

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 911 292**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/535** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2015** **PCT/US2015/050289**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016** **WO16044342**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2015** **E 15842092 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.02.2022** **EP 3193881**

54 Título: **Inhibidores de desmetilasas de histonas**

30 Prioridad:

**16.09.2014 US 201462051268 P**

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

**18.05.2022**

73 Titular/es:

**CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.**  
**(100.0%)**

**9393 Towne Centre Drive, Suite 110**  
**San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, YOUNG K.;**  
**NIE, ZHE;**  
**STAFFORD, JEFFREY ALAN y**  
**VEAL, JAMES MARVIN**

74 Agente/Representante:

**VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester**

ES 2 911 292 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de desmetilasas de histonas

5 Referencia cruzada

Esta solicitud reivindica el beneficio de Solicitud provisional de Estados Unidos 62/051,268, presentada el 16 de septiembre de 2014.

10 Antecedentes

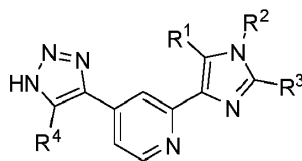
Existe una necesidad en la técnica de un tratamiento efectivo del cáncer y las enfermedades neoplásicas. El documento US 2006/074244 A1 se dirige a derivados de triazol que son inhibidores de la ruta de señalización del factor de crecimiento transformante ("TGF")-beta. El documento US 2014/194469 A1 se dirige a compuestos derivados de pirazolilpiridina, pirazolilpiridazina y pirazolilpirimidina sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

Breve resumen de la invención

20 En la presente descripción se proporcionan compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y las composiciones en cuestión son útiles para la inhibición de las desmetilasas de histonas. Además, los compuestos y las composiciones en cuestión son útiles para el tratamiento del cáncer, tales como cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, leucemia y/o melanoma. Los compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos descritos en la presente descripción se basan en un sistema de anillo de 2-(1H-imidazol-4-il)piridina sustituido que lleva un sistema de anillo de triazol fusionado o unido.

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

30



35

(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

40 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo sustituido con halógeno o alcoxi, heteroarilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R<sup>2</sup> es alquilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo o carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo estando la parte arilo sustituida con halógeno, alquilo, alcoxi, fluoroalquilo o arilo, o heteroarilalquilo en donde heteroarilo es opcionalmente sustituido con halógeno,

45 alquilo o carbociclilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o -CN; y

cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

50

Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las modalidades preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

55 Descripción detallada de la invención

Como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y los equivalentes de estas conocidas por los expertos en la técnica, etcétera. Cuando los intervalos se usan en la presente descripción para las propiedades físicas, tales como el peso molecular, o las propiedades químicas, tales como las fórmulas químicas, todas las combinaciones y las subcombinaciones de los intervalos y las modalidades específicas en ellas se destinan a estar incluidas. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o un intervalo numérico significa que el número o el intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o el intervalo numérico puede variar entre el 1 % y el

65

15 % del número o el intervalo numérico indicado. El término "que comprende" (y los términos relacionados tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que, en otras determinadas modalidades, por ejemplo, una modalidad de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, que se describen en la presente descripción, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características que se describen.

#### Definiciones

Como se usa en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica a continuación.

"Amino" se refiere al radical  $\text{-NH}_2$ .

"Ciano" se refiere al radical  $\text{-CN}$ .

"Nitro" se refiere al radical  $\text{-NO}_2$ .

"Oxa" se refiere al radical  $\text{-O-}$ .

"Oxo" se refiere al radical  $\text{=O}$ .

"Tioxo" se refiere al radical  $\text{=S}$ .

"Imino" se refiere al radical  $\text{=N-H}$ .

"Oximo" se refiere al radical  $\text{=N-OH}$ .

"Hidrazino" se refiere al radical  $\text{=N-NH}_2$ .

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ ). En determinadas modalidades, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{13}$ ). En determinadas modalidades, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_5\text{-C}_8$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_2\text{-C}_5$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_3\text{-C}_5$ ). En otras modalidades, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propilo (*n*-propilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-butilo (*n*-butilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), 1-pentilo (*n*-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la descripción, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo,  $\text{-OR}^a$ ,  $\text{-SR}^a$ ,  $\text{-OC(O)-R}^a$ ,  $\text{-N(R}^a)_2$ ,  $\text{-C(O)R}^a$ ,  $\text{-C(O)OR}^a$ ,  $\text{-C(O)N(R}^a)_2$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $\text{-S(O)}_t\text{R}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2) y  $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$  (donde  $t$  es 1 o 2), donde cada  $\text{R}^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicliclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

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

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas modalidades, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la descripción, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo,  $\text{-OR}^a$ ,  $\text{-SR}^a$ ,  $\text{-OC(O)-R}^a$ ,  $\text{-N(R}^a)_2$ ,  $\text{-C(O)R}^a$ ,  $\text{-C(O)OR}^a$ ,  $\text{-C(O)N(R}^a)_2$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ ,  $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $\text{-S(O)}_t\text{R}^a$  (donde  $t$  es 1 o 2) y  $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$  (donde  $t$  es 1 o 2), donde cada  $\text{R}^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicliclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas modalidades, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la descripción, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2) y  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde t es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquilenilo o a través de dos carbonos dentro de la cadena. En determinadas modalidades, un alquilenilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_1-C_8$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_1-C_5$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_1-C_4$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_1-C_3$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_1-C_2$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_1$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_5-C_8$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_2-C_5$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_3-C_5$ ). A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la descripción, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2) y  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde t es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o multicíclicos mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o multicíclicos contiene solo hidrógeno y carbono de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de  $(4n+2)$  electrones  $\pi$  deslocalizados, cíclico, de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos del que se derivan los grupos arilo incluye, pero no se limita a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la descripción, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluye radicales que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbocicilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (where t es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o un alquilenilo lineal o ramificado o cadena de alquenileno, y  $R^c$  es un alquilenilo lineal o ramificado o cadena de alquenileno, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

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

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

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

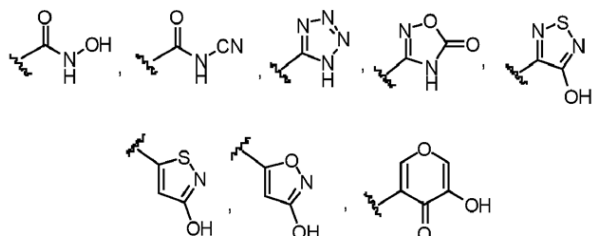
"Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula  $-O-R^c$ -arilo donde  $R^c$  es una cadena de alquileo como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La parte de la cadena de alquileo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida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

"Carbociclilo" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático monocíclico o policíclico estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados o que forman puentes, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En determinadas modalidades, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras modalidades, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple. El carbociclilo puede estar saturado (es decir, que contiene solo enlaces C-C simples) o insaturado (es decir, que contiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples). Un radical carbociclilo completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales carbociclicos policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la descripción, el término "carbociclilo" incluye radicales carbociclicos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde  $t$  es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o un alquileo lineal o ramificado o cadena de alquenileno, y  $R^c$  es un alquileo lineal o ramificado o cadena de alquenileno, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

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

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

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



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

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

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la especificación, el radical heterociclilo es un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(de los) anillo(s). Los ejemplos de tales radicales heterociclicos incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la descripción, el término "heterociclilo" incluye radicales heterociclicos como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan 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, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde  $t$  es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o un alquileo lineal o ramificado o cadena de alquilenilo, y  $R^c$  es un alquileo lineal o ramificado o cadena de alquilenilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

"N-heterociclilo" o "heterociclilo unido a N" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente, por los radicales heterociclicos. Los ejemplos de dichos radicales N-heterociclicos incluyen, pero no se limitan a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

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

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

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

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente descripción, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de  $(4n+2)$  electrones  $\pi$  deslocalizados, cíclicos, de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillos condensados o que forman puentes. El(Los) heteroátomo(s) en el radical heteroarilo está(n) opcionalmente oxidado(s). Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(los) anillo(s). Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, 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, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-

dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la descripción, el término "heteroarilo" incluye los radicales heteroarilos como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo, alquenilo, alquino, halo, fluoroalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tio, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde  $t$  es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o un alqueno lineal o ramificado o cadena de alqueno, y  $R^c$  es un alqueno lineal o ramificado o cadena de alqueno, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

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

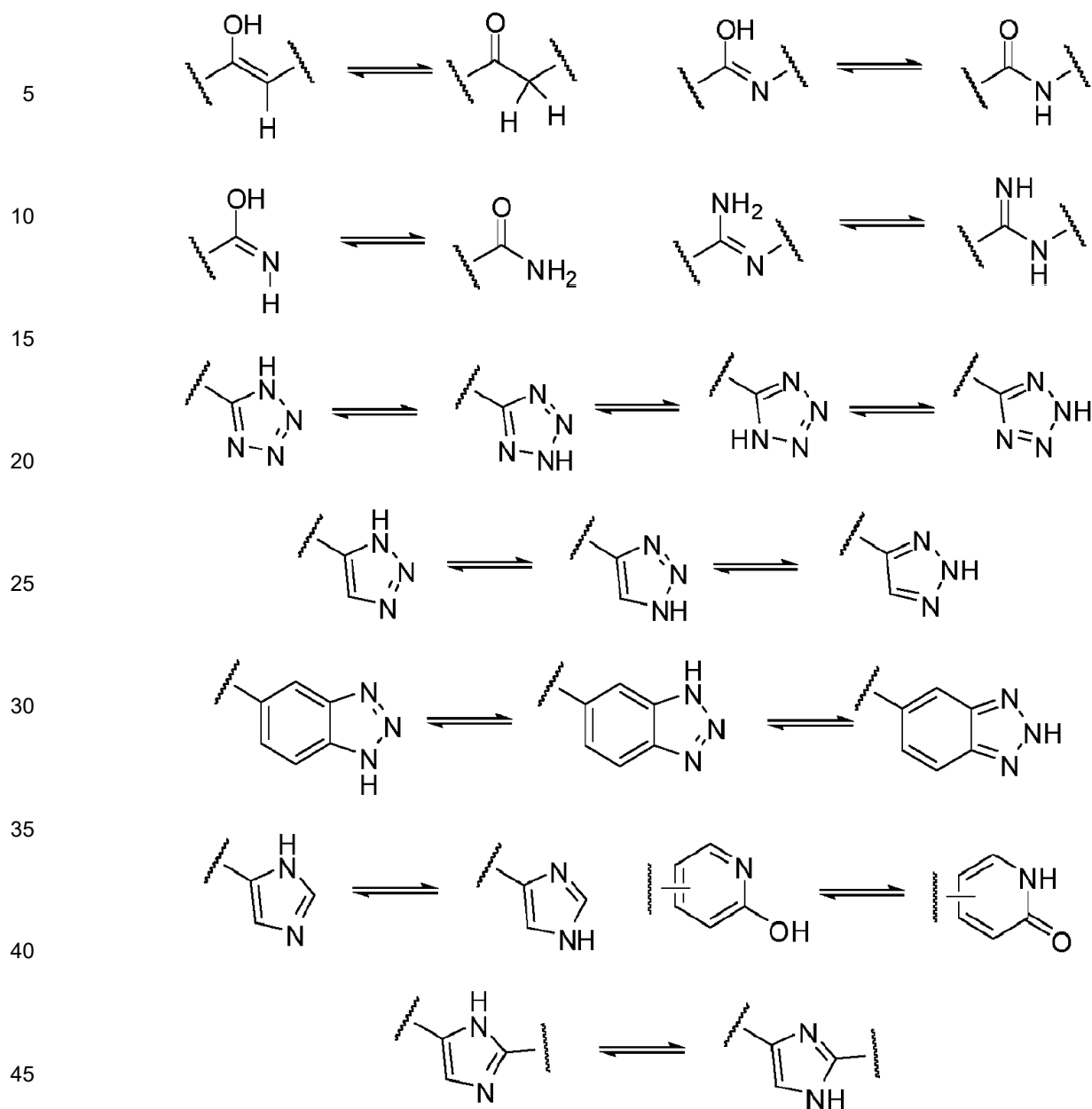
"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente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

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

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

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. A menos que se declare de cualquier otra manera, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos descritos en la presente descripción estén contempladas en esta descripción. Cuando los compuestos descritos en la presente descripción contienen enlaces dobles de alqueno, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que esta descripción incluya tanto los isómeros geométricos tanto E como Z (por ejemplo, *cis* o *trans*). El término "isómero geométrico" se refiere a los isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, *cis* o *trans*) de un enlace doble de alqueno. El término "isómero de posición" se refiere a los isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como *orto*-, *meta*- y *para*-isómeros alrededor de un anillo de benceno.

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



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

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto las sales de adición de ácido y base. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos que se describen en la presente descripción pretende abarcar cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes de los compuestos que se describen en la presente descripción son las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

"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 cualquier otra manera, indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos, 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. Las sales ilustrativas incluyen, por lo tanto, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrógenofosfatos, 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. También se contemplan las sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (ver, por ejemplo, Berge S.M. y otros, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)), la cual se incorpora de esta manera como referencia en su totalidad. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos pueden prepararse al poner en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con los métodos y las técnicas con los que un experto en la técnica 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 cualquier otra manera, indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina. Ver Berge y otros, anteriormente.

Como se usa en la presente descripción, "tratamiento" o "tratar", "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en la presente descripción. Estos términos se refieren a un enfoque 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 la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

"Profármaco" significa un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvólisis a un compuesto biológicamente activo que se describe en la presente descripción. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido o liberación retardada en un organismo mamífero (ver, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Se proporciona una discusión sobre los profármacos en Higuchi, T. y otros, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en su totalidad como referencia en la presente descripción.

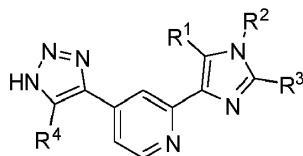
El término "profármaco" también incluye cualquier portador unido covalentemente, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describen en la presente descripción, pueden prepararse mediante la modificación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

Compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos

En la presente descripción se describen los compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos que inhiben una enzima desmetilasa de histonas. Estos compuestos, y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del cáncer y las enfermedades neoplásicas. Por lo tanto, los compuestos descritos en la

presente descripción pueden ser útiles para tratar el cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, leucemia y/o melanoma.

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



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo sustituido con halógeno o alcoxi, heteroarilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R<sup>2</sup> es alquilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo o carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo estando la parte arilo sustituida con halógeno, alquilo, alcoxi, fluoroalquilo o arilo, o heteroarilalquilo en donde heteroarilo es opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo o carbociclilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o -CN; y

cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

Las modalidades preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

Se describe que el compuesto puede tener la estructura que se proporciona en la Tabla 1 (los compuestos 42-54 no son parte de la invención)

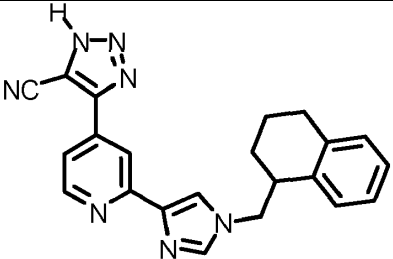
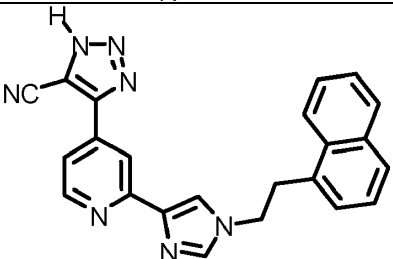
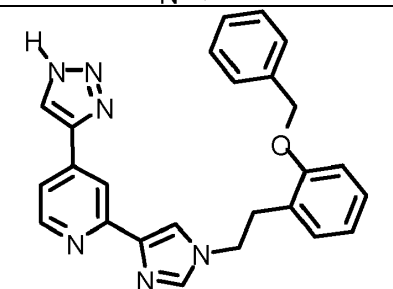
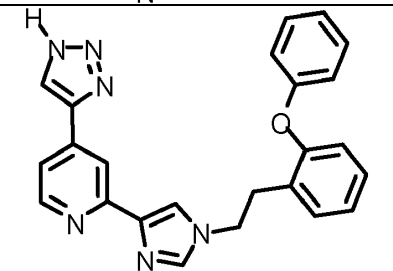
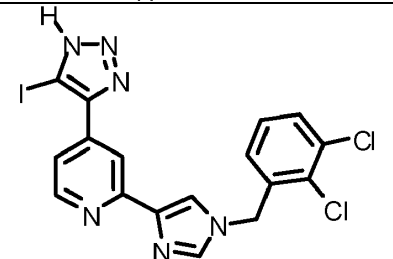
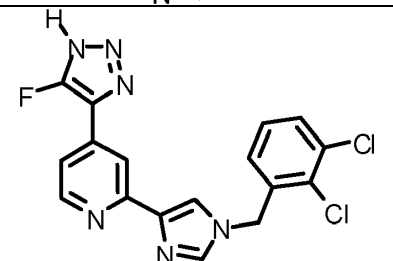
TABLA 1

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

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
8		2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
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
14		4-[2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
15		4-[2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)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
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

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
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
23		2-[1-(2-naftalen-1-iletil)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

(continuación)

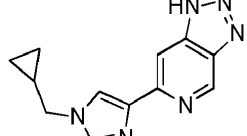
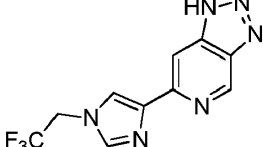
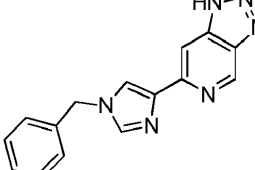
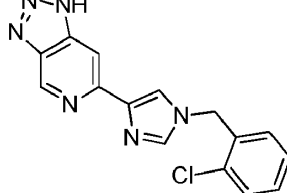
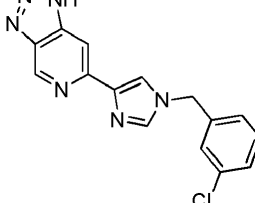
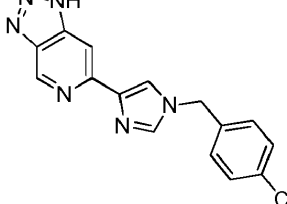
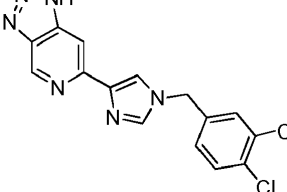
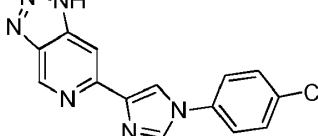
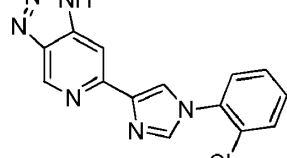
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
28		2-[1-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
29		2-[1-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
30		2-[1-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
31		4-(1H-triazol-4-il)-2-[1-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]imidazol-4-il]piridina
32		2-[1-[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina
33		2-[1-(1-fenilpropan-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

(continuación)

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
35		4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]piridina
36		4-(5-cloro-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]piridina
37		2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]-4-[5-(trifluorometil)-1H-triazol-4-il]piridina
38		4-(5-yodo-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-ilet)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
41		2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)piridina



(continuación)

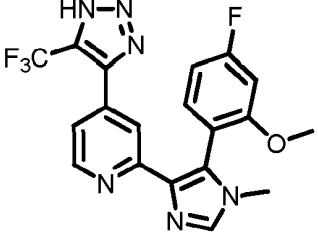
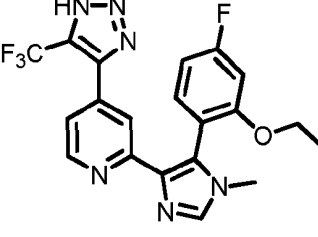
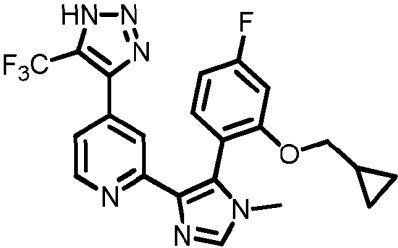
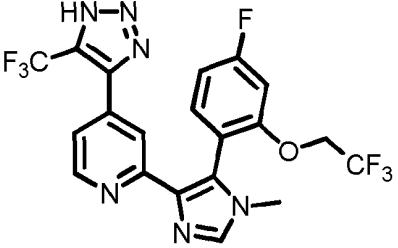
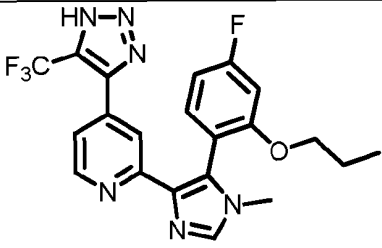
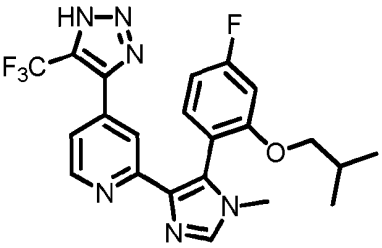
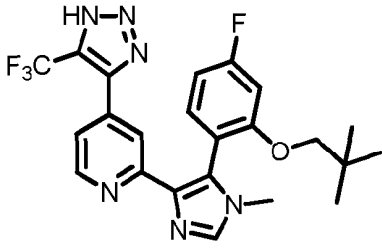
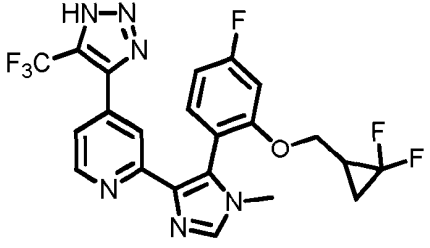
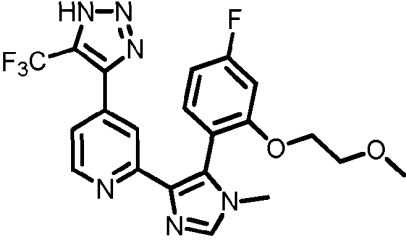
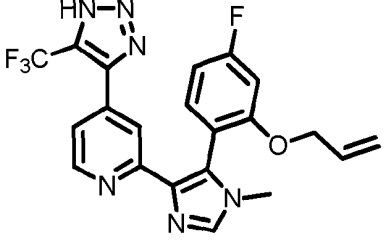
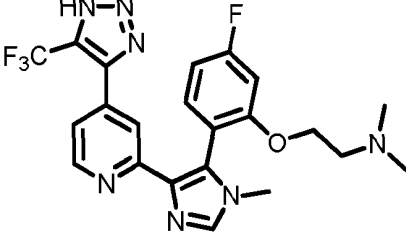
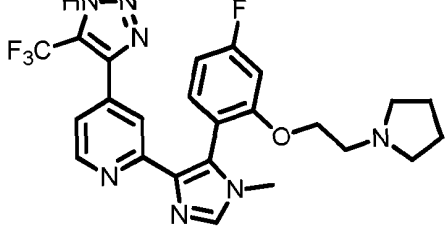
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
42		1-(ciclopropilmetil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
43		4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol
44		1-bencil-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
45		1-[(2-clorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
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

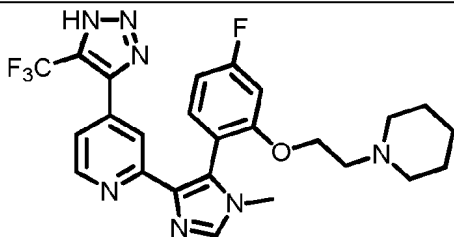
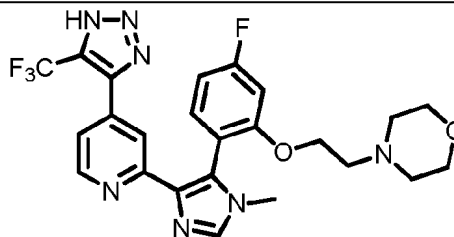
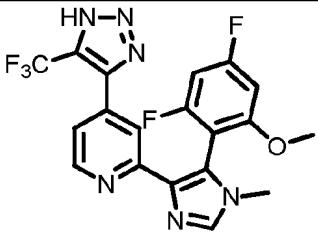
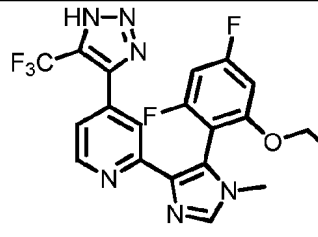
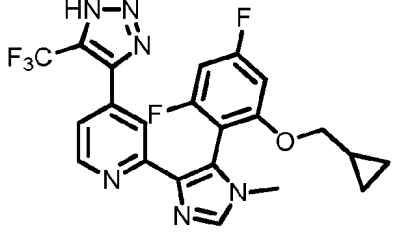
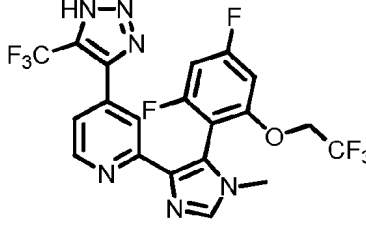
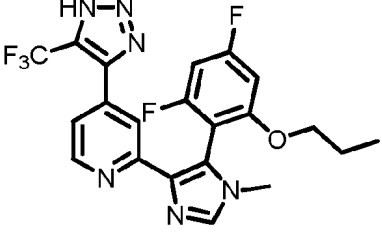
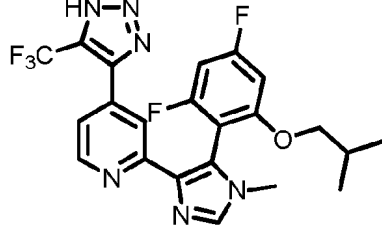
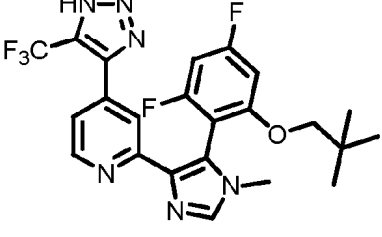
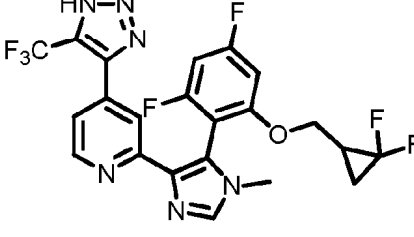
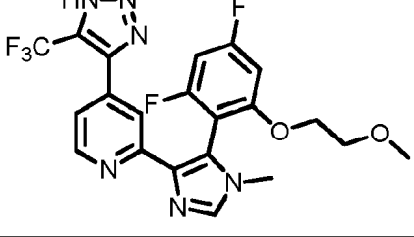
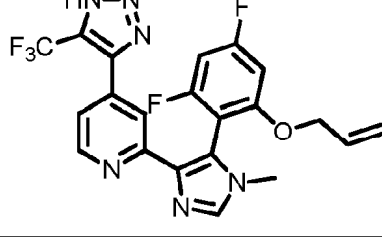
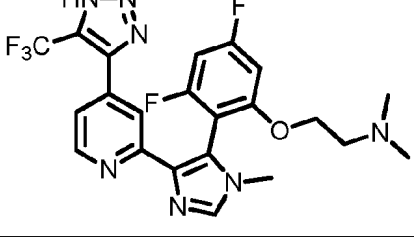
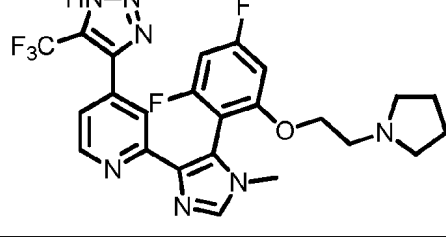
(continuación)

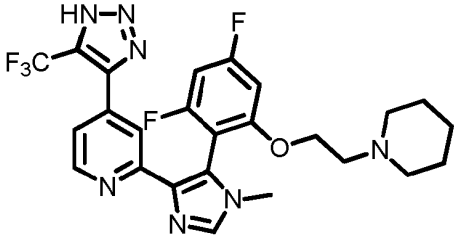
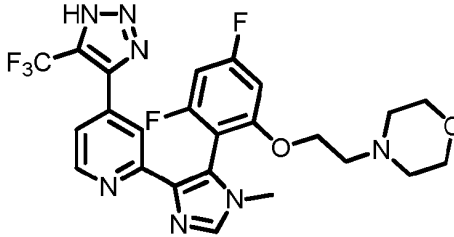
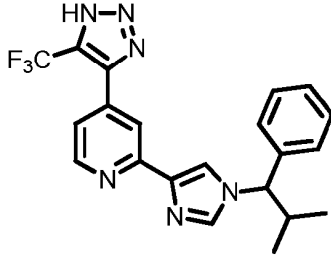
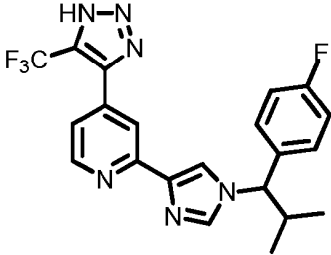
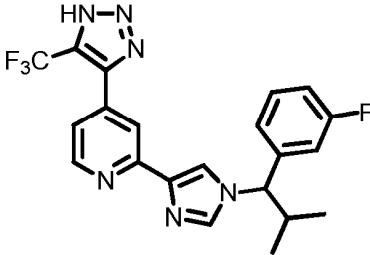
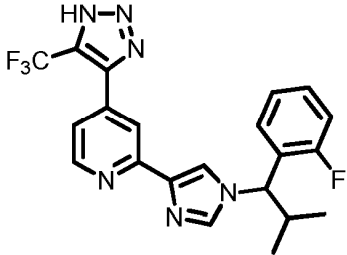
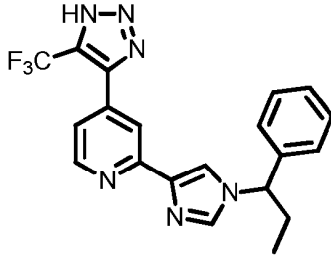
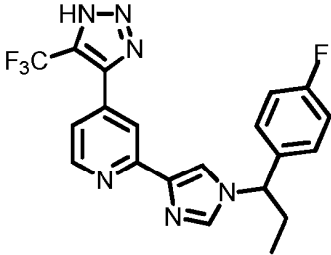
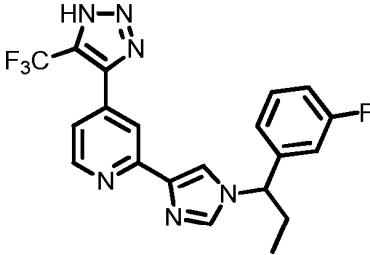
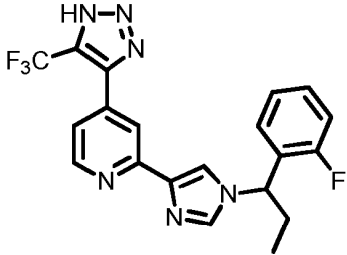
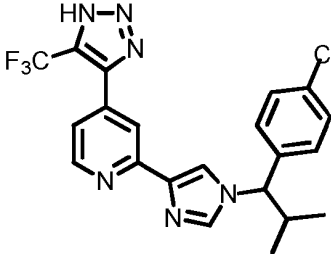
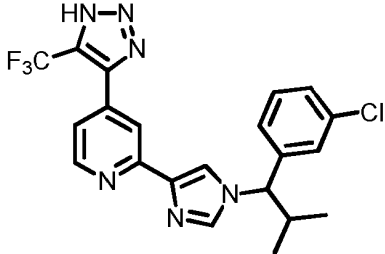
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
51		1-(3-clorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
52		1-(3,5-diclorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
53		5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol
54		5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metil-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]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
56		2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-(5-trifluorometil-1H-triazol-4-il)piridina

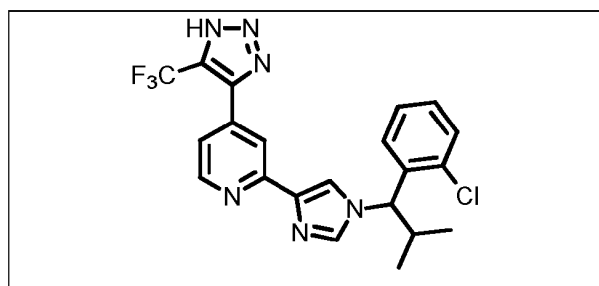
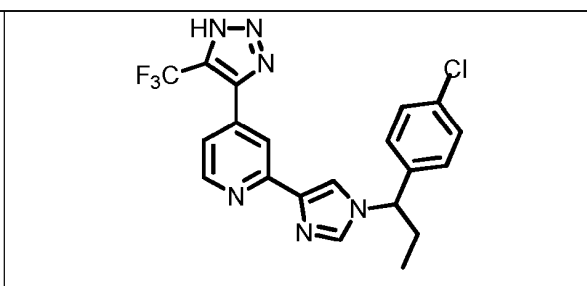
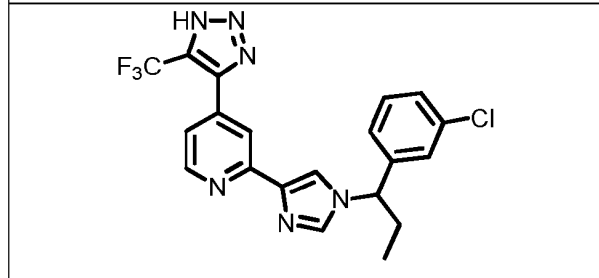
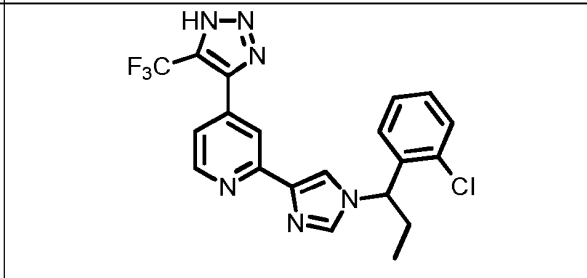
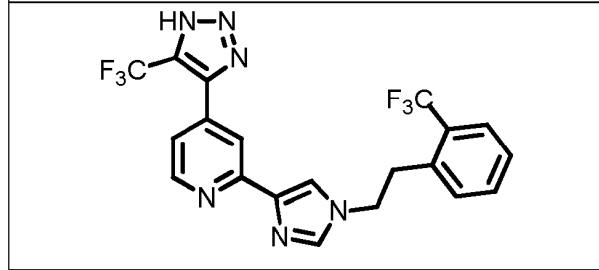
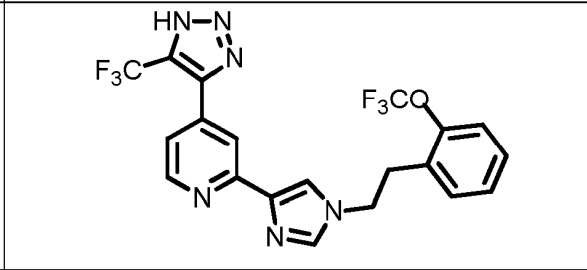
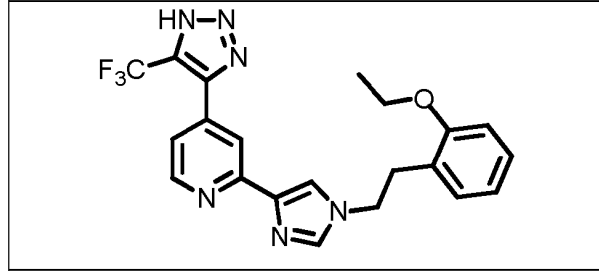
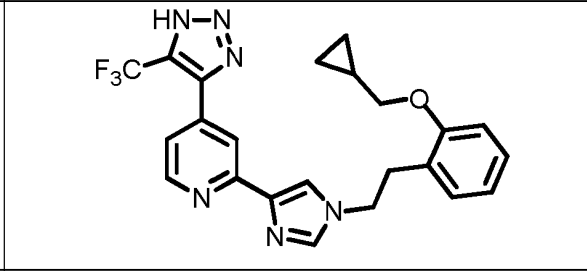
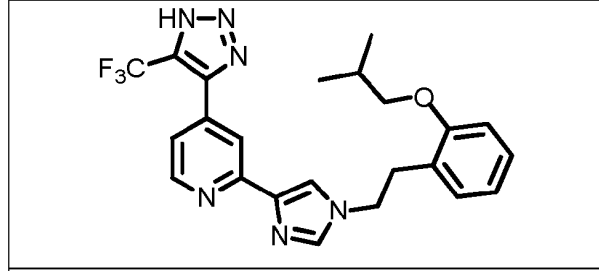
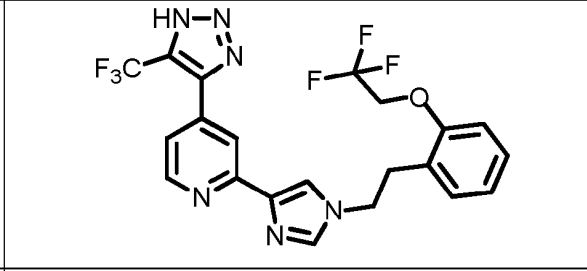
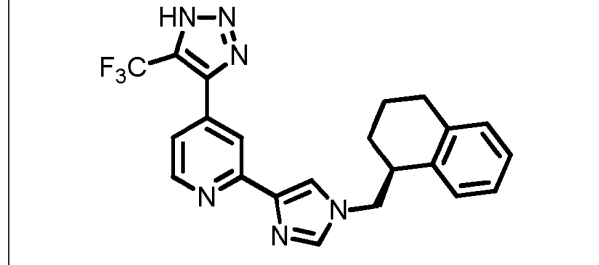
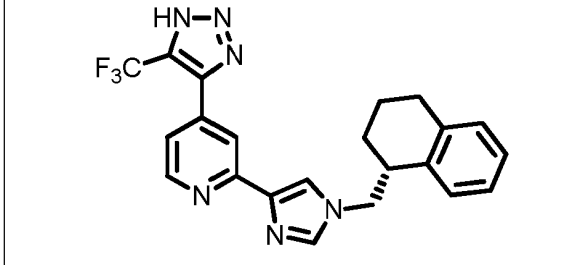
En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción tiene la estructura proporcionada en la Tabla 2 (los últimos cuatro compuestos de la página 42 y los diez compuestos de la página 43 no forman parte de la invención).

TABLA 2

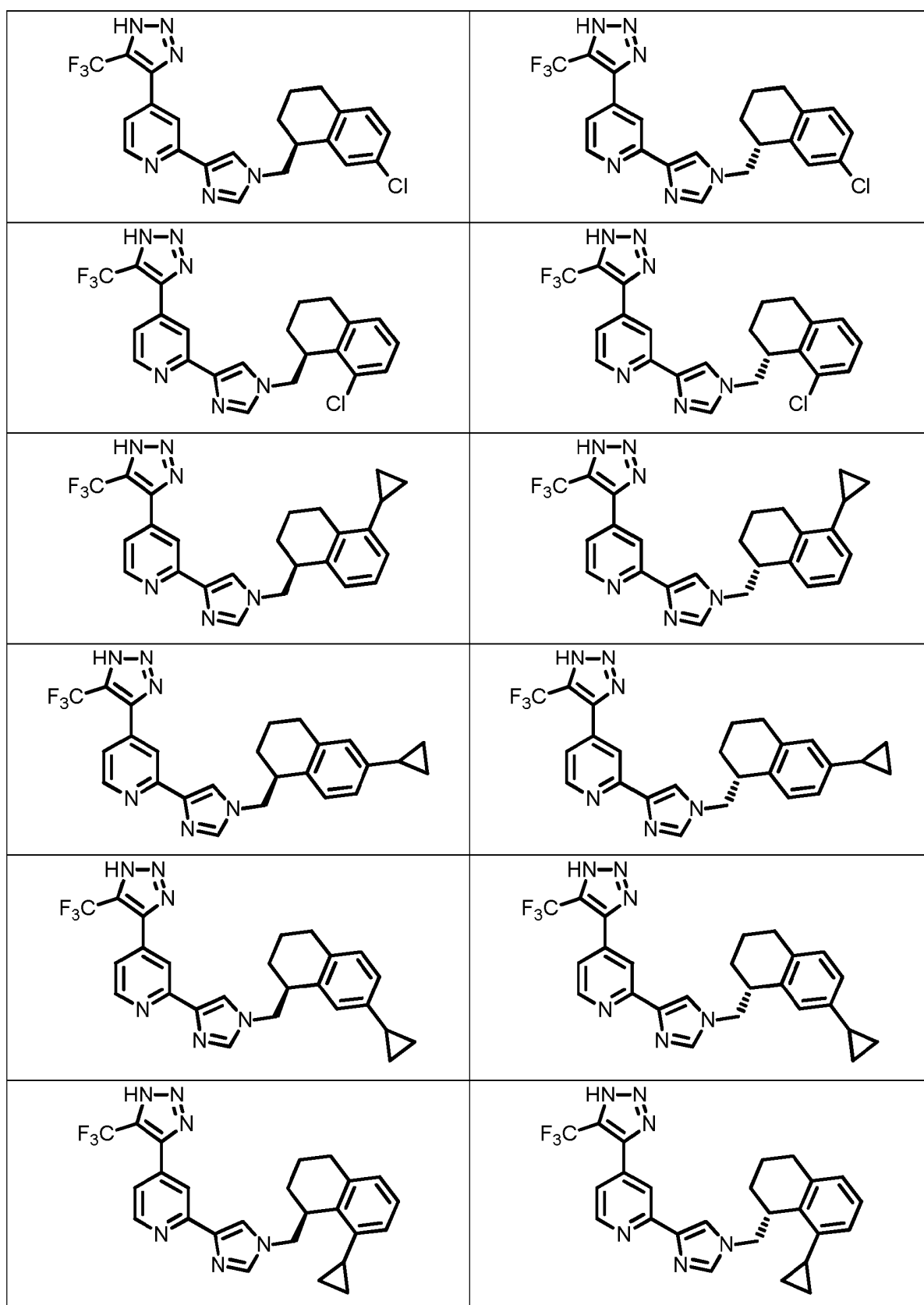
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		

5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		

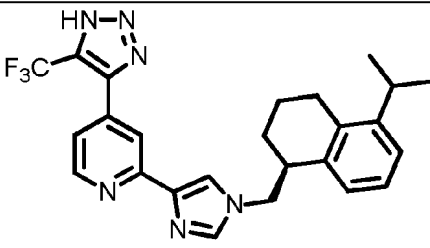
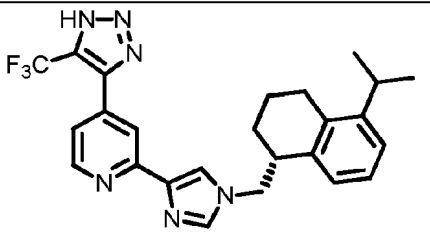
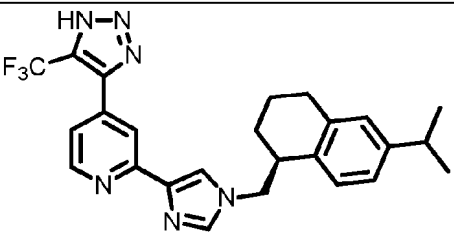
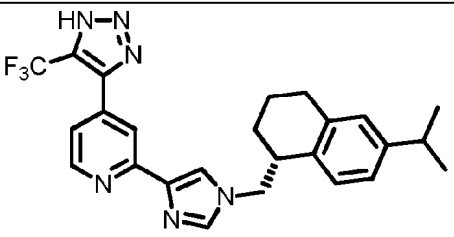
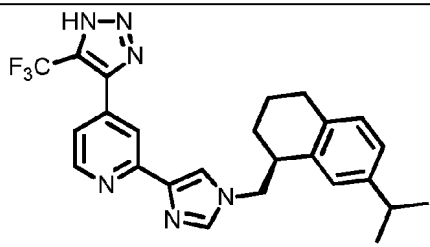
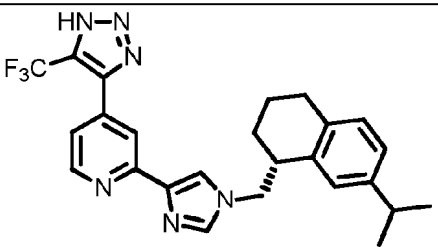
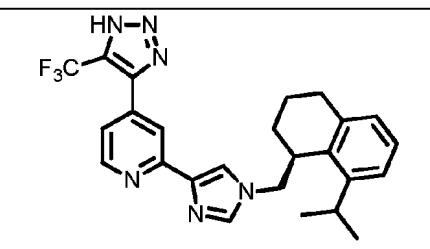
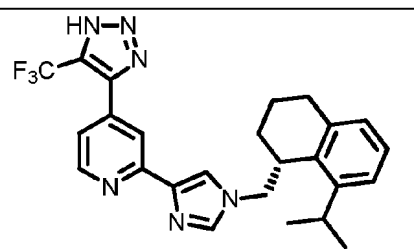
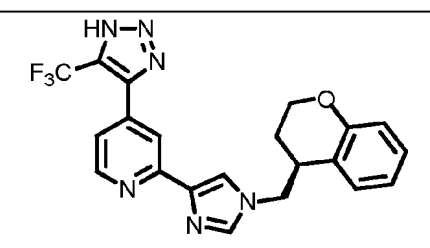
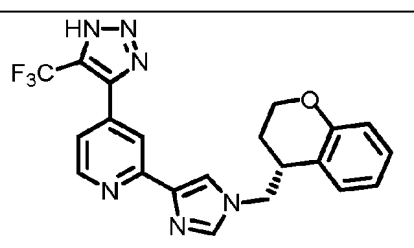
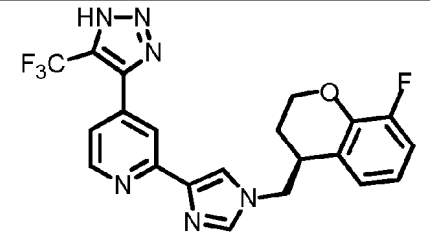
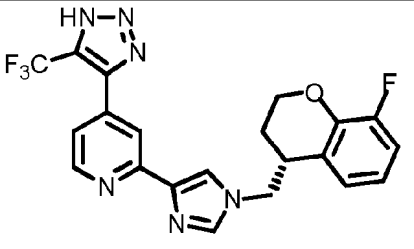
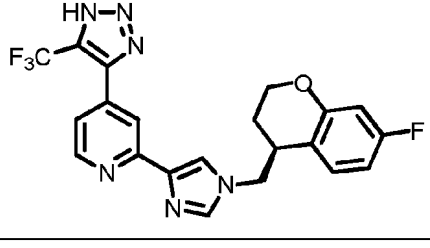
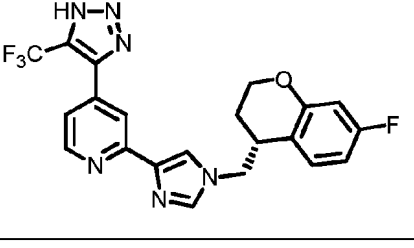


5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		

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

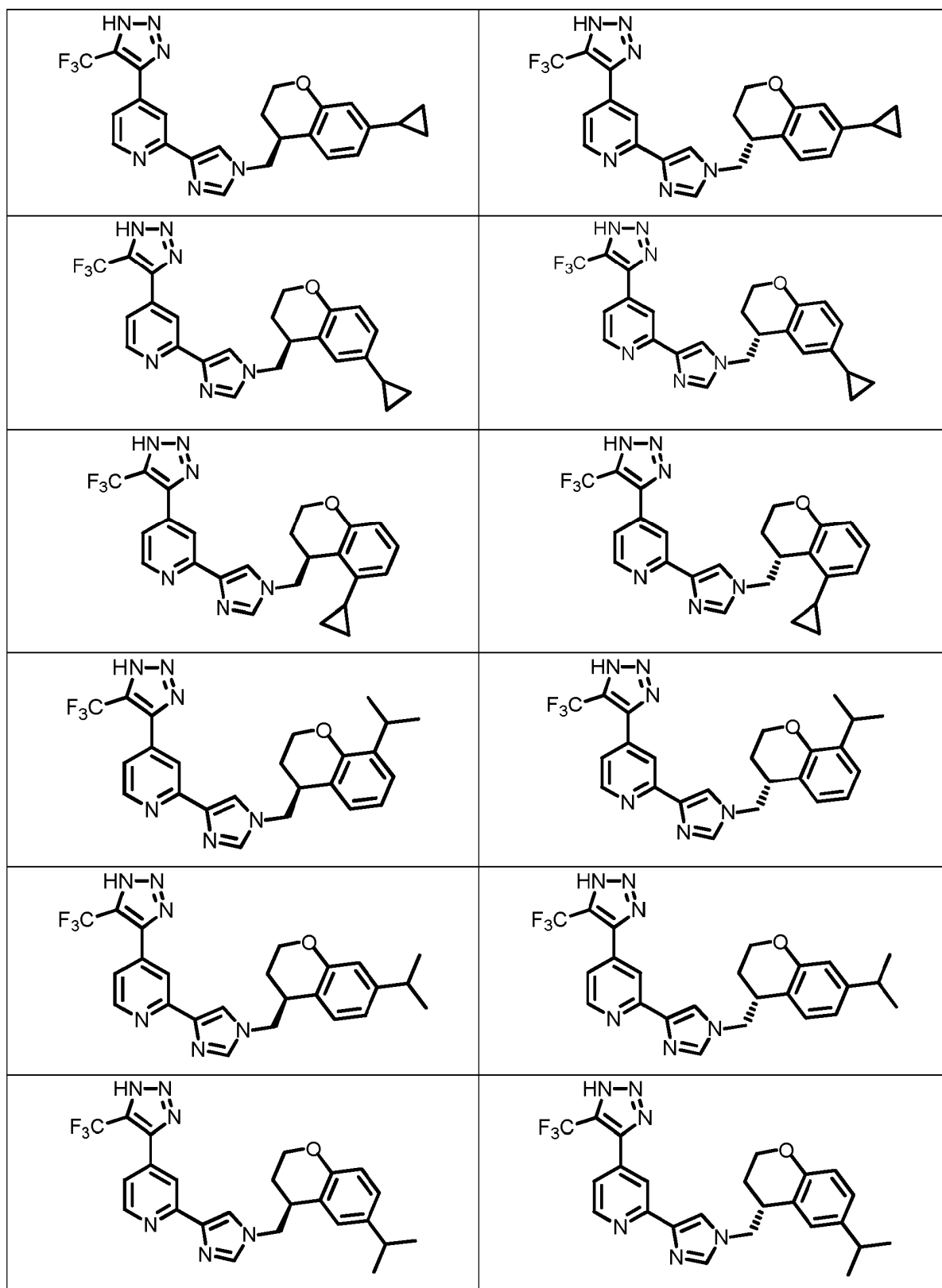
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		



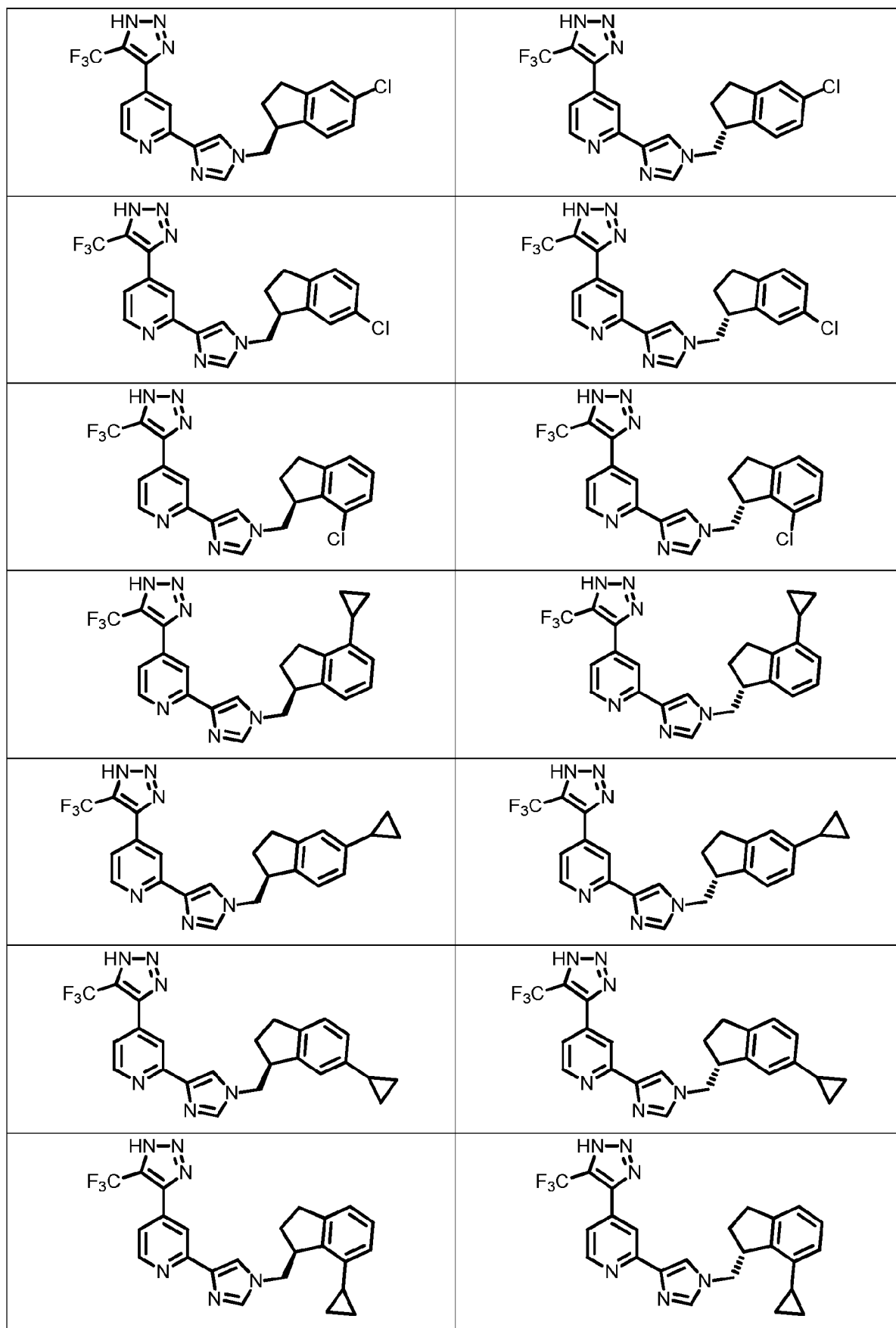


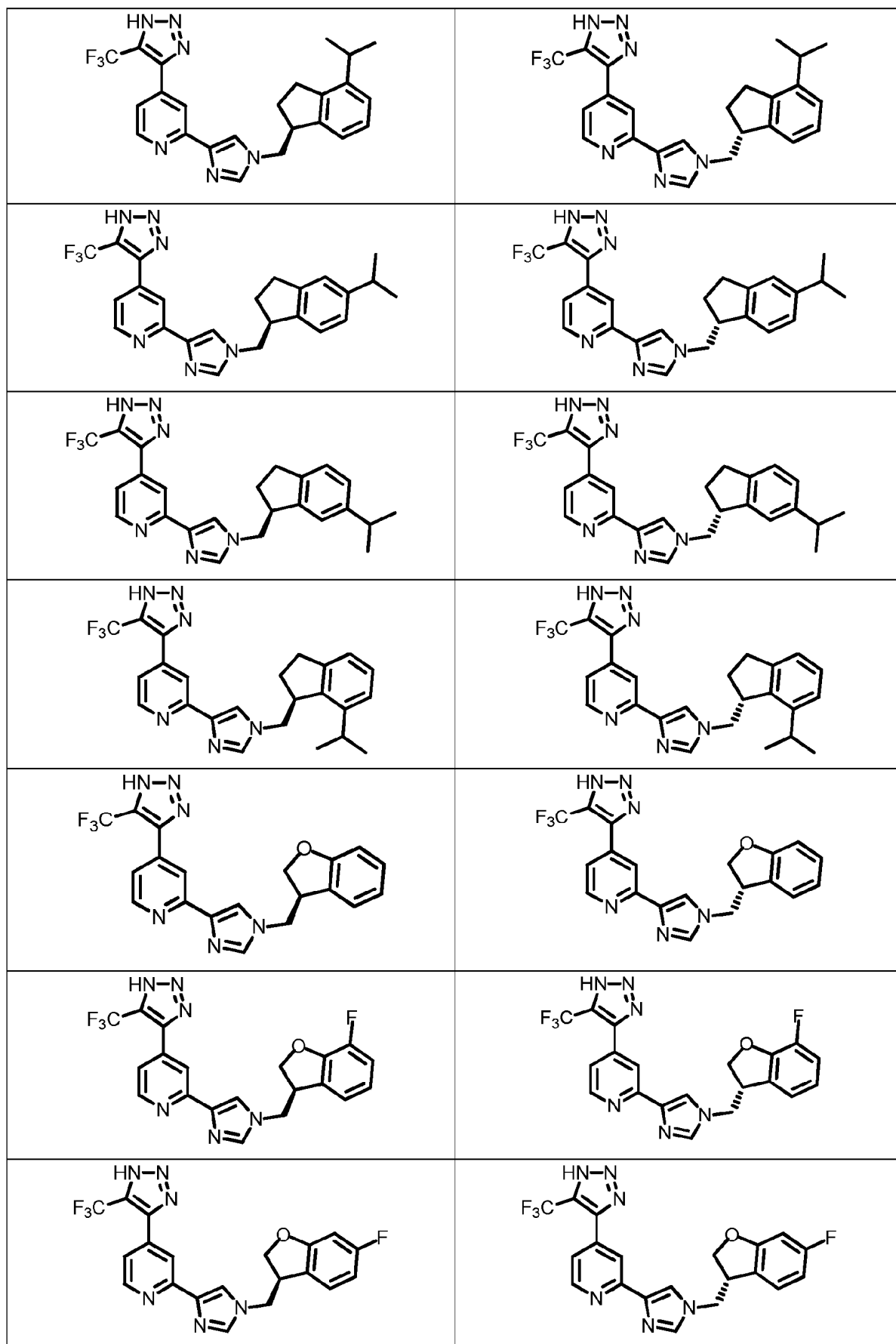
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

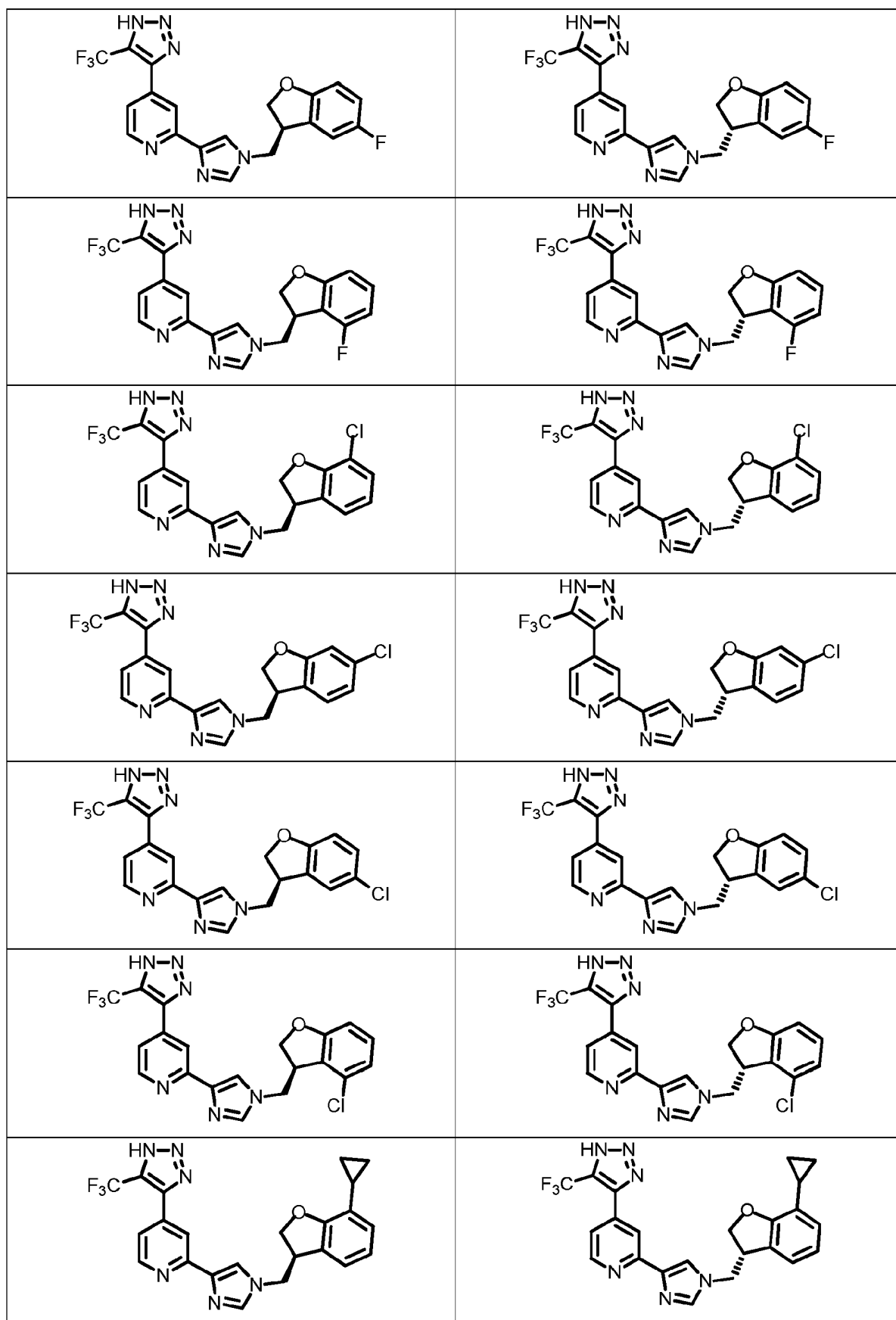
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

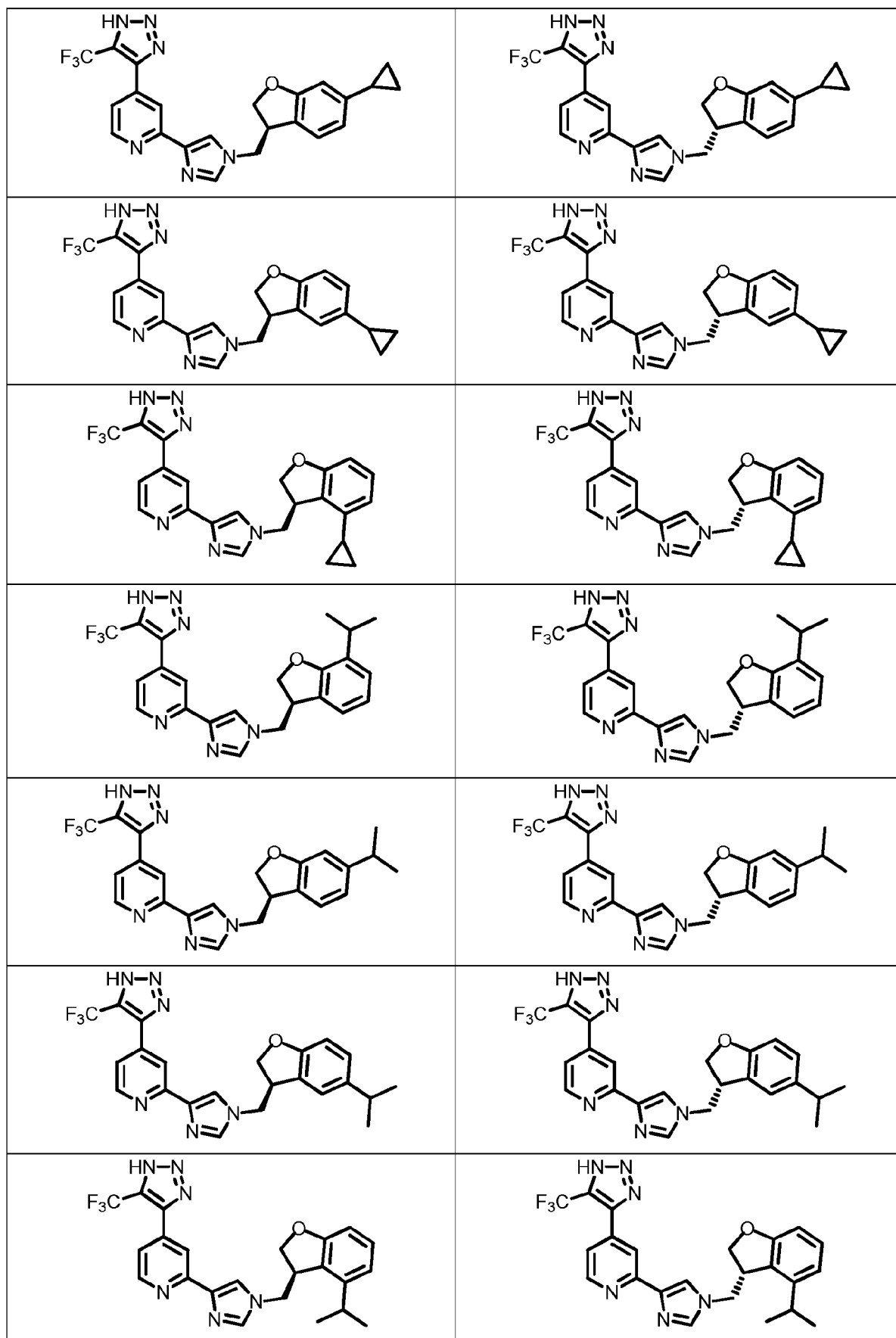


5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

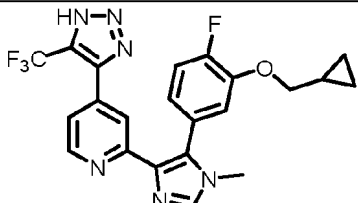
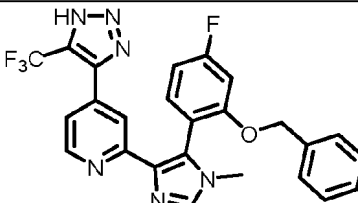
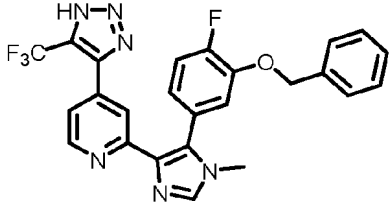
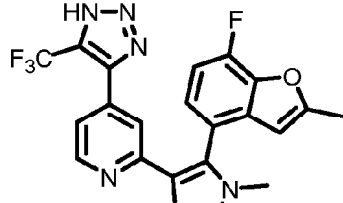
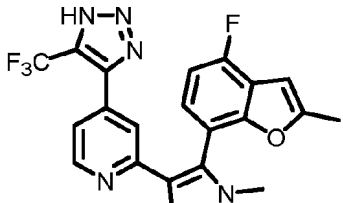
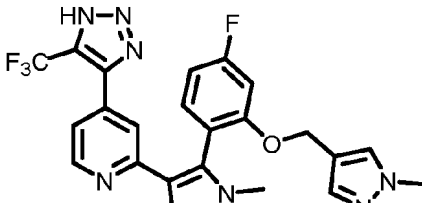
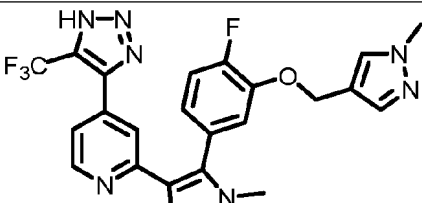
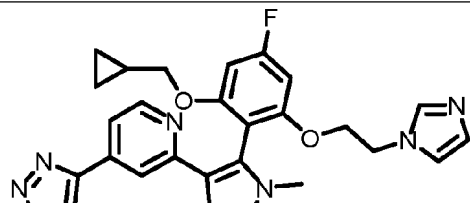
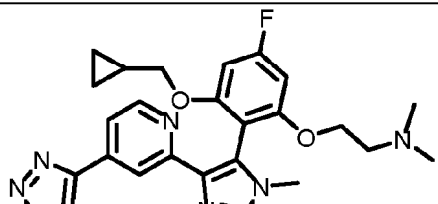
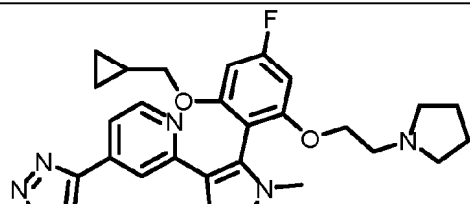
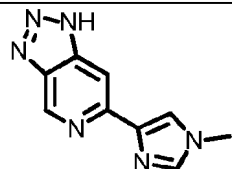
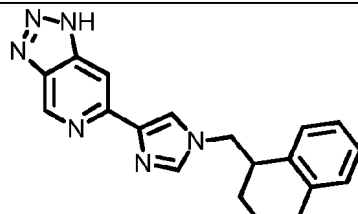
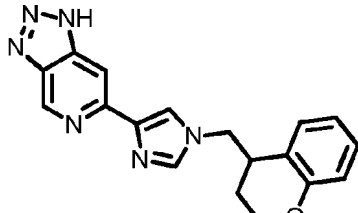
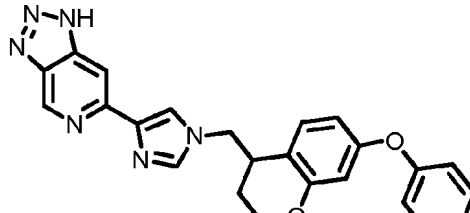


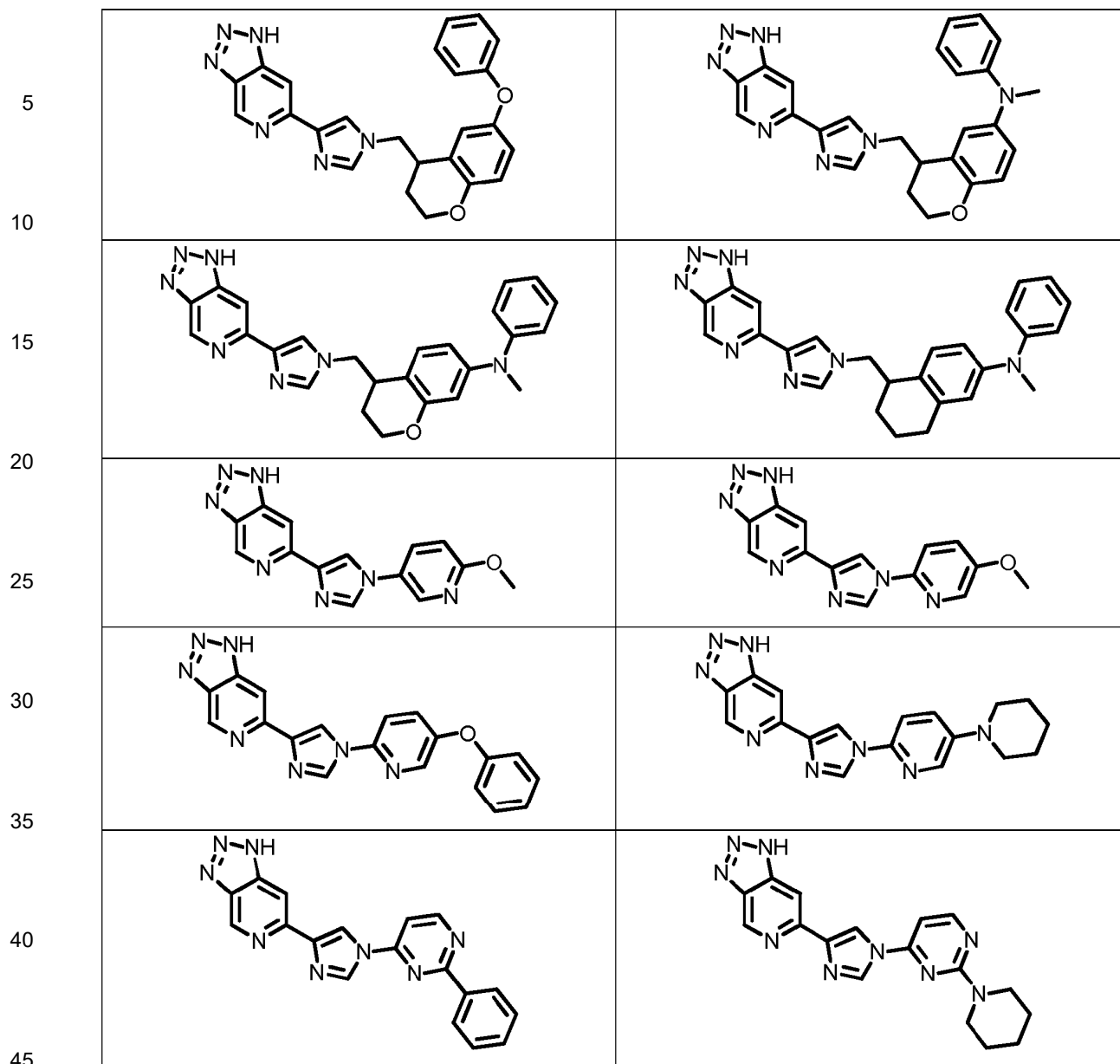








5		
10		
20		
30		
40		
50		
60		



## Preparación de los compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos

Los compuestos usados en las reacciones descritas en la presente descripción se elaboran de acuerdo con las técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en esta técnica, a partir de productos químicos disponibles en el mercado y/o de compuestos descritos en la literatura química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, que incluyen Sigma Chemical y 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 (Hannover, 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).

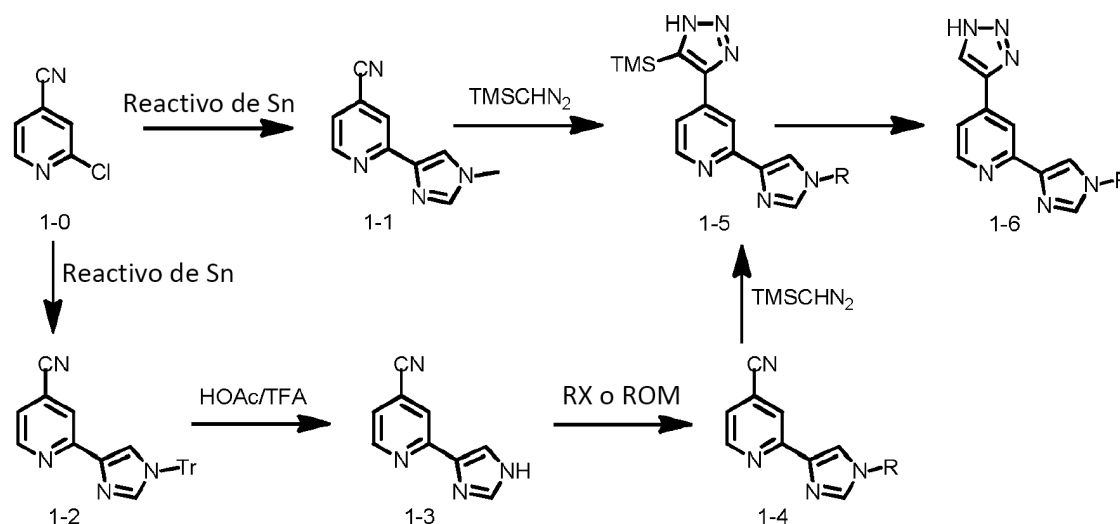
Los métodos conocidos por un experto en la técnica se identifican a través de varios libros de referencia y bases de datos. Los libros y tratados de referencia adecuados que detallan la síntesis de los reactivos útiles en la preparación de los compuestos que se describen en la presente descripción o proporcionan las referencias a los artículos que

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

Los reactivos específicos y análogos también pueden identificarse a través de los índices de los 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 también a través de las bases de datos en línea (American Chemical Society, Washington, D.C., que puede contactarse para más detalles). Los productos químicos que se conocen, pero no están disponibles comercialmente en los catálogos, pueden prepararse por empresas de síntesis química personalizadas, donde muchas de las empresas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y la selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de imidazol-piridina sustituidos que se describen en la presente descripción 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 las rutas de síntesis generales que se describen a continuación en los Esquemas 1-4.

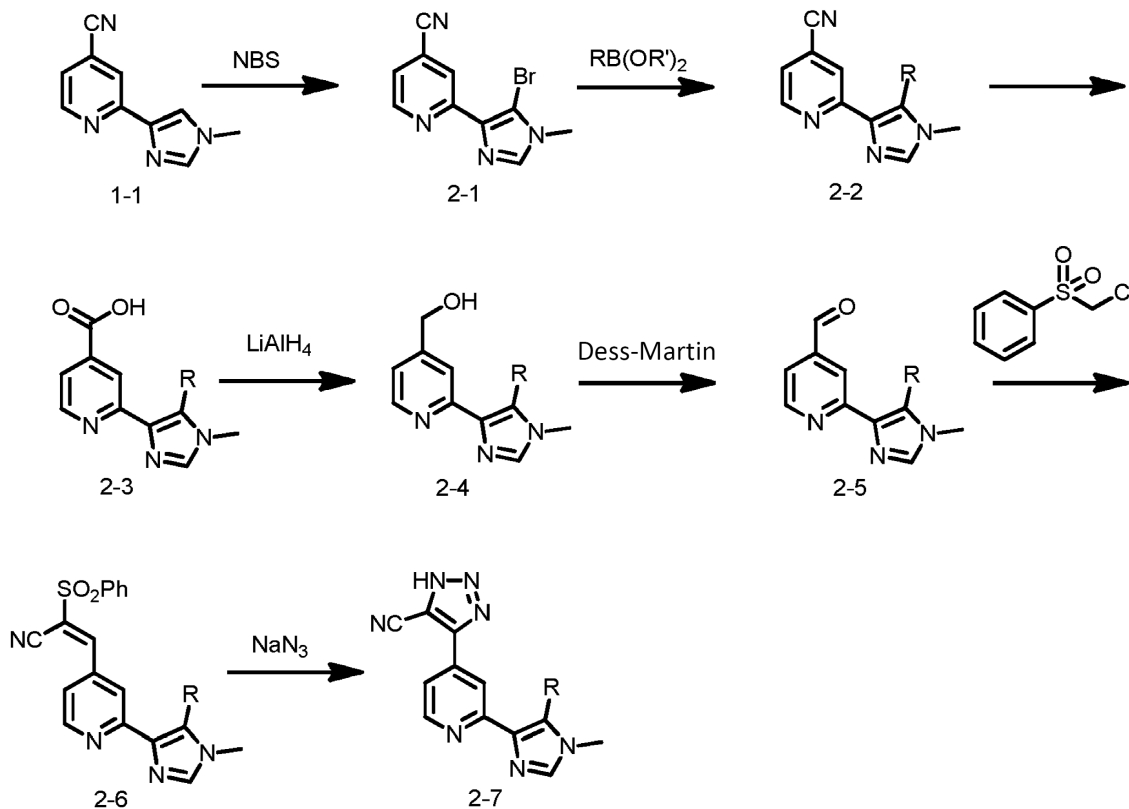
Esquema 1



Con referencia al Esquema 1, el 2-cloro-4-piridinonitrilo (1-0) se somete a acoplamiento de Stille con reactivo de estaño, N-metil-4-(tributilestannil)imidazol o tributilestaño imidazol protegido con tritilo, en presencia de un catalizador, como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), en condiciones 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 mediante el uso de ácidos, como ácido acético y TFA, a temperatura ambiente para dar el compuesto 1-3, que luego se alquila con un derivado de alquilo halogenado o un derivado mesilado para dar 1-4. La reacción de los intermedios de nitrilo 1-1 y 1-4 con diazometano TMS, en presencia de n-butil litio, en un solvente orgánico anhidro, como THF, proporciona el intermedio 1-5 de 4-triazolopiridina protegido por TMS, que sufre desprotección mediante el uso de una base, tal

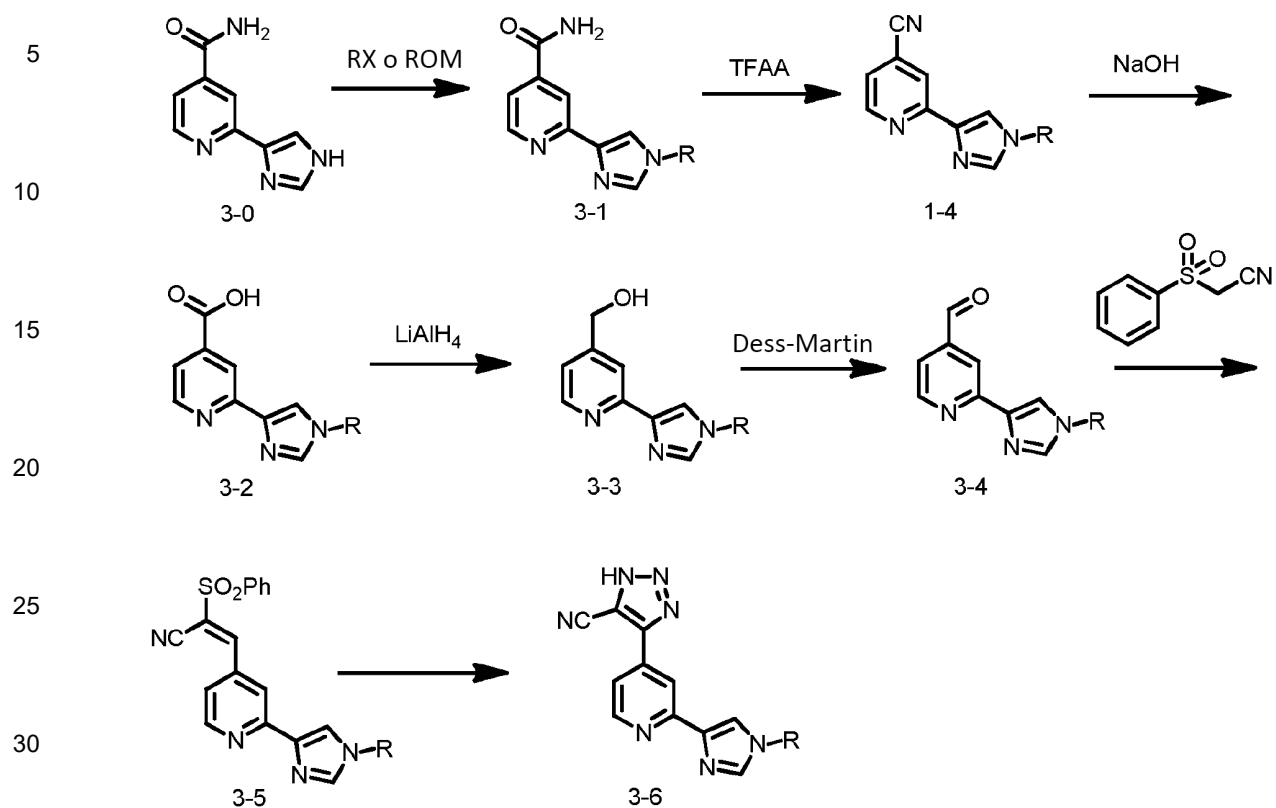
como NaOH, en un solvente orgánico, como MeOH, en condiciones de calentamiento (es decir, 50 °C) para dar el producto final, el compuesto 1-6.

### Esquema 2



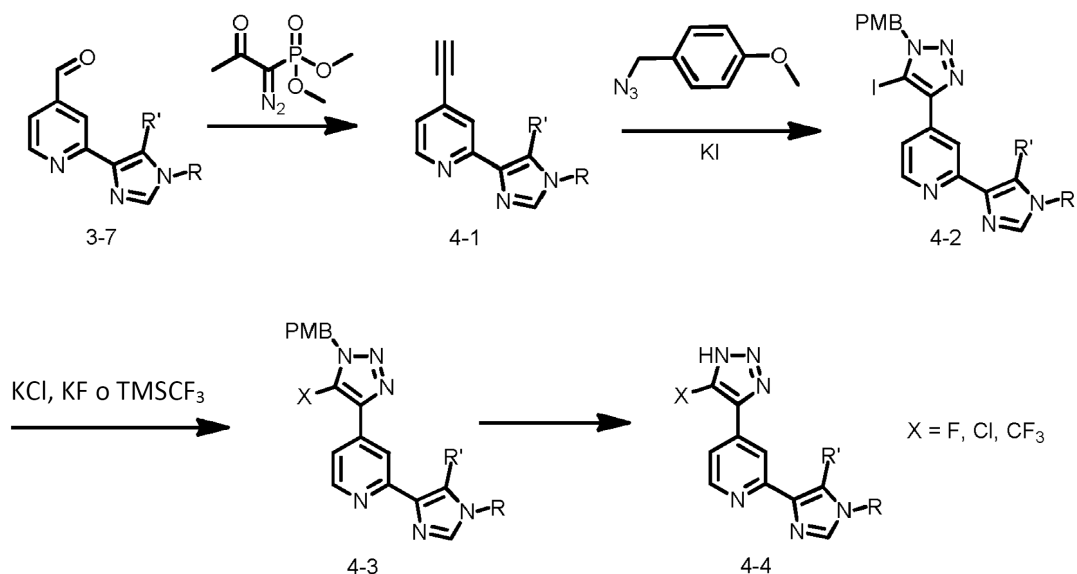
La síntesis de derivados de 2-imidazol 4-triazolopiridina sustituidos se describe en el Esquema 2. El 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo se broma mediante el uso de una cantidad estequiométrica de NBS en un solvente orgánico, como cloruro de metileno, para dar el intermedio bromado 2-1. El compuesto 2-1 luego se somete a acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico aromático para dar 2-2. Luego, el grupo nitrilo se hidroliza al ácido (2-3) al calentar a reflujo en una mezcla de solventes de NaOH concentrado (es decir, 5N o 6N) y EtOH. Luego, el ácido se reduce al alcohol (2-4) mediante el uso de LiAlH<sub>4</sub> en un solvente orgánico, tal como THF. Luego, el alcohol primario se trata con el oxidante Dess-Martin para proporcionar el aldehído 2-5, que luego reacciona con 2-(bencenosulfonil)acetonitrilo en presencia de una base, tal como NaHCO<sub>3</sub>, en un solvente alcohólico, como EtOH, para dar el intermedio 2-6, que luego reacciona con NaN<sub>3</sub> en DMF en condiciones de calentamiento, es decir, 100 °C, para dar el compuesto de 4-triazolopiridina 2-7.

## Esquema 3



35 Haciendo referencia al Esquema 3, similar al Esquema 1, el intermedio 1-4 también puede sintetizarse a partir de 4-amida-2-imidazol piridina (3-0). La alquilación mediante el uso de RX halogenado o ROM de mesilato da 3-1, que puede convertirse en el intermedio de nitrilo 1-4 mediante el uso de anhídrido trifluoroacético, en presencia de un exceso de piridina (es decir, 3 equiv.) en un disolvente orgánico, como cloruro de metileno. Luego, los compuestos finales 3-6 pueden obtenerse mediante el uso de procedimientos similares a los descritos en el Esquema 2.

## Esquema 4

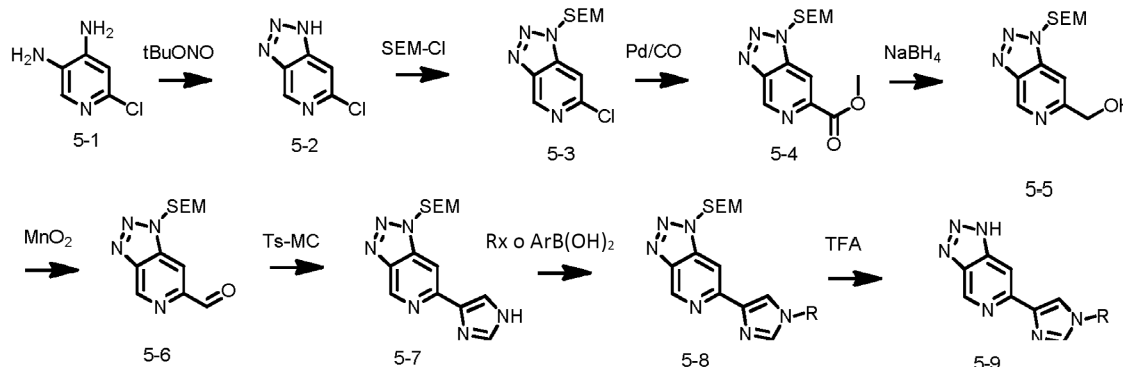


La síntesis de los análogos 4-4 de triazol sustituidos se muestra en el Esquema 4. A partir del aldehído 3-7, se añade éster dimetilico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico a una mezcla del aldehído y una base, como carbonato de potasio, en un solvente alcohólico, es decir, MeOH, para dar el alquino intermedio (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, como trietilamina, para dar el intermedio 4-2 de yodo-triazol. La conversión del yodo en varias sustituciones puede lograrse al tratar 4-2 con KF, KCl o TMSF<sub>3</sub> en una mezcla de solventes, como CH<sub>3</sub>CN y H<sub>2</sub>O, y al calentar a temperatura elevada, es decir, 160 °C, en un horno de microondas, seguido de la desprotección del grupo PMB mediante el uso de TFA en condiciones de calentamiento, es decir, 60 °C, para dar los compuestos finales 4-4.

En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse entre los diversos sustituyentes que se enseñan de cualquier otra manera en la presente descripción.

Los compuestos derivados de azabenzotriazol sustituidos, que no forman parte de la invención, se preparan mediante la ruta sintética general descrita a continuación en el Esquema 5.

Esquema 5



Haciendo referencia al Esquema 5, el tratamiento de diaminopiridina 5-1 con reactivo de diazotización proporcionó azabenzotriazol 5-2, que posteriormente se protegió con un grupo protector SEM. La carbonilación de 5-3 en presencia de metanol y catalizador de paladio proporcionó 5-4 que se redujo a alcohol 5-5 y se reoxidó al aldehído 5-6 correspondiente. El tratamiento con el reactivo Ts-MIC seguido de un tratamiento con amoníaco proporcionó imidazol 5-7. La alquilación con haluro de alquilo en condiciones básicas o el acoplamiento con un ácido borónico en condiciones de reacción de Chan-Lam proporcionó 5-8. Eliminación del grupo protector SEM en condiciones fuertemente ácidas proporcionó 5-9.

#### Composiciones farmacéuticas

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

En consecuencia, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado de imidazol-piridina sustituido de la Fórmula (Ic), o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable de este, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El(Los) portador(es) (o excipiente(s)) es(son) aceptable(s) o adecuado(s) 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 modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En determinadas modalidades, el compuesto derivado de imidazol-piridina sustituido como se describe por la Fórmula (Ic) es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5 %, o menos de aproximadamente 1 %, o menos de aproximadamente 0,1 %, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como

productos o intermedios contaminantes que se generan, 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 u otro material adecuado fácil de disolver en el tracto digestivo. Pueden usarse portadores sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. (Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado de imidazol-piridina sustituido como se describe en la presente descripción, puede ser diferente, en dependencia del estado del paciente (por ejemplo, humano), es decir, la etapa de la enfermedad, el estado general de salud, la edad y otros factores que un experto en la técnica médica usará para determinar la dosis.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de una manera apropiada para la enfermedad a tratar (o prevenir) según lo determinen las personas expertas en las técnicas médicas. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas se determinarán por factores tales como la condición del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento apropiados proporcionan la(s) composición(ones) en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tales como remisiones parciales o completas más frecuentes, o más tiempo libre de enfermedad y/o supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente pueden determinarse mediante el uso de modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen sanguíneo del paciente.

Las dosis orales generalmente pueden variar de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

#### Desmetilasa de histonas

La cromatina es el complejo de ADN y proteína que forma los cromosomas. Las histonas son el principal componente proteico de la cromatina, que actúan como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por las modificaciones covalentes de las proteínas histonas y por las proteínas de unión no histonas. Se conocen varias clases de enzimas que pueden modificar covalentemente las histonas en varios sitios.

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

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

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

La primera desmetilasa de lisina descubierta fue la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1/KDM1), que desmetila H3K4 o H3K9 monometiladas o dimetiladas, mediante el uso de la flavina como cofactor. Se predijo una segunda

clase de dominio Jumonji C (JmjC) que contenía desmetilasas de histonas, y se confirmó cuando se encontró una desmetilasa de H3K36 mediante el uso de un ensayo de liberación de formaldehído, que se denominó dominio JmjC que contenía desmetilasa 1 de histona (JHDM1/KDM2A).

- 5 Subsecuentemente se identificaron más proteínas que contienen el dominio JmjC y pueden agruparse filogenéticamente en siete subfamilias: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY y el dominio JmjC solo.

#### 10 FBXL10 y FBXL11

10 La proteína F-box y de repetición enriquecida en leucina 10 (FBXL10) y la proteína F-box y de repetición enriquecida en leucina 11 (FBXL11) son proteínas multifuncionales de la familia F-box que desmetilan la histona H3 a través de un mecanismo basado en la hidroxilación. La FBXL10, también conocida como desmetilasa 2B específica de lisina (K) (KDM2B) o desmetilasa de histonas 1B que contiene el dominio Jumonji C (JHDM1B), desmetila  
15 preferentemente la K4 trimetilada y la K36 dimetilada de la histona H3, pero tiene una actividad débil o nula para la H3K36 mono y trimetilada. La FBXL10 contiene tres dominios: un dominio JMJC catalítico, un dominio F-box y un dominio CXXC de unión al ADN. El dominio JMJC del extremo N-terminal coordina el hierro y el  $\alpha$ -cetoglutarato para catalizar la desmetilación a través de un mecanismo basado en la hidroxilación. El dominio CXXC de unión al ADN  
20 permite que la FBXL10 se una preferentemente a la región transcrita del ARN ribosomal, lo que lleva a la represión de la transcripción del gen del ARN ribosomal y, en última instancia, a la inhibición del crecimiento y la proliferación celular. Se ha encontrado que la FBXL10 se sobreexpresa en la leucemia mieloide aguda, el carcinoma de vejiga y el adenocarcinoma ductal pancreático. Recientemente, se ha demostrado que la FBXL10 regula la expresión de genes diana de Polycomb, estas proteínas son reguladores epigenéticos esenciales para la diferenciación de células madre. Esta regulación implica la participación de la FBXL10 en la tumorigénesis a través de la regulación de estos  
25 genes diana de Polycomb.

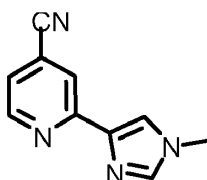
La FBXL11, también se conoce como KDM2A o JHDM1A, desmetila la K36 mono- y dimetilada de la histona H3. El dominio CXXC de unión al ADN reconoce el ADN no metilado y se dirige a las regiones de islas CpG donde elimina específicamente la metilación de H3K36. Además, se requiere la FBXL11 para mantener un estado heterocromático, la integridad centromérica y la estabilidad genómica durante la mitosis. Además, la FBXL11 es un regulador negativo clave de NF-KB. Se ha observado la sobreexpresión de la FBXL11 en líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), donde la FBXL11 regula positivamente el fósforo-ERK1/2 al reprimir la expresión de DUSP3 en las líneas celulares de NSCLC. La regulación negativa de la expresión del gen gluconeogénico mediante la FBXL11 da como resultado la supresión de dos enzimas gluconeogénicas limitantes de la velocidad, fundamentales para mantener la homeostasis de la glucosa en sangre.

También se describe, pero no forma parte de la invención, un método para inhibir una enzima histona desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima histona desmetilasa con un compuesto de la Fórmula (Ic).

#### 40 Ejemplos

##### I. Síntesis química

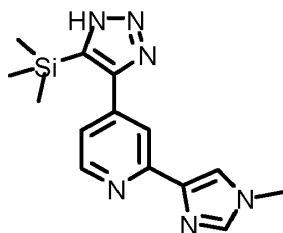
A menos que se observe de cualquier otra manera, los reactivos y los solventes se usaron tal como se recibieron de los suministradores comerciales. Los solventes anhidros y la cristalería secada al horno se usaron para las transformaciones de síntesis sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se optimizaron. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron sobre gel de sílice a menos que se observe de cualquier otra manera. Los espectros se dan en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento J se informan en hercios. Para los espectros de protones se usó el pico del solvente como el pico de referencia. Preparación 1A: 2-(1-metilimidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo



Una mezcla de 2-cloro-4-piridinonitrilo (1,85 g, 13,4 mmol), N-metil-4-(tributylestannil)imidazol (5 g, 13,4 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,42 g, 1,34 mmol) en DMF (50 ml) se agitó durante 3 horas a 130 °C en N<sub>2</sub>. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1) para proporcionar el compuesto del título (2,0 mg, 80 %). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>, 185; Encontrado, 185.

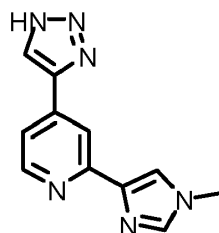
Preparación 1B: trimetil-[4-[2-(1-metilimidazol-4-il)piridin-4-il]-1H-triazol-5-il]silano





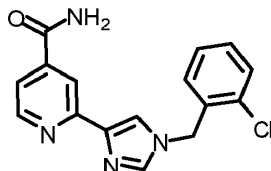
A una solución de TMSCHN<sub>2</sub> (0,76 ml, 1,52 mmol) en THF se le añadió n-BuLi (0,60 ml, 1,52 mmol) a 0 °C, se agitó durante 20 min, luego se añadió una solución de 2-(1-metilimidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (200 mg, 1,09 mmol) en THF y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. LC/MS mostró que la reacción se completó, sat. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc, se secó, se concentró para dar el compuesto del título (296 mg, 90 %). [M+H] Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>Si, 299; Encontrado, 299.

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



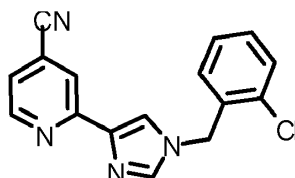
Una mezcla de trimetil-[4-[2-(1-metilimidazol-4-il)piridin-4-il]-1H-triazol-5-il]silano (296 mg, 0,99 mmol) y NaOH (2,2 ml, 4,46 mmol, 2 M) en MeOH se agitó durante la noche a 50 °C. LC/MS mostró que la reacción se completó, se añadió H<sub>2</sub>O, se extrajo con acetato de etilo, se secó, se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (38 mg, 18 %) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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 C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>, 227; Encontrado, 227. Preparación 2A: 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-carboxamida

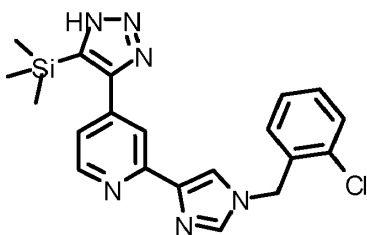


Una mezcla de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carboxamida (1 g, 5,32 mmol), 1-bromometil-2-clorobenceno (2,17 g, 10,64 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,47 g, 10,64 mmol) en DMF (50 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. LC/MS mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1) para proporcionar el compuesto del título (1,2 mg, 66 %). [M+H] Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O, 313; Encontrado, 313.

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

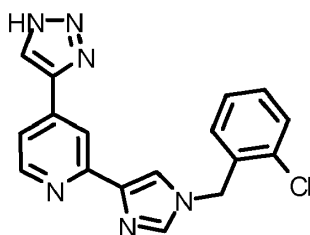


A una solución de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-carboxamida (1,2 g, 3,54 mmol) y piridina (0,91 g, 10,64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió anhídrido de ácido trifluoroacético (1,62 g, 7,08 mmol) a 0 °C, que luego se agitó durante 2 horas a 0 °C. LC/MS mostró que la reacción se completó. Se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EA = 1/3) para dar el título compuesto (844 mg, 74 %). [M + H] Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>, 295; Encontrado, 295. **Preparación 2C:** [4-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-il]-trimetilsilano



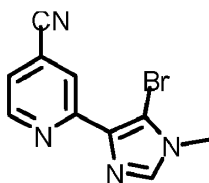
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación IB. [M+H] Calculado para  $C_{20}H_{21}ClN_6Si$ , 409; Encontrado, 409.

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

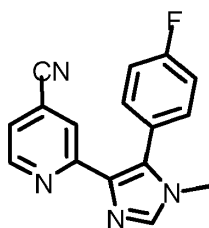


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 44 % de acuerdo con el procedimiento de la última etapa del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  5,58 (2H, s), 7,44-7,54 (4H, m), 8,03 (1H, d,  $J$  = 5,7 Hz), 8,22 (1H, s), 8,55- 8,65 (4H, m). [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{13}ClN_6$ , 337; Encontrado, 337.

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

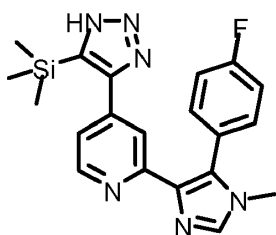


A una solución de 2-(1-metilimidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (600 mg, 3,26 mmol, Preparación 1A) en  $CH_2Cl_2$  (30 ml), se añadió NBS (610 mg, 3,42 mmol) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se lavó con  $H_2O$ , se secó y se concentró para dar el compuesto del título (810 mg, 95 %). [M+H] Calculado para  $C_{10}H_7BrN_4$ , 263; Encontrado, 263. Preparación 3B: 2-[5-(4-fluorofenil)-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-carbonitrilo



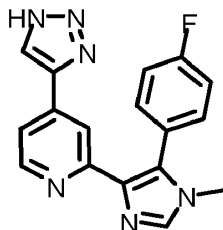
Una mezcla de 2-(5-bromo-1-metilimidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (1 equiv.), ácido 4-fluorofenilborónico (1,2 equiv.),  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,1 equiv.) y  $Na_2CO_3$  2M (2 equiv.) se sometió a reflujo en dioxano durante la noche en  $N_2$ , se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $DCM/MeOH$  = 20/1) para dar el compuesto del título (140 mg, 50%). [M+H] Calculado para  $C_{16}H_{11}FN_4$ , 279; Encontrado, 279.

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



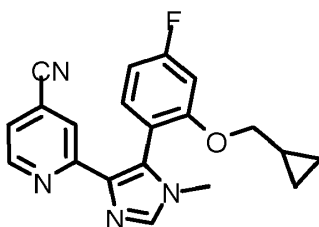
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 87 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación IB. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>Si, 393; Encontrado, 393.

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



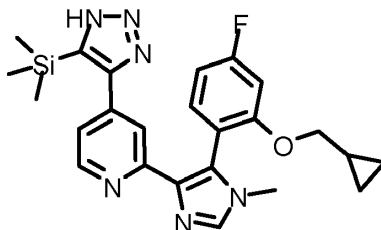
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 12 % de acuerdo con el procedimiento de última etapa del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO + CD<sub>3</sub>OD): δ 3,61 (3H, s), 7,44-7,85 (6H, m), 8,30 (1H, s), 8,64 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 8,84-8,85 (1H, m). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>6</sub>, 321; Encontrado, 321.

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



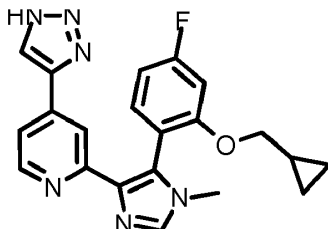
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 25 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 3B. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O, 349; Encontrado, 349.

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



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 25 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación IB. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>OSi, 463; Encontrado, 463.

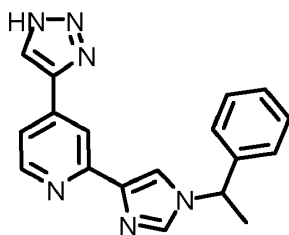
Ejemplo 4: 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 13 % de acuerdo con el procedimiento de la última etapa del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO + CD<sub>3</sub>OD): 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O, 391; Encontrado, 391.

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

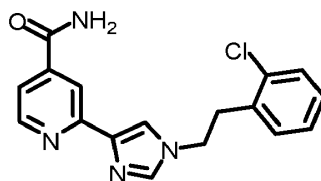
5



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 6 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carboxamida. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>, 317; Encontrado, 317.

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

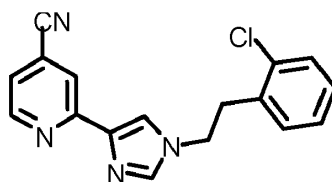
20



25 Una mezcla de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carboxamida (500 mg, 2,66 mmol), 1-(2-bromo-etil)-2-clorobenceno (2,32 g, 10,64 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,47 g, 10,64 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante la noche a 100 °C. LC/MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título (300 mg, 34 %) como un sólido amarillo. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O, 327; Encontrado, 327.

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

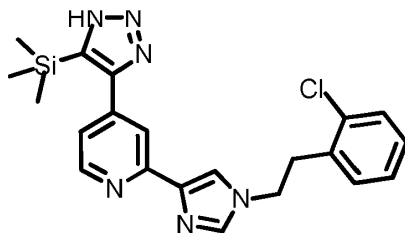
35



40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 2B. [M + H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>, 309; Encontrado, 309.

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

45

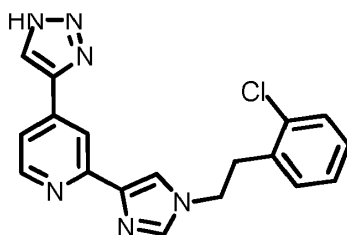


50

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 100 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1B. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>Si, 423; Encontrado, 423.

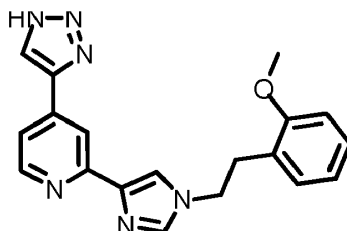
55

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

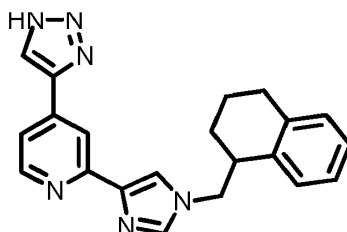


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 42 % de acuerdo con el procedimiento de la última etapa del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,23 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,31 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,25-7,28 (3H, m), 7,44-7,47 (1H, m), 7,63-7,64 (2H, m), 7,79 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,62 (1H, s). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>6</sub>, 351; Encontrado, 351.

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

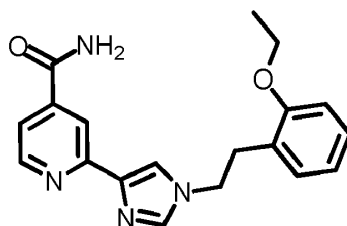


El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 12 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carboxamida. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,14 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,82 (3H, s), 4,32 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,81-7,22 (4H, m), 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O, 347; Encontrado, 347. Ejemplo 8: 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



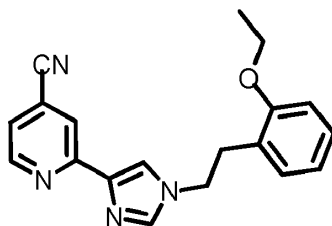
El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 12 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carboxamida. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,45-1,85 (4H, m), 2,69-2,74 (2H, m), 3,28-3,34 (1H, m), 4,11-4,35 (2H, m), 7,09-7,16 (3H, m), 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), 8,34 (1H, s). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>, 357; Encontrado, 357.

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



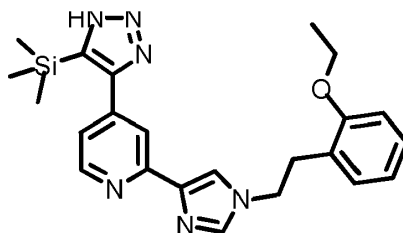
Una mezcla de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carboxamida (1 equiv.), ROM (1,2 equiv.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) en DMF (50 ml) se agitó durante la noche a 80 °C. LC/MS mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el compuesto del título. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 337; Encontrado, 337.

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



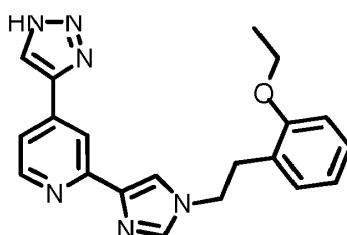
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 2B. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O, 319; Encontrado, 319.

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



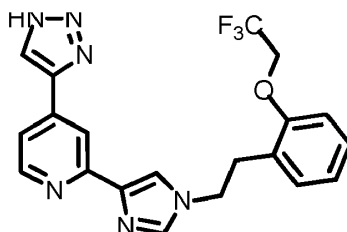
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 100 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1B. [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{28}N_6OSi$ , 433; Encontrado, 433.

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



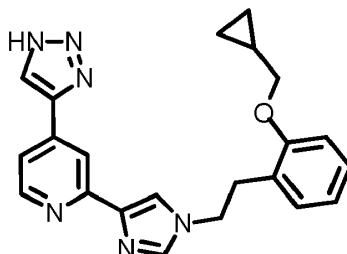
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 54 % de acuerdo con el procedimiento de la última etapa del Ejemplo 1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  1,36 (3H, t,  $J$  = 6,9 Hz), 3,06 (2H, t,  $J$  = 6,9 Hz), 4,02 (2H, q,  $J$  = 6,9 Hz), 4,25 (2H, t,  $J$  = 6,9 Hz), 6,79-7,22 (4H, 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  $C_{20}H_{20}N_6O$ , 361; Encontrado, 361.

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



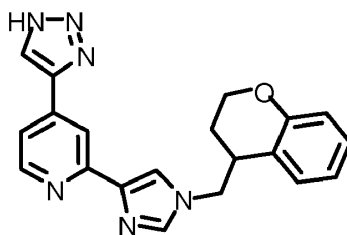
El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 11 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carboxamida.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  3,10 (2H, t,  $J$  = 7,2 Hz), 4,25 (2H, t,  $J$  = 7,2 Hz), 4,81 (2H, q,  $J$  = 9,0 Hz), 6,93-7,26 (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  $C_{20}H_{17}F_3N_6O$ , 415; Encontrado, 415.

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



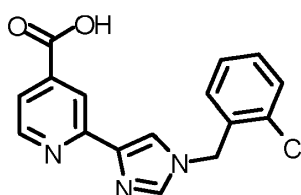
El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 3 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carboxamida.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  0,36-0,37 (2H, m), 0,57-0,60 (2H, m), 1,30-1,35 (1H, m), 3,07 (2H, t,  $J$  = 6,9 Hz), 3,85 (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  $C_{22}H_{22}N_6O$ , 387; Encontrado, 387.

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



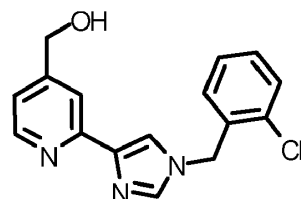
- 5
- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 4 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carboxamida. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,64-1,83 (2H, m), 3,30-3,33 (1H, m), 4,13-4,46 (4H, m), 6,77-6,90 (2H, m), 7,11-7,26 (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 C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O, 359; Encontrado, 359.

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



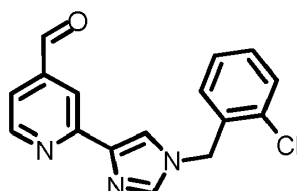
- 20
- 25 Una mezcla de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-carbonitrilo (430 mg, 1,46 mmol, Preparación 2B) y NaOH (1,5 ml, 7,31 mmol, 5 M) en EtOH se sometió a reflujo durante la noche. LC/MS mostró que la reacción se completó, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH = 3-4 con HCl 1 N, se recogió el sólido, se secó para dar el compuesto del título (424 mg, 92 %). [M + H] Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 314; Encontrado, 314.

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

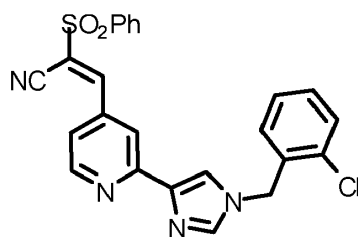


- 35
- 40 A una solución de ácido 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-carboxílico (424 mg, 1,34 mmol) en THF se añadió una solución de LiAlH<sub>4</sub> en THF (1,8 ml, 4,43 mmol, 2,4 M) a 0 °C, luego se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. LC/MS mostró que la reacción se completó. Subsecuentemente, se añadieron 0,1 ml de H<sub>2</sub>O, 0,1 ml de NaOH y 0,3 ml de H<sub>2</sub>O, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (405 mg, 100 %). [M+H] Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O, 300; Encontrado, 300.

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

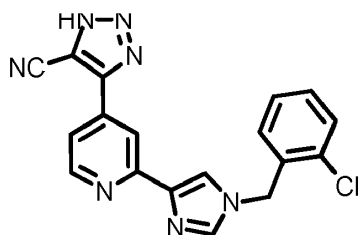


- 50
- 55 A una solución de oxidante Dess-Martin (640 mg, 1,5 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución de [2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]metanol (300 mg, 1,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. LC/MS mostró que la reacción se completó. Se añadió NaOH (42 ml, 42 mmol) para extinguir la reacción. Luego se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró para dar el compuesto del título (300 mg, 61 %). [M+H] Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O, 298; Encontrado, 298. **Preparación 13D:** 2-(bencenosulfonil)-3-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]prop-2-enonitrilo
- 60



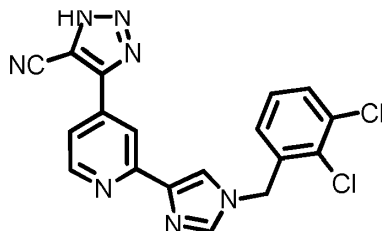
Una mezcla de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-carbaldehído (100 mg, 0,33 mmol), 2-(bencenosulfonil)acetonitrilo (60 mg, 0,33 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (1,64 ml, 0,41 mmol, 0,25 M) en EtOH se agitó durante la noche a temperatura ambiente. LC/MS mostró que la reacción se completó, concentró y purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título (40 mg, 26 %).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ , 461; Encontrado, 461.

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



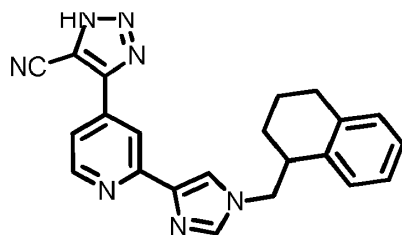
Una mezcla de 2-(bencenosulfonil)-3-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-il]prop-2-enonitrilo (40 mg, 0,086 mmol, Preparación 13D) y  $\text{NaN}_3$  (6 mg, 0,086 mmol) en DMF se agitó durante 2 horas a 100 °C. LC/MS mostró que la reacción se completó, se acidificó a pH = 3-4 con HCl 1N y se agitó durante 30 minutos, luego se ajustó a pH = 7-8 con NaOH 1 N, se concentró y se purificó mediante HPLC-preparativa para dar el compuesto del título (12 mg, 39%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_7$ , 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 con un rendimiento global de 3 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 a partir de 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-carbonitrilo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_7$ , 396; Encontrado, 396.

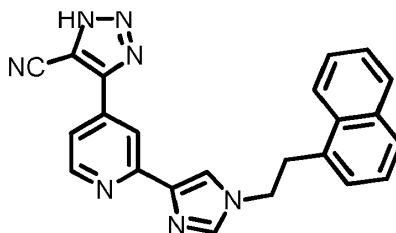
Ejemplo 15: 4-[2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 2 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 a partir de 2-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)imidazol-4-il]piridin-4-carbonitrilo.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_7$ , 382; Encontrado, 382.

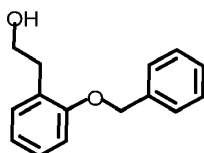


Ejemplo 16: 4-[2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]piridin-4-il]-1H-triazol-5-carbonitrilo



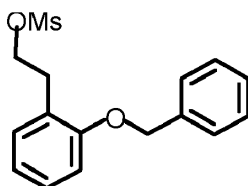
El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 2 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 a partir de 2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]piridin-4-carbonitrilo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3,75-3,77 (2H, m), 4,70-4,72 (2H, m), 7,31-7,57 (4H, m), 7,82-8,14 (4H, m), 8,27 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,85 (1H, s).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_7$ , 392; Encontrado, 392.

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



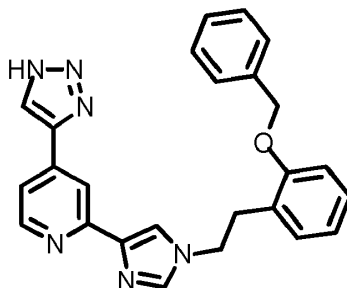
Una mezcla de 2-(2-hidroxietyl)fenol (1 g, 7,2 mmol), bromometilbenceno (1,35 g, 7,92 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 g, 14,5 mmol) se agitó durante la noche a 90 °C. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$ , se extrajo con acetato de etilo, se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EA = 1/1) para proporcionar el compuesto del título (1,48 g, 90 %).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ , 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) se le añadió  $\text{MsCl}$  (1,11 g, 9,7 mmol) a 0 °C, luego se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó, se concentró para dar el compuesto del título (1,6 g, 81 %) que se usó directamente para la siguiente etapa.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ , 307; Encontrado, 307.

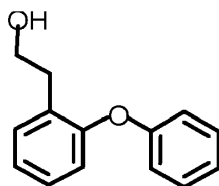
Ejemplo 17: 2-[1-[2-(2-fenilmetoxifenil)etil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 4 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 a partir de metanosulfonato de 2-(2-fenilmetoxifenil)etilo y 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carboxamida.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  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 (2H, m).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ , 423; Encontrado, 423.

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

5

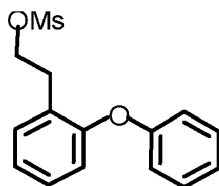


10

Una mezcla de 2-(2-hidroxietil)fenol (1 g, 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 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,73 g, 14,5 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó durante la noche a 80 °C, se añadió H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc, se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar el compuesto del título (850 mg, 54 %). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>, 215; Encontrado, 215.

15 Preparación 18b: metanosulfonato de 2-(2-fenoxifenil)etil

20



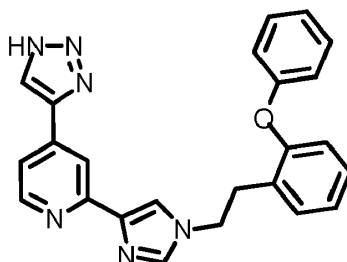
25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 100 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 17b. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S, 293; Encontrado, 293.

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

30

35

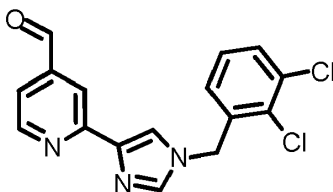


40

El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 8 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 a partir de metanosulfonato de 2-(2-fenoxifenil)etil y 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carboxamida. <sup>1</sup>H NMR (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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O, 409; Encontrado, 409.

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

50

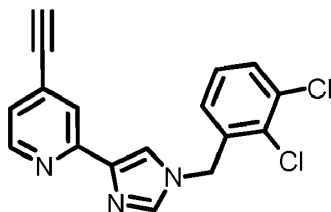


55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 19 % de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 13A-13C a partir de 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-carboxamida. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O, 332; Encontrado, 332.

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

5



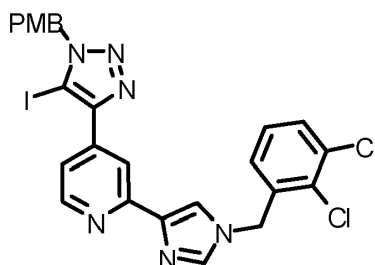
10 Una mezcla de 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-carbaldehído (330 mg, 1,0 mmol) y  $K_2CO_3$  (276 mg, 2,0 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió éster dimetilico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico (470 mg, 2,4 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. LC/MS mostró que la reacción se completó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice ( $CH_2Cl_2/MeOH = 20/1$ ) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 79 %).

15 [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

20

25

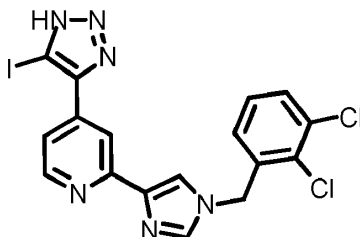


30 Una mezcla de 1-(azidometil)-4-metoxibenceno (310 mg, 1,86 mmol), KI (617 mg, 3,72 mmol) y  $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (1,376 g, 3,72 mmol) en THF se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron secuencialmente trietilamina (375 mg, 3,72 mmol) y 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-etinilpiridina (610 mg, 1,86 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente LC/MS mostró que la reacción se completó, se diluyó con EtOAc, se lavó con  $NH_3 \cdot H_2O$  al 25 %, se secó y se concentró para dar el compuesto del título (916 mg, 80 %).

35 [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

40

45



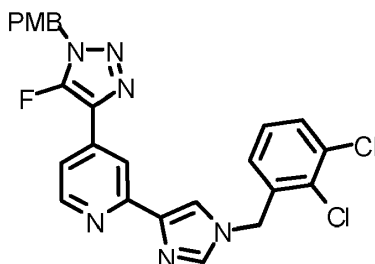
Una solución de 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-[5-yodo-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]piridina (50 mg, 0,08 mmol) en TFA (3 ml) se agitó durante 5 horas a 65 °C. LC/MS mostró que la reacción se completó, se concentró y se purificó mediante HPLC-preparativa para dar el compuesto del título (10 mg, 25 %).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  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  $C_{17}H_{11}Cl_2N_6$ , 497; Encontrado, 497.

50

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

55

60

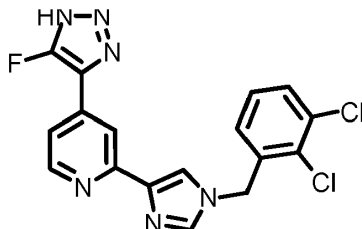


Una mezcla de 2-[1-[(2,3-diclorofenil)metil]imidazol-4-il]-4-[5-yodo-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]piridina (70 mg, 0,11 mmol, Preparación 19C) y KF (33 mg, 0,55 mmol) en ACN/ $H_2O$  (2 ml/2 ml) se agitó durante 10 min a 160 °C en un horno de microondas. LC/MS mostró que la reacción se completó, se añadió  $H_2O$ , se extrajo con EtOAc, se secó

65

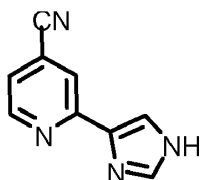
para dar el compuesto del título (46 mg, 80 %) como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{19}Cl_2FN_6O$ , 509; Encontrado, 509.

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



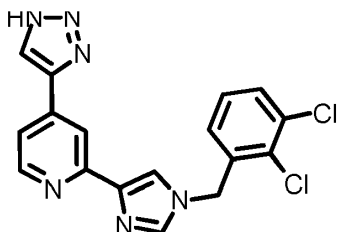
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 13 % de acuerdo con el procedimiento de la última etapa del Ejemplo 19.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  5,58 (2H, s), 7,36-7,41 (2H, m), 7,60-7,62 (1H, m), 7,81-7,82 (1H, m), 8,18-8,25 (2H, m), 8,39 (1H, s), 8,41 (1H, s). [M+H] Calculado para  $C_{17}H_{11}Cl_2FN_6$ , 389; Encontrado, 389.

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



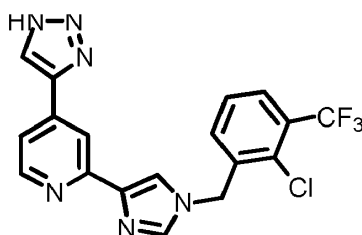
Una mezcla de 2-cloro-4-piridinonitrilo (661 mg, 4,77 mmol), 4-(tributylestannil)-1-tritilimidazol (3 g, 5 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (276 mg, 0,24 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó en un horno de microondas durante 2 horas a 120 °C. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el producto protegido con tritilo. Luego se trató con HOAc/TFA (4 ml/5 ml) durante 2 horas. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio el compuesto del título (800 mg, 98 %). [M+H] Calculado para  $C_9H_6N_4$ , 171; Encontrado, 171.

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



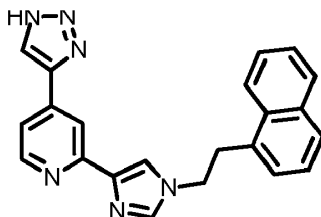
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 40 % a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  5,45 (2H, s), 7,13 (1H, d,  $J$  = 6,7 Hz), 7,40 (1H, t,  $J$  = 7,9 Hz), 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  $C_{17}H_{12}Cl_2N_6$ , 371; Encontrado, 371.

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

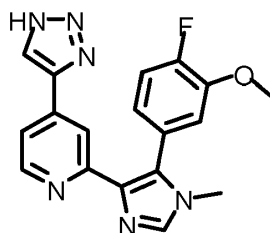


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 4 % a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 2,13-2,16 (2H, m), 5,52 (2H, s), 7,43 (1H, t,  $J$  = 8,0 Hz), 7,59 (1H, t,  $J$  = 7,9 Hz), 7,65 (1H, t,  $J$  = 3,4 Hz), 7,86 (1H, s), 6,7 (1H, s), 7,95 (1H, d,  $J$  = 5,6 Hz), 8,35 (1H, d,  $J$  = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d,  $J$  = 5,0 Hz). [M + H] Calculado para  $C_{18}H_{12}ClF_3N_6$ , 405; Encontrado, 405.

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

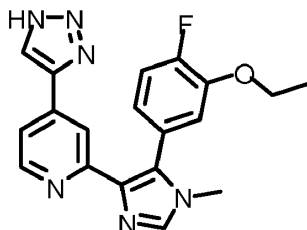


El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 11 % a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,60 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,39 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>, 367; Encontrado, 367. Ejemplo 24: 2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



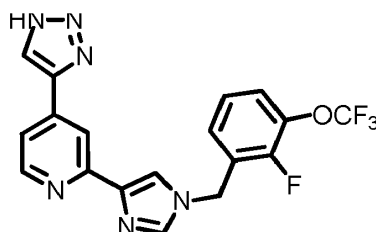
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 20 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 a partir de 2-(5-bromo-1-metilimidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 3A). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,53 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,98-7,01 (1H, m), 7,23-7,30 (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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>6</sub>O, 351; Encontrado, 351.

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



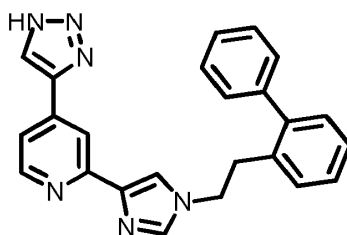
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 16 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 a partir de 2-(5-bromo-1-metilimidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 3A). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,50 (3H, s), 4,08 (2H, q, J = 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O, 365; Encontrado, 365.

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



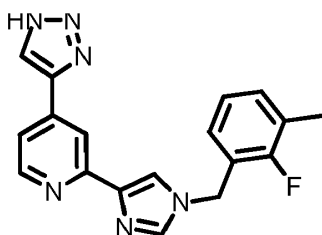
El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 17 % a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,45 (2H, s), 7,34-7,36 (2H, m), 7,55-7,57 (1H, m), 7,64-7,66 (1H, m), 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]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 405; Encontrado, 405.

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



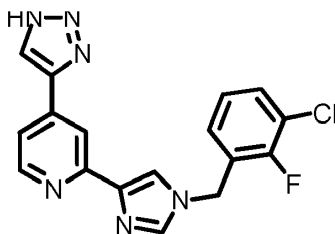
El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 4 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 21A). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,04 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,13 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,20 (1H, 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 C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>, 393; Encontrado, 393.

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



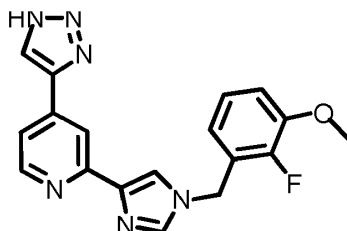
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 7 % a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,14 (3H, s), 5,41 (2H, s), 7,11 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, m), 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 C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>6</sub>, 335; Encontrado, 335.

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



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 5 % a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>6</sub>, 355; Encontrado, 355.

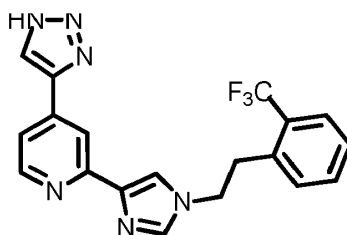
Ejemplo 30: 2-[1-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 6 % a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 21A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>6</sub>O, 351; Encontrado, 351.

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

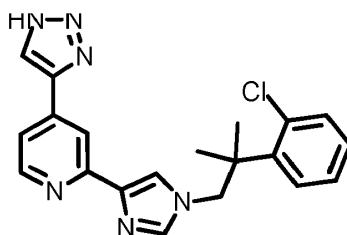
5



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 3 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 21A).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6$ , 385; Encontrado, 385.

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

20



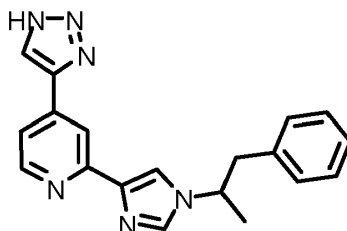
25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 7 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 21A).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_6$ , 379; Encontrado, 379.

30

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

35



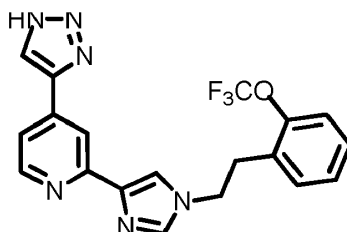
40

El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 1 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 21A).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6$ , 331; Encontrado, 331.

45

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

50



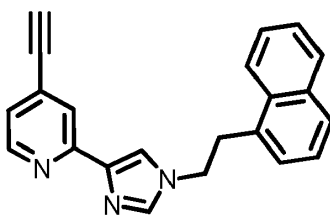
55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 5 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 2-(1H-imidazol-4-il)piridin-4-carbonitrilo (Preparación 21A).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ , 401; Encontrado, 401.

60

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

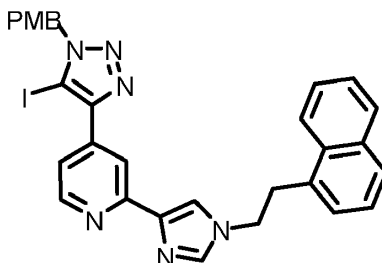
5



10 Una mezcla de 2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]piridin-4-carbaldehído (1,08 g, 3,32 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,92 g, 6,64 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico (2,4 equiv.) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. LC/MS mostró que la reacción se completó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 75 %). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $C_{22}H_{17}N_3$ , 324; Encontrado, 324.

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

20



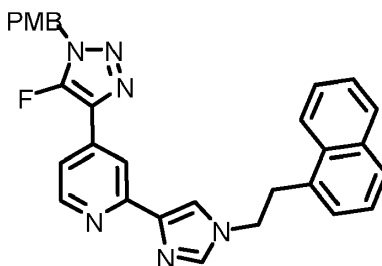
25

30 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 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadieron secuencialmente TEA (375 mg, 3,72 mmol) y 4-etinil-2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]piridina (600 mg, 1,86 mmol) y se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente LC/MS mostró que la reacción se completó, se diluyó con EtOAc, se lavó con  $NH_3 \cdot H_2O$  al 25 %, se secó y se concentró para dar el compuesto del título (1,1 g, 97 %). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $C_{30}H_{25}IN_6O$ , 613; Encontrado, 613.

35

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

40

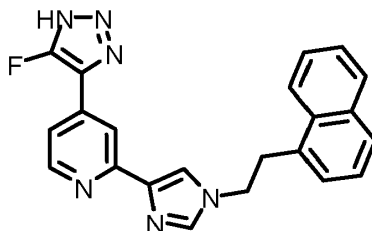


45

50 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, 0,25 mmol) y KF (77 mg, 1,23 mmol) en ACN/ $H_2O$  (2 ml/2 ml) se agitó durante 10 minutos a 160 °C en un horno de microondas. LC/MS mostró que la reacción se completó, se añadió  $H_2O$ , se extrajo con EtOAc, se secó para dar el compuesto del título (100 mg, 80 %) como un sólido amarillo. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para  $C_{30}H_{25}FN_6O$ , 505; Encontrado, 505.

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

55



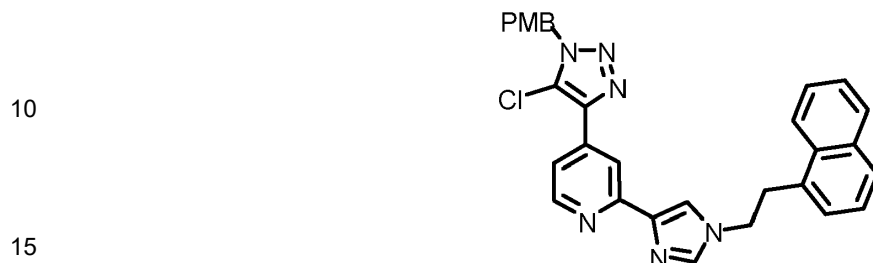
60

65 Una solución de 4-[5-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]-2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]piridina (100 mg) en TFA (3 ml) se agitó durante 5 horas a 65 °C. LC/MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se

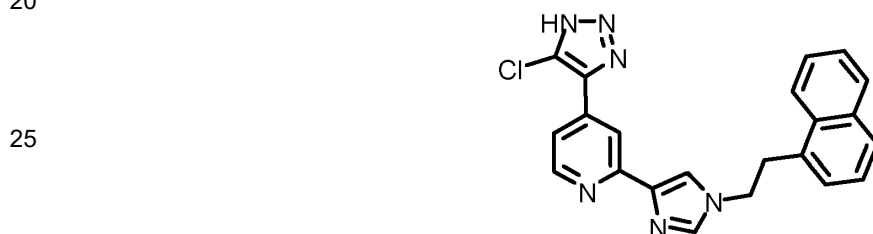


concentró y se purificó mediante HPLC-preparativa para dar el compuesto del título (23 mg, 30 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,75 (2H, m), 4,95 (2H, m), 7,30-7,58 (4H, m), 7,82-7,93 (3H, m), 8,10-8,25 (3H, m), 8,71 (1H, m), 8,73 (1H, m). [M+H] Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>, 385; Encontrado, 385.

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

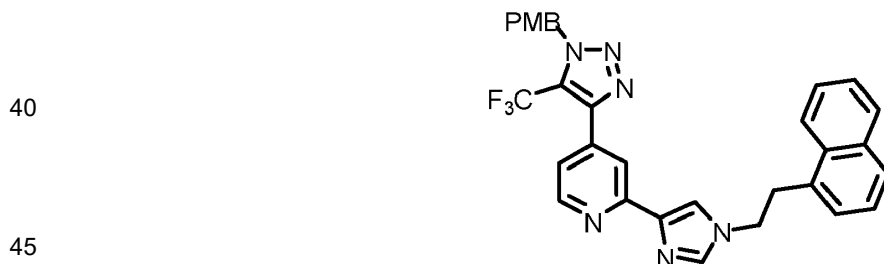


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 70 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 35C mediante el uso de KCl. [M+H] Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O, 521; Encontrado, 521. Ejemplo 36: 4-(5-cloro-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]piridina



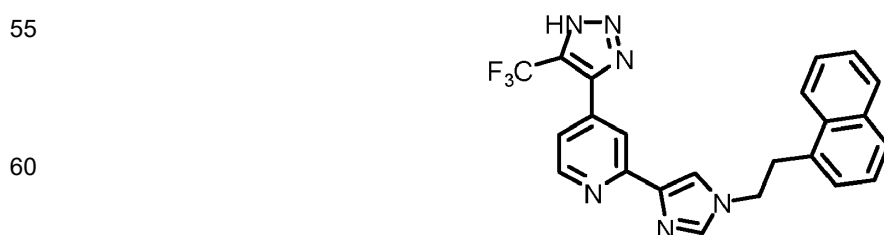
El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 10 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 35. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,62-3,64 (2H, m), 4,55-4,57 (2H, m), 7,15-7,44 (4H, m), 7,70-8,25 (6H, m), 8,45-8,47 (1H, m), 8,61-8,63 (1H, m). [M+H] Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>6</sub>, 401; Encontrado, 401.

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



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), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (144 mg, 0,52 mmol) y 1,10-fenantrolina en DMF se añadió TMSCF<sub>3</sub> (111 mg, 0,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 100 °C en un tubo sellado. Luego se filtró y se separó entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó y se concentró para dar el compuesto crudo (97 mg, 70%). [M+H] Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 555; Encontrado, 555.

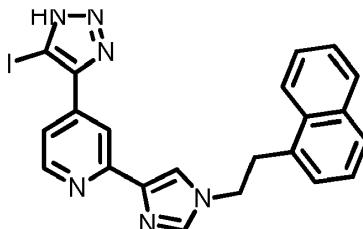
Ejemplo 37: 2-[1-(2-naftalen-1-iletíl)imidazol-4-il]-4-[5-(trifluorometil)-1H-triazol-4-il]piridina



El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 3 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 35. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,65 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,59 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,18-

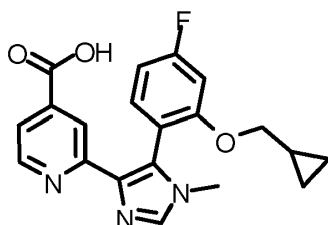
7,48 (4H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 7,72 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,89-8,02 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,69 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz). [M+H] Calculado para  $C_{23}H_{17}F_3N_6$ , 435; Encontrado, 435.

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



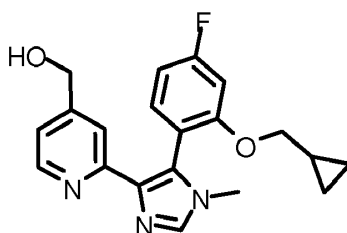
El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 30 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 35 mediante el uso de 4-[5-yodo-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-il]-2-[1-(2-naftalen-1-iletil)imidazol-4-il]piridina.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  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  $C_{22}H_{17}IN_6$ , 493; Encontrado, 493.

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



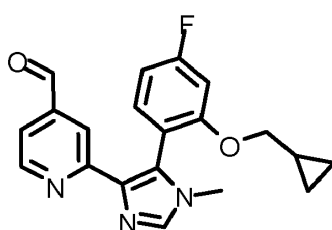
Una mezcla de 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina (348 mg, 1 mmol, Preparación 4A) y NaOH (1 ml, 5 mmol) en EtOH (10 ml) se sometió a reflujo durante la noche. LC/MS mostró que la reacción se completó, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH = 3-4 con HCl 1 N, el sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título (256 mg, 70 %). [M+H] Calculado para  $C_{20}H_{18}FN_3O_3$ , 368; Encontrado, 368.

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



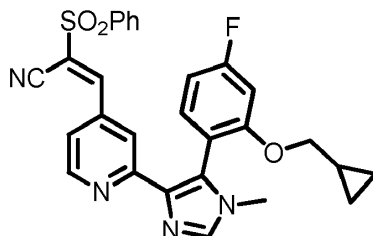
A una solución de ácido 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-carboxílico (256 mg, 0,7 mmol) en THF se añadió una solución de  $LiAlH_4$  en THF (0,96 ml, 2,31 mmol, 2,4 M) a 0 °C, luego se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. LC/MS mostró que la reacción se completó, se añadieron 0,1 ml de  $H_2O$ , 0,1 ml de NaOH y 0,3 ml de  $H_2O$ , se filtraron, concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título (123 mg, 50 %). [M+H] Calculado para  $C_{20}H_{20}FN_3O_2$ , 354; Encontrado, 354.

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



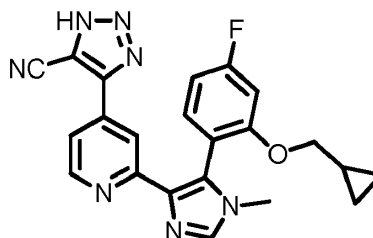
A una solución de reactivo de Dess-Martin (221 mg, 0,52 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-il]metanol (123 mg, 0,35 mmol) a 0 °C, luego se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. LC/MS mostró que la reacción se completó. Se añadió NaOH (14,7 ml, 14,7 mmol, 1 M) para extinguir la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró para dar el compuesto bruto (165 mg, 90 %). [M+H] Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 352; Encontrado, 352.

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



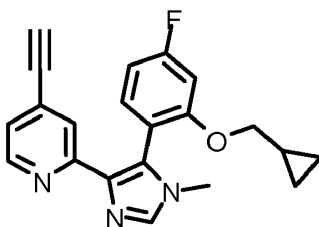
Una mezcla de 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-carbaldehído (165 mg, 0,47 mmol), 2-(bencenosulfonil)acetronitrilo (85 mg, 0,47 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (2,35 ml, 0,58 mmol, 0,25 M) en EtOH (10 ml) durante la noche a temperatura ambiente. LC/MS mostró que la reacción se completó, se concentró y se purificó mediante TLC prep (DCM/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título (170 mg, 70 %). [M+H] Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 515; Encontrado, 515.

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



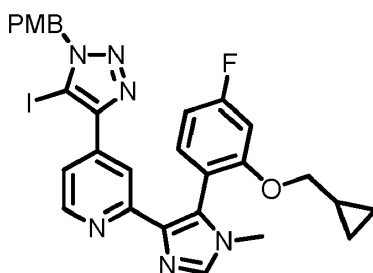
Una mezcla de 2-(bencenosulfonil)-3-[2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-il]prop-2-enonitrilo (170 mg, 0,33 mmol) y NaN<sub>3</sub> (22 mg, 0,33 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 2 horas a 100 °C. LC/MS mostró que la reacción se completó, se acidificó a pH = 3-4 con HCl 1 N y se agitó durante 30 minutos, luego se ajustó a pH = 7-8 con NaOH 1 N, se concentró y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (28 mg, 20 %). <sup>1</sup>H NMR (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 C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>7</sub>O, 416; Encontrado, 416.

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



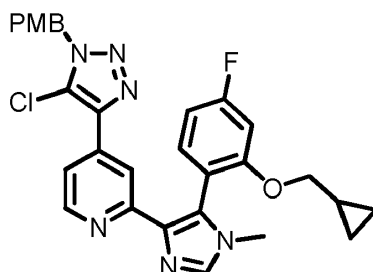
Una mezcla de 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridin-4-carbaldehído (1,18 g, 3,32 mmol, Preparación 39C) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,92 g, 6,64 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, luego se añadió éster dimetilico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico (2,4 equiv.) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. LC/MS mostró que la reacción se completó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el compuesto del título (617 mg, 75 %). [M+H] Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>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



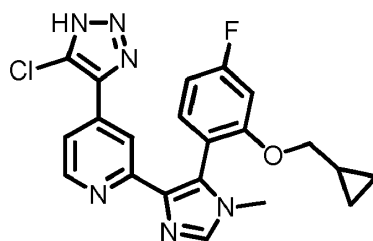
A una mezcla de 1-(azidometil)-4-metoxibenceno (415 mg, 2,49 mmol), KI (826 mg, 4,98 mmol) y  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  (1,842 g, 4,98 mmol) en THF que se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, se añadió TEA (503 mg, 4,98 mmol) y 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-etinilpiridina (617 mg, 2,49 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a rt durante 1 hora. LC/MS mostró que la reacción se completó. Se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  al 25 %, 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.

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



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 ACN/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml/2 ml) se agitó durante 10 minutos a 160 °C en un horno de microondas. LC/MS mostró que la reacción se completó, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$ , 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.

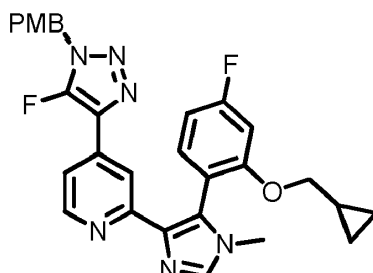
Ejemplo 40: 4-(5-cloro-1H-triazol-4-il)-2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]piridina



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 ha 65 °C. LC/MS mostró que la reacción se completó, se concentró y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (7 mg, 7 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClFN}_6\text{O}$ , 425; Encontrado, 425.

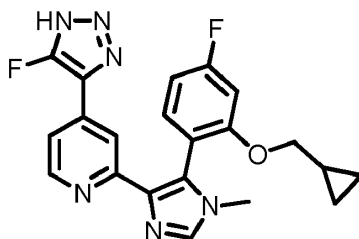
Preparación 41A:  
metoxifenil)metil]triazol-4-il]piridina

2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-[5-fluoro-1-[(4-



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 70 % de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 35C. [M+H] Calculado para  $C_{29}H_{26}F_2N_6O_2$ , 529; Encontrado, 529.

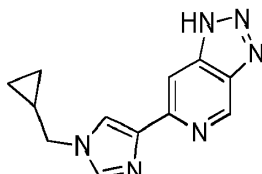
Ejemplo 41: 2-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-1-metilimidazol-4-il]-4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)piridina



El compuesto del título se preparó con un rendimiento global de 10 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 35.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  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  $C_{21}H_{18}F_2N_6O$ , 409; Encontrado, 409.

Ejemplo 42 (ejemplo de referencia):

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



A una solución de 6-cloro-3,4-piridindiamina (12,5 g, 87 mmol) en HCl (Conc, 100 ml) se le añadió gota a gota  $NaNO_2$  (6,6 g, 96 mmol) en agua (20 ml) a 0 °C durante 1 hora. Al finalizar, se ajustó el pH a 10 con solución de  $Na_2CO_3$ . La suspensión se filtró, el sólido se lavó con PE y se secó *al 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  $C_5H_3ClN_4$ , 155; Encontrado, 155.

A una mezcla de 6-cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (4,62 g, 30 mmol), se añadió DIEA (7,8 g, 60 mmol) en DMF (50 ml) se añadió SEMCl (6,0 g, 36 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró *al vacío* y se purificó por 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  $C_{11}H_{17}ClN_4OSi$ , 285; Encontrado, 285.

A una solución del 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 añadió DPPP (943 mg, 2,2 mmol),  $Et_3N$  (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 horas bajo monóxido de carbono de 5 MPa. La reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA/PE = 1/1) para producir metil 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-carboxilato (2,8 g, 41%) como un sólido amarillo. [M+H] Calculado para  $C_{13}H_{20}N_4O_3Si$ , 309; Encontrado, 309.

A una solución de 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-carboxilato de metilo (2,8 g, 9 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió  $NaBH_4$  (1,4 g, 36 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar, la reacción se concentró *al vacío* y se purificó por 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  $C_{12}H_{20}N_4O_2Si$ , 281; Encontrado, 281.

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 añadió MnO<sub>2</sub> (4,6 g, 36 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar, la reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en 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 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si, 279; Encontrado, 279.

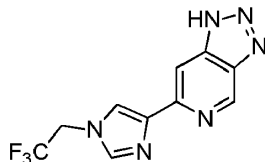
A una solución de 1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-6-carbaldehído (0,9 g, 3,2 mmol) y TosMic (0,6 g, 3,2 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió KCN (30 mg, 3,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó en agitación durante 20 minutos. Al finalizar, la mezcla se concentró *al vacío* y se añadió una solución de NH<sub>3</sub> en MeOH (1 g/20 ml). La reacción se agitó durante 16 horas a 125 °C. La reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en 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 C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>OSi, 317; Encontrado, 317.

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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg, 0,6 mmol) en DMF (10 ml) se dejó en agitación durante la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en 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 con buen rendimiento (80 mg, 72 %): [M+H] Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>OSi, 371; Encontrado, 371.

A un vial 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 añadió TFA (1 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante *HPLC-preparativa* para proporcionar 1-(ciclopropilmetil)-4-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)- 1H-imidazol (17 mg, 44 %): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): es > 95 %, Rt = 2,694 minutos. [M+H] Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>, 241; Encontrado, 241.

Ejemplo 43 (ejemplo de referencia):

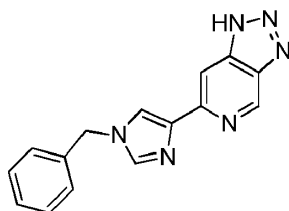
4-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50 % de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 42. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5,15-5,17 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,51 (1H, s), 9,49 (1H, s). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): es > 95 %, Rt = 2,639 minutos. [M+H] Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>, 267; Encontrado, 267.

Ejemplo 44 (ejemplo de referencia):

1-bencil-4-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol

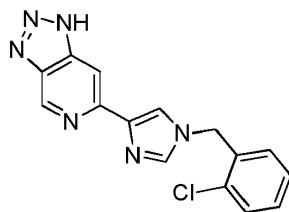


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 44 % de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 42. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5,47 (2H, s), 7,43-7,49 (5H, m), 8,16 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,43 (1H, s). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): es > 95 %, Rt = 2,439 minutos. [M+H] Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>, 277; Encontrado, 277.

Ejemplo 45 (ejemplo de referencia):

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

5

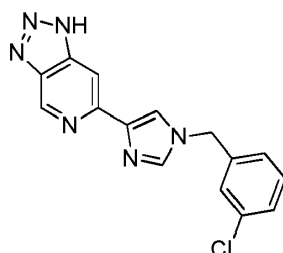


10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 43 % de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 42. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 5,46 (2H, s), 7,37-7,45 (3H, m), 7,51-7,56 (1H, m), 8,06 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,44 (1H, s). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): es > 95 %, Rt = 2,718 minutos. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>6</sub>, 311; Encontrado, 311.

15 Ejemplo 46 (ejemplo de referencia):

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

20



25

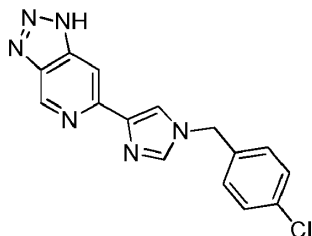
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52 % de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 42. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 5,49 (2H, s), 7,42-7,46 (3H, m), 7,54 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,87 (1H, s), 9,44 (1H, s). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): es > 95 %, Rt = 2,815 minutos. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>6</sub>, 311; Encontrado, 311.

30

Ejemplo 47 (ejemplo de referencia):

35 1-[(4-clorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol

40



45

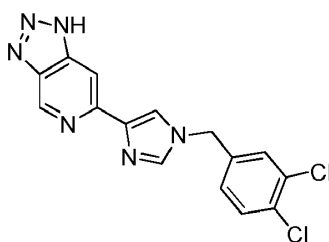
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48 % de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 42. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 5,39 (2H, s), 7,46-7,51 (4H, m), 8,19 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,71 (1H, s), 9,47 (1H, s). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): es > 95 %, Rt = 2,682 minutos. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>6</sub>, 311; Encontrado, 311.

50

Ejemplo 48 (ejemplo de referencia):

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

55



60

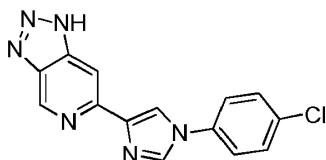
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48 % de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 42. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 5,53 (2H, s), 7,45 (1H, *J* = 8,0 Hz, d), 7,65 (1H, *J* = 8,0 Hz, d), 7,74 (1H, s), 8,31

65

(1H, s), 8,33 (1H, s), 9,11 (1H, s), 9,47 (1H, s). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): es > 95 %, Rt = 2,682 minutos. [M+H] Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>, 346; Encontrado, 346.

Ejemplo 49 (ejemplo de referencia):

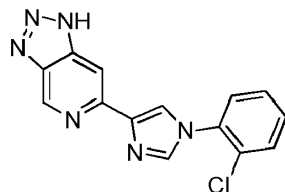
1-(4-clorofenil)-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol



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)<sub>2</sub> (82 mg), piridina (0,2 ml) en DCM (10 ml) se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Al finalizar, la reacción se filtró y se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en 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. A una mezcla del intermedio crudo en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró *al vacío* y se purificó mediante HPLC *preparativa* para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 10 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): es > 95 %, Rt = 2,972 minutos. [M+H] Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>6</sub>, 297; Encontrado, 297.

Ejemplo 50 (ejemplo de referencia):

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

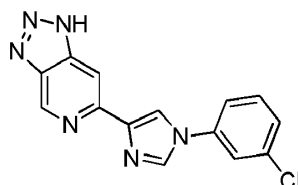


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 6 % de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 49. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,61-7,69 (2H, m), 7,74-7,79 (2H, m), 8,49 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,15 (1H, s), 9,58 (1H, s). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): es > 95 %, Rt = 2,982 minutos.

[M+H] Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>6</sub>, 297; Encontrado, 297.

Ejemplo 51 (ejemplo de referencia):

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

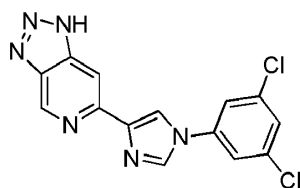


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 8 % de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 49. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,45-7,61 (2H, m), 7,79-7,84 (1H, m), 8,04 (1H, s), 8,20-8,23 (1H, m), 8,48-8,51 (1H, m), 8,59-8,61 (1H, m), 9,45-9,46 (1H, s). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de NH<sub>4</sub>Ac): es > 95 %, Rt = 3,105 minutos. [M+H] Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>6</sub>, 297; Encontrado, 297.

Ejemplo 52 (ejemplo de referencia):

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

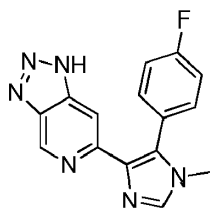




El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 6 % de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 49.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,63 (1H, s), 8,05 (2H, s), 8,19 (1H, s), 8,52-8,59 (2H, m), 9,45 (1H, br). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,02 % de  $\text{NH}_4\text{Ac}$ ): es > 95 %,  $R_t$  = 2,682 minutos.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_6$ , 331; Encontrado, 331.

Ejemplo 53 (ejemplo de referencia):

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



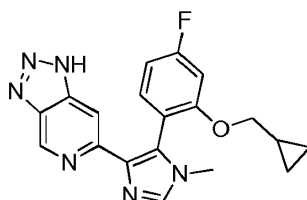
Una mezcla de 6-cloro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (1,4 g, 5,0 mmol), 1-metil-4-(tributylestannil)-1H-imidazol (2,5 g, 5,0 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (530 mg, 0,5 mmol) en DMF (20 ml) se calentaron a  $130^\circ\text{C}$  durante 5 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar 1-metil-4-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol (1,5 g, rendimiento de 90 %).

Un matraz de fondo redondo cargado con 1-metil-4-([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 dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Al finalizar, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo mediante DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron *al vacío*. El 5-bromo-1-metil-4-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)-1H-imidazol bruto resultante se usó (700 mg) en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Una mezcla de 5-bromo-1-metil-4-([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),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (37 mg, 0,05 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (1,0 mmol, 2,0 equiv.) en dioxano 5 ml se mantuvo a  $130^\circ\text{C}$  durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 50/1) para producir el compuesto del título (50 mg, 30 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  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). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,1 % de TFA) es >95 %,  $R_t$  = 2,427 min.  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_6$ , 295; Encontrado, 295.

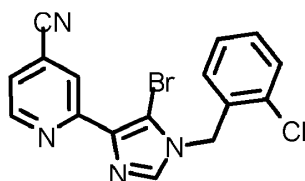
Ejemplo 54 (ejemplo de referencia):

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



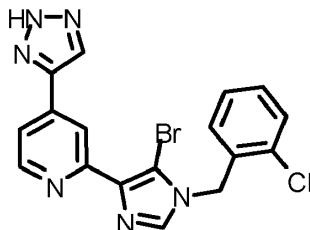
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28 % de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 53.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,47 (1H, s), 9,18 (1H, s), 7,52-7,57 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,14-7,18 (1H, m), 6,96-7,02 (1H, m), 3,89-3,94 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,02-1,07 (m, 1H), 0,06-0,43 (m, 4H). La pureza de LC/MS (fase móvil: 5 %-95 % de acetonitrilo-agua-0,1 % de  $\text{NH}_4\text{Ac}$ ): 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



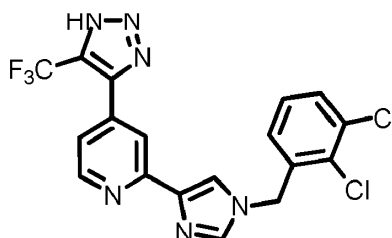
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 3A a partir de 2-[1-[(2-clorofenil)metil]imidazol-4-il]piridin-4-carbonitrilo. [M+H] Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>4</sub>, 373; Encontrado, 373.

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



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 12 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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). [M+H] Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrClN<sub>6</sub>, 417; Encontrado, 417.

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 con un rendimiento de 1 % de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 37. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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 C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>, 439; Encontrado, 439.

## II. Evaluación biológica

### Ejemplo 1: Ensayo de inhibición enzimática in vitro

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad de las desmetilasas PHF8, FBXL10 y FBXL11. La FBXL11 expresada en baculovirus (# de acceso de GenBank NM\_012308, AA1-1162) se adquirió de BPS Bioscience (Cat# 50102). La FBXL10 expresada en baculovirus (# de acceso de GenBank NM\_032590, AA 1-650) se adquirió de BPS Bioscience (Cat# 50120). El PHF8 expresado en baculovirus (# de acceso de GenBank NP\_055922.1) se adquirió de Active Motif (Cat# 31435).

#### Ensayo de FBXL11

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de la FBXL11 se determinó en un formato de placa de 384 pocillos bajo las siguientes condiciones de reacción: 0,15 nM de la FBXL11, 30 nM de péptido H3K36me2-biotina marcado (Cat# de Anaspec 64442), 0,2 μM de ácido alfa-cetoglutarico en tampón de ensayo de 50 mM de HEPES, pH 7,3, Brij35 al 0,005 %, 0,5 mM de TCEP, 0,2 mg/ml de BSA, 50 μM de L-ascorbato de sodio, 5 μM de sulfato de amonio hierro II. El producto de la reacción se determinó cuantitativamente por detección AlphaScreen después de la adición de los reactivos de detección anticuerpo anti-H3K36me1, perlas de donantes recubiertas con estreptavidina AlphaScreen® y perlas de aceptor de proteína A AlphaScreen® en 50 mM de HEPES, pH 7,3, 10 mM de NaCl, Brij35 al 0,005 %, 5 mM de EDTA, 2 mg/ml de BSA hasta unas perlas finales de 10 μg/ml.

La reacción del ensayo se inició de la siguiente manera: En cada pocillo de la Proxiplate de 384 pocillos (Perkin Elmer) se añadieron 3 μL de la mezcla de 90 nM de péptido H3K36me2-biotina marcado y 0,6 μM de ácido alfa-cetoglutarico con 3 μL de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3 %, seguido de la adición de 3 μL de 0,45 nM de FBXL11 para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 1 h y

se terminó con la adición de 3 µl de la dilución apropiada de anticuerpo anti-H3K36me1 en 50 mM de HEPES, pH 7,3, 10 mM de NaCl, Brij35 al 0,005 %, 5 mM de EDTA y 2 mg/ml de BSA. Luego, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos, seguido de la adición de 3 µl de 50 µg/ml de perlas de donante recubiertas con estreptavidina AlphaScreen® y de perlas de aceptor con proteína A AlphaScreen® en 50 mM de HEPES, pH 7,3, 10 mM de NaCl, Brij35 al 0,005 %, 5 mM de EDTA, 2 mg/ml de BSA. Luego, las placas serán leídas por EnVision Multilabel Reader en modo AlphaScreen después de un mínimo de 2 horas de incubación a temperatura ambiente. La señal AlphaScreen de cada pocillo se usó para determinar la constante de inhibición (IC<sub>50</sub>).

#### 10 Ensayo de FBXL10

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de la FBXL10 se determinó en un formato de placa de 384 pocillos bajo las siguientes condiciones de reacción: 0,3 nM de la FBXL10, 30 nM de péptido H3K36me2-biotina marcado (Cat# de Anaspec 64442), 0,2 µM de ácido alfa-cetoglutarico en tampón de ensayo de 50 mM de HEPES, pH 7,3, Brij35 al 0,005 %, 0,5 mM de TCEP, 0,2 mg/ml de BSA, 50 µM de L-ascorbato de sodio, 5 µM de sulfato de amonio hierro (II). El producto de la reacción se determinó cuantitativamente por detección AlphaScreen después de la adición de los reactivos de detección anticuerpo anti-H3K36me1, perlas de donantes recubiertas con estreptavidina AlphaScreen® y perlas de aceptor de proteína A AlphaScreen® en 50 mM de HEPES, pH 7,3, 10 mM de NaCl, Brij35 al 0,005 %, 5 mM de EDTA, 2 mg/ml de BSA hasta unas perlas finales de 10 µg/ml.

La reacción del ensayo se inició de la siguiente manera: en cada pocillo de la Proxiplate de 384 pocillos (Perkin Elmer) se añadieron 3 µl de la mezcla de 90 nM de péptido H3K36me2-biotina marcado y 0,6 µM de ácido alfa-cetoglutarico con 3 µl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3 %, seguido de la adición de 3 µl de 0,9 nM de la FBXL10 para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 1 h y se terminó con la adición de 3 µl de la dilución apropiada de anticuerpo anti-H3K36me1 en 50 mM de HEPES, pH 7,3, 10 mM de NaCl, Brij35 al 0,005 %, 5 mM de EDTA y 2 mg/ml de BSA. Luego, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos, seguido de la adición de 3 µl de 50 µg/ml de perlas de donante recubiertas con estreptavidina AlphaScreen® y de perlas de aceptor con proteína A AlphaScreen® en 50 mM de HEPES, pH 7,3, 10 mM de NaCl, Brij35 al 0,005 %, 5 mM de EDTA, 2 mg/ml de BSA. Luego, las placas serán leídas por EnVision Multilabel Reader en modo AlphaScreen después de un mínimo de 2 horas de incubación a temperatura ambiente. La señal AlphaScreen de cada pocillo se usó para determinar la constante de inhibición (IC<sub>50</sub>).

#### 35 Ensayo de PHF8

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de PHF8 se determinó en formato de placa de 384 pocillos en las siguientes condiciones de reacción: 3 nM de PHF8, 200 nM de péptido H3K27me3 marcado con biotina (Cat# de Anaspec 64358), 0,5 µM de ácido alfa-cetoglutarico en 50 mM de tampón de ensayo de HEPES, pH 7,3, Brij35 al 0,005 %, 0,5 mM de TCEP, 0,2 mg/ml de BSA, 50 µM de L-ascorbato de sodio y 5 µM de sulfato de amonio y hierro (II). El producto de la reacción se determinó cuantitativamente por TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Estreptavidina-aloficocianina de Phycolink (Prozyme) y del anticuerpo antihistona H3 lisina 9/lisina27 (H3K9/K27) no modificada conjugado con Europium (PerkinElmer) en presencia de 5 mM de EDTA en tampón de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 25 nM y 0,5 nM, respectivamente.

La reacción del ensayo se inició de la siguiente manera: en cada pocillo de la placa se añadieron 2 µl de la mezcla de 600 nM de péptido H3K9me1-biotina marcado y 1,5 µM de ácido alfa-cetoglutarico con 2 µl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3 %, seguido de la adición de 2 µl de 9 nM de PHF8 para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se terminó mediante la adición de 6 µl de 5 mM de EDTA en tampón de detección LANCE que contiene 50 nM de estreptavidina-aloficocianina de Phycolink y 1 nM de anticuerpo anti-H3K9/K27 no modificada conjugado con Europium. Las placas se leyeron mediante EnVisionMultilabel Reader 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 pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC<sub>50</sub>).

Se cuantificó la capacidad de los compuestos que se describen en la presente descripción para inhibir la actividad de desmetilasa y se determinó el respectivo valor de IC<sub>50</sub>. La Tabla 3 proporciona los valores de IC<sub>50</sub> celulares de diversos compuestos descritos en la presente descripción.

TABLA 3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	FBXL10 IC <sub>50</sub> (μM)	FBXL11 IC <sub>50</sub> (μM)	PHF8 IC <sub>50</sub> (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-feniletíl)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-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
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-iletíl)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-iletíl)imidazol-4-il]-4-(1H-triazol-4-il)piridina	A	A	B
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)piridina	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

(continuación)

	Ejemplo de síntesis química	Nombre	FBXL10 IC <sub>50</sub> (μM)	FBXL11 IC <sub>50</sub> (μM)	PHF8 IC <sub>50</sub> (μM)
5	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
10	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
15	35	4-(5-fluoro-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]piridina	A		B
	36	4-(5-cloro-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]piridina	A		C
	37	2-[1-(2-naftalen-1-ilet)imidazol-4-il]-4-[5-(trifluorometil)-1H-triazol-4-il]piridina	A		D
20	38	4-(5-yodo-1H-triazol-4-il)-2-[1-(2-naftalen-1-ilet)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
25	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
30	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
35	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
	47	1-[(4-clorofenil)metil]-4-{1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il}-1H-imidazol	A	A	C
40	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
45	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
50	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	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 de IC<sub>50</sub> del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes intervalos:

60                                      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 basado en células in vitro

65      Ensayo de expresión de la línea celular pancreática Mia Paca-2 para genes relacionados con KDM2B

Ensayo de expresión génica para evaluar la capacidad de los inhibidores de moléculas pequeñas de KDM2B para activar la expresión de genes unidos a KDM2B de la línea celular de cáncer Mia Paca-2 establecida.

#### Antecedentes del ensayo

Se ha demostrado que la proteína KDM2B regula la proliferación de AML, cáncer de páncreas 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 causada por KDM2B en el modelo de línea celular de cáncer de páncreas Mia Paca-2 establecido.

#### Principio del 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 del ensayo

La línea celular de cáncer Mia Paca-2 se adquirió de la *American Type Culture Collection* (ATCC) y se pasó de manera rutinaria de acuerdo con los protocolos publicados por la ATCC. Las células se sembraron a una densidad de 40 000 células por 96 pocillos. 24 horas después de la siembra, las células recibieron concentraciones finales de 20 nM, 40 nM, 80 nM y 320 nM del compuesto de prueba. También se incluyeron pocillos de control emparejados en el tiempo del tratamiento con DMSO al 0,1 %. Las células se incubaron con el compuesto de prueba durante 3, 6, 24 y 48 horas a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Al final de cada uno de los períodos de incubación del compuesto, se extrajo el medio y las células se tripsinizaron de acuerdo con el protocolo publicado por la ATCC. Luego, se recogió el ARNm de las muestras de células mediante el uso de un kit RNeasy (Qiagen). El ARNm se cuantificó y calificó mediante el uso de una máquina Nanodrop (Thermo Scientific). El ARNm se convirtió en ADNc mediante el uso del kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems). Se sometieron cantidades iguales de ADNc a la PCR en tiempo real mediante el uso de Taqman Universal Master Mix (Thermo Scientific). Se usaron los siguientes ensayos de expresión génica Taqman para la detección en un sistema de la PCR en tiempo real ViiA7: Hs00224960\_m1, Hs00164982\_m1, Hs00907496\_m1 y Hs02758991\_g1 (Thermo Scientific). Los datos se analizaron mediante el uso del método delta-delta Ct para calcular el enriquecimiento en veces sobre la expresión génica de la muestra de DMSO.

La Tabla 4 proporciona los valores de IC<sub>50</sub> celulares de diversos compuestos heterocíclicos sustituidos que se describen en la presente descripción.

Tabla 4

Ejemplo de síntesis química	Nombre	IC <sub>50</sub> 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: Los datos de IC<sub>50</sub> del ensayo celular se designan dentro de los siguientes intervalos:

- A: ≤ 0,10 μM
- B: > 0,10 μM a ≤ 1,0 μM
- C: > 1,0 μM a ≤ 10 μM
- D: > 10 μM

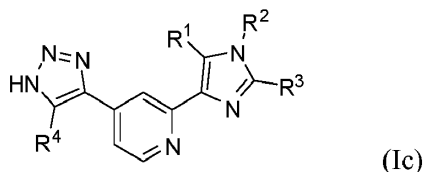
#### III. Preparación de formas de dosificación farmacéuticas

##### Ejemplo 1: Comprimido oral

Se prepara un comprimido mediante la mezcla del 48 % en peso de un compuesto de la Fórmula (I) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el 45 % en peso de celulosa microcristalina, el 5 % en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y el 2 % en peso del estearato de magnesio. Las tabletas se preparan por compresión directa. El peso total de los comprimidos se mantiene a 250-500 mg.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ic),



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo sustituido con halógeno o alcoxi, heteroarilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R<sup>2</sup> es alquilo, carbociclilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo o carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo estando la parte arilo sustituida con halógeno, alquilo, alcoxi, fluoroalquilo o arilo, o heteroarilalquilo en donde heteroarilo es opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo o carbociclilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o -CN; y

cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, metilo, carbociclilo, carbocicilalquilo y -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbociclilo.
3. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde 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, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo.
4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el (alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es un alquilen C<sub>1</sub> o un alquilen C<sub>2</sub>.
5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo y aralquilo.
6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el aralquilo es -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo.
7. El compuesto de la reivindicación 5 o 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el arilo es un fenilo o es naftilo, en donde el fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo.
8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde (alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es alquilen C<sub>1</sub> o un alquilen C<sub>2</sub>.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o arilo.
10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo, alcoxi, -O-(cicloalquilalquil), alquilamino, arilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo.
11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el fenilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxi u -O-(cicloalquilalquil).
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -CN, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

13. El compuesto de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_4$ , y el alquilo está sustituido con al menos un flúor, o en donde  $R^4$  es  $CH_2F$ ,  $CHF_2$  o  $CF_3$ .
- 5 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 anteriores o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso como medicamento.
- 10 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 anteriores o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el cáncer se selecciona preferentemente de un grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y melanoma.