perlas Aceptoras de Proteína A AlphaScreen® en HEPES 50 mM, pH 7.3, NaCl 10 mM, 0.005% de Brij35, EDTA 5 mM, 2 mg/ml de BSA para perlas de 10 μg/ml finales.
- 25 Se inició la reacción de ensayo mediante lo siguiente: se agregaron 3 μl de la mezcla de péptido marcado con biotina H3K36me2 90 nM y ácido alfa-cetoglutarico 0.6 μM con 3 μl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en 3% de DMSO a cada pozo de placa Proxi de 384 pozos (Perkin Elmer), seguido por la adición de 3 μl de FBXL11 0.45 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora, y
- 30 se termina mediante la adición de 3 μl de dilución apropiada de anticuerpo anti-H3K36me1 en HEPES 50 mM, pH 7.3, NaCl 10 mM, 0.005% de Brij35, EDTA 5 mM, 2 mg/ml de BSA. Luego se incuban las placas a temperatura ambiente durante 40 minutos, seguido por la adición de 3 ul de 50 μg/ml de perlas Donantes recubiertas con Estreptavidina AlphaScreen® y perlas Aceptoras de Proteína A AlphaScreen® en HEPES
- 35 50 mM, pH 7.3, NaCl 10 mM, 0.005% de Brij35, EDTA 5 mM, 2 mg/ml de BSA. Las placas luego se leerán en el Lector EnVision Multilabel en modo AlphaScreen después de mínimo 2 horas de incubación a temperatura ambiente. La señal AlphaScreen para cada pozo se utiliza para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

Ensayo FBXL10

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de FBXL10 se determinó en formato de placa de 384 pozos bajo las siguientes condiciones de reacción: FBXL100.3 nM, péptido marcado con biotina H3K36me2 30 nM (Anaspec cat # 64442), ácido alfa-cetoglutarico 0.2 μ M en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, 0.005% de Brij35, TCEP 0.5 mM, 0.2 mg/ml de BSA, L-ascorbato de sodio 50 μ M, sulfato de amonio hierro (II) 5 μ M. Se determina el producto cuantitativamente mediante detección AlphaScreen después de la adición de reactivos de detección anticuerpo anti-H3K36me1, perlas Donantes recubiertas con Estreptavidina AlphaScreen®, y perlas Aceptoras de Proteína A AlphaScreen® en HEPES 50 mM, pH 7.3, NaCl 10 mM, 0.005% de Brij35, EDTA 5 mM, 2 mg/ml de BSA para perlas de 10 μ g/ml finales.

Se inició la reacción de ensayo mediante lo siguiente: se agregan 3 μ l de la mezcla de péptido marcado con biotina H3K36me2 90 nM y ácido alfa-cetoglutarico 0.6 μ M con 3 μ l de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en 3% de DMSO a cada pozo de placa Proxi de 384 pozos (Perkin Elmer), seguido por la adición de 3 μ l de FBXL10 0.9 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se termina mediante la adición de 3 μ l de dilución apropiada de anticuerpo anti H3K36me1 en HEPES 50 mM, pH 7.3, NaCl 10 mM, 0.005% de Brij35, EDTA 5 mM, 2 mg/ml de BSA. Luego se incuban las placas a temperatura ambiente durante 40 minutos, seguido por la adición de 3 μ l de 50 μ g/ml de perlas Donantes recubiertas con Estreptavidina AlphaScreen® y perlas Aceptoras de Proteína A AlphaScreen® en HEPES 50 mM, pH 7.3, NaCl 10 mM, 0.005% de Brij35, EDTA 5 mM, 2 mg/ml de BSA. Las placas luego se leerán en el Lector EnVision Multilabel en modo AlphaScreen después de mínimo 2 horas de incubación a temperatura ambiente. La señal AlphaScreen para cada pozo se utiliza para determinar la constante de inhibición (IC_{50}).

25 *Ensayo PHF8*

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de PHF8 se determinó en formato de placa de 384 pozos bajo las siguientes condiciones de reacción: PHF83 nM, péptido marcado con biotina H3K9me1 200 nM (Anaspec cat #64358), ácido alfa-cetoglutarico 0.5 μ M en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, 0.005% de Brij35, TCEP 0.5 mM, 0.2 mg/ml de BSA, L-ascorbato de sodio 50 μ M, y sulfato de amonio hierro (II) 5 μ M. Se determinó cuantitativamente el producto de reacción TR-FRET después de la adición de reactivo de reacción Phycolink Estreptavidina-aloficocianina (Prozyme) y anticuerpo de lisina 9/lisina27 (H3K9/K27) de histona 3 anti no modificada con Europio (PerkinElmer) en la presencia de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 25 nM y 0.5 nM, respectivamente.

Se inició la reacción de ensayo mediante lo siguiente: se agregaron 2 μ l de la mezcla de péptido marcado con biotina H3K9me1 600 nM y ácido alfa-cetoglutarico 1.5 μ M con 2 μ l de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en 3% de DMSO a cada pozo de la placa, seguido por la adición de 2 μ l de PHF8 9 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se termina mediante la adición de 6 μ l de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE que contiene Estreptavidina-aloficocianina Phycolink 50 nM y anticuerpo H3K9/K27 anti no modificado con Europio 1 nM. Se leyeron las placas en el Lector EnVision Multilabel en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pozo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC_{50}).

Se cuantificó la capacidad de los compuestos divulgados aquí para inhibir la actividad de desmetilasa y se determinó el valor IC_{50} respectivo. La tabla 3 proporciona los valores

IC₅₀ de diversos compuestos divulgados aquí.

TABLA 3

Ejemplo de Síntesis Química	Nombre	FBXL10 IC ₅₀ (μM)	FBXL11 IC ₅₀ (μM)	PHF8 IC ₅₀ (μM)
1	2-(1-metilimidazol-4-il)-4-(1H-triazol-4-il)piridina	B		B
2	2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A	B	B
3	2-[5-(4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A		B
4	2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A	A	C
5	2-[1-(1-feniletil)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A	A	B
6	2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A	A	A
7	2-[1-[2-(2-metoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A	A	B
8	2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A	A	B
9	2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A	A	B
10	4-(1H-triazol-4-il)-2-[1-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina	A		B
11	2-[1-[2-[2-(ciclopropilmetoxi)fenil]etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A		B

Ejemplo de Síntesis Química	Nombre	FBXL10 IC ₅₀ (μM)	FBXL11 IC ₅₀ (μM)	PHF8 IC ₅₀ (μM)
12	2-[1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A		A
13	4-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo	A		C
14	4-[2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo	A		C
15	4-[2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo	A		B
16	4-[2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo	A		B
17	2-[1-[2-(2-fenilmetoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A		C
18	2-[1-[2-(2-fenoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A		C
19	2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(5-yodo-1H-triazol-4-il)piridina	A		B
20	2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)piridina	A		B
21	2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A	A	B
22	2-[1-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A	A	B
23	2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A	A	B

Ejemplo de Síntesis Química	Nombre	FBXL10 IC ₅₀ (μM)	FBXL11 IC ₅₀ (μM)	PHF8 IC ₅₀ (μM)
24	2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A		B
25	2-[5-(3-etoxi-4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A	B	C
26	2-[1-[[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	B		C
27	2-[1-[2-(2-fenilfenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	B		C
28	2-[1-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridin	A		B
29	2-[1-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A		A
30	2-[1-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A		B
31	4-(1H-triazol-4-il)-2-[1-[2-(2-(trifluorometil)fenil)etil]imidazol-4-il]piridina	A		B
32	2-[1-[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A		B
33	2-[1-(1-fenilpropan-2-il)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	B		C
34	4-(1H-triazol-4-il)-2-[1-[2-(2-(trifluorometoxi)fenil)etil]imidazol-4-il]piridina	A		B
35	4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina	A		B

Ejemplo de Síntesis Química	Nombre	FBXL10 IC ₅₀ (μM)	FBXL11 IC ₅₀ (μM)	PHF8 IC ₅₀ (μM)
36	4-(5-cloro-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina	A		C
37	2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]-4-[5-(trifluorometil)-1H-triazol-4-il]piridina	A		D
38	4-(5-yodo-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina	A		D
39	4-[2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo	A		C
40	4-(5-cloro-1H-triazol-4-il)-2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina	A		D
41	2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)piridina	A		C
42	1-(ciclopropilmetil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	A		C
43	4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol	B		C
44	1-bencil-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	A	A	B
45	1-[(2-clorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	A	A	C
46	1-[(3-clorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	A	A	C

Ejemplo de Síntesis Química	Nombre	FBXL10 IC ₅₀ (μM)	FBXL11 IC ₅₀ (μM)	PHF8 IC ₅₀ (μM)
47	1-[(4-clorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	A	A	C
48	1-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	A	A	C
49	1-(4-clorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	A	A	C
50	1-(2-clorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	A	A	C
51	1-(3-clorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	B	B	C
52	1-(3,5-diclorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	B		C
53	5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	B		C
54	5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metil-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	B		C
55	2-(5-bromo-1-(2-clorobencil)-1H-imidazol-4-il)-4-(2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina	A		B

Nota> Los datos IC₅₀ del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes rangos:

A: ≤ 0.10 μM

B: > 0.10 μM a ≤ 1.0 μM

C: > 1.0 μM a ≤ 10 μM

D: > 10 μM

Ejemplo 2: Ensayo en base celular In Vitro

5 Ensayo de expresión de estirpe celular pancreático Mia Paca-2 para genes relacionados

con KDM2B

Ensayo de expresión génica para evaluar la capacidad de los inhibidores de moléculas pequeñas KDM2B para activar la expresión de genes unidos a KDM2B de la estirpe de células de cáncer Mia Paca-2 establecidas.

5 Antecedentes del ensayo

Se ha demostrado que la proteína KDM2B regula la proliferación de AML, cáncer pancreático y de mama. Para demostrar la especificidad de las moléculas pequeñas para la actividad enzimática de KDM2B, se empleó un ensayo para medir el alivio de la supresión provocada por KDM2B en el modelo de estirpe de células de cáncer pancreático Mia Paca-2 establecido.

Principio de ensayo

Este ensayo de expresión génica es un ensayo de PCR en tiempo real que cuantifica la cantidad de ARN mensajero de genes que normalmente son reprimidos por KDM2B que interactúan con EZH2 en comparación con un gen GAPDH de control cuya expresión no está regulada por KDM2B. La cantidad de expresión génica se correlaciona con la cantidad de inhibición de molécula pequeña de la actividad enzimática de KDM2B.

Método de ensayo

La estirpe de células de cáncer establecida Mia Paca-2 se adquirió de American Type Culture Collection (ATCC) y se pasa de forma rutinaria de acuerdo con los protocolos publicados por ATCC. Las células se sembraron a una densidad de 40.000 por 96 pozos. 24 horas después de colocar en placa, las células recibieron concentraciones finales de 20 nM, 40 nM, 80 nM y 320 nM del compuesto de ensayo. También se incluyeron pozos de control de tiempo de 0.1% de tratamiento con DMSO. Las células se incubaron con el compuesto de prueba durante 3, 6, 24 y 48 horas a 37°C, CO₂ al 5%. Al final de cada período de incubación del compuesto, se eliminó el medio y se tripsinizaron las células de acuerdo con el protocolo publicado por la ATCC. Luego se recolectó mARN a partir de muestras de células utilizando un kit RNeasy (Qiagen). El mARN se cuantificó y calificó utilizando una máquina Nanodrop (Thermo Scientific). El mARN se convirtió a cADN utilizando el Kit de Transcripción Inversa de cADN de Alta Capacidad (Applied Biosystems). Se sometieron cantidades iguales de cADN a PCR en tiempo real utilizando el Mezclador Taqman Universal Master (Thermo Scientific). Los siguientes ensayos de expresión génica Taqman se utilizaron para detección en un sistema PCR en tiempo real V1aa7: Hs00224960_m1, Hs00164982_m1, Hs00907496_m1 y Hs02758991_g1 (Thermo Scientific). Los datos se analizaron utilizando el método delta-delta Ct para calcular el doble enriquecimiento sobre la expresión génica de la muestra de DMSO.

La Tabla 4 proporciona los valores IC₅₀ celulares de diversos compuestos heterocíclicos sustituidos divulgados aquí.

Tabla 4

Ejemplo de Síntesis Química	Nombre	IC ₅₀ Celular (μM)
-----------------------------	--------	-------------------------------

Ejemplo de Síntesis Química	Nombre	IC ₅₀ Celular (μM)
37	2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]-4-[5-(trifluorometil)-1H-triazol-4-il]piridina	B
41	2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)piridina	C

Nota: Se designan datos IC₅₀ de ensayo celular dentro de los siguientes rangos:

A: ≤ 0.10 μM

B: > 0.10 μM a ≤ 1.0 μM

5 C: > 1.0 μM a ≤ 10 μM

D: > 10 μM

III. Preparación de Formas de Dosificación Farmacéutica

Ejemplo 1: Comprimido Oral

10 Se prepara un comprimido al mezclar 48% en peso de un compuesto de la Fórmula (I), o (III), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 45% en peso de celulosa microcristalina, 5% en peso de hidroxipropil celulosa inferior, y 2% en peso de estearato de magnesio. Se preparan los comprimidos mediante compresión directa. El peso total de los comprimidos prensados se mantiene en 250-500 mg.