



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 843**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01123289 .9**

86 Fecha de presentación : **24.01.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **1193265**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.04.2002**

54 Título: **Un procedimiento para la preparación de 4-[2-(aril o heterociclo)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamidas.**

30 Prioridad: **26.01.1996 US 592167**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.06.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.06.2007**

73 Titular/es: **G.D. Searle L.L.C.**  
**575 Maryville Centre Drive**  
**St. Louis, Missouri 63141, US**

72 Inventor/es: **Khanna, Ish K.;**  
**Weier, Richard M.;**  
**Collins, Paul W.;**  
**Yu, Yi;**  
**Xu, Xiangdong;**  
**Partis, Richard A.;**  
**Koszyk, Francis J. y**  
**Huff, Renee M.**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 274 843 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).

# ES 2 274 843 T3

## DESCRIPCIÓN

Un procedimiento para la preparación de 4-[2-(aril o heterociclo)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamidas.

### 5 **Caso relacionado**

Esta es una solicitud divisional de PCT/US97/00300 que es una continuación en parte de la Solicitud Internacional PCT/US95/09506, con una fecha de presentación internacional de 27 de julio de 1995, que es una continuación en parte de la Solicitud Internacional 08/464.154, con una fecha de presentación de 5 de junio de 1995, que es una  
10 continuación en parte de la Solicitud Internacional 08/282.395, con una fecha de presentación de 28 de julio de 1994.

### **Campo de la invención**

15 Esta invención está dentro del campo de la preparación de agentes farmacéuticos antiinflamatorios y se refiere específicamente a la preparación de compuestos para tratar la inflamación y trastornos asociados con la inflamación, tales como la artritis.

### **Antecedentes de la invención**

20 Las prostaglandinas juegan un papel principal en el proceso de inflamación y la inhibición de la producción de prostaglandinas, especialmente la producción de PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>, ha sido un objetivo común del descubrimiento de fármacos antiinflamatorios. Sin embargo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) comunes que son activos para reducir el dolor y la hinchazón inducidos por prostaglandinas asociados con el proceso de la infla-  
25 mación también son activos para afectar a otros procesos regulados por prostaglandinas no asociados con el proceso de inflamación. Así, el uso de altas dosis de los NSAIDs más comunes puede producir efectos secundarios graves, incluyendo úlceras que ponen en peligro la vida, que limitan su potencial terapéutico. Una alternativa a los NSAIDs es el uso de corticosteroides, que tienen efectos secundarios aún más drásticos, especialmente cuando está implicada una terapia a largo plazo.

30 Se ha encontrado que los NSAIDs previenen la producción de prostaglandinas inhibiendo enzimas en la ruta humana del ácido araquidónico/las prostaglandinas, incluyendo la enzima ciclooxigenasa (COX). El reciente descubrimiento de una enzima inducible asociada con la inflamación (llamada "ciclooxigenasa-2 (COX-2)" o "prostaglandina G/H-sintasa II") proporciona un objetivo viable de inhibición que reduce más eficazmente la inflamación y produce menos efectos secundarios y menos drásticos.  
35

Las referencias posteriores que describen actividad antiinflamatoria muestran esfuerzos que continúan para encontrar un agente antiinflamatorio seguro y eficaz. Los nuevos imidazoles descritos aquí son tales agentes antiinflamatorios seguros y también eficaces que promueven tales esfuerzos. Se encuentra que los compuestos de la invención muestran  
40 utilidad *in vivo* como agentes antiinflamatorios con efectos secundarios mínimos. Los imidazoles sustituidos descritos aquí, preferiblemente, inhiben selectivamente ciclooxigenasa-2 sobre ciclooxigenasa-1.

Se han descrito en la publicación de patente WO WO94/27980 diariloxazoles que tienen actividad antiinflamatoria. Se han descrito en WO95/00501 y en la solicitud de EE.UU. en tramitación conjunta 08/281.903 4,5-diarilimidazoles  
45 sustituidos.

Se han descrito 2-alquilimidazoles que tienen actividad de angiotensina II. Por ejemplo, véanse la Patente de EE.UU. N° 5.185.351 y WO 91/00277.

50 La Patente de EE.UU. N° 5.207.820 de Wriede y otros describe ésteres carboxílicos de 1-arilimidazol como aseguradores de herbicidas. Específicamente, se describe el [1-[2,6-dinitro-4-(metilsulfonil)fenil]-2-metil-1H-imidazol-3-il]carboxilato de etilo.

WO 93/14082, publicada el 22 de Julio de 1993, describe derivados de 1-piridil-2-fenil-imidazol para el tratamien-  
55 to de enfermedades mediadas por interleuquina-1. Se describe el 1-(4-piridil-2-(4-fluorofenil)-4-metilimidazol. WO 95/02591, publicada el 26 de Enero de 1995, describe imidazoles trisustituidos para el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas.

60 La Patente de EE.UU. N° 3.487.087, de Sarett y otros, describe un método de nitración de imidazoles y específicamente el 1-metil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-nitroimidazol.

La Patente de EE.UU. N° 5.112.532, de Ninomiya y otros, describe imidazoles como un material óptico no lineal orgánico. Específicamente, se describe el 4-(4-hidroxifenil)-2-[2-formil-4-(metilsulfonil)fenil]-imidazol.

65 Las Patentes de EE.UU. N° 3.682.949 y 3.719.759, de Sarett y otros, describen 2-aril-nitroimidazoles como agentes para el tratamiento de parásitos y bacterias. Específicamente, se describe el 1-(2-hidroxietil)-2-(4-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol.

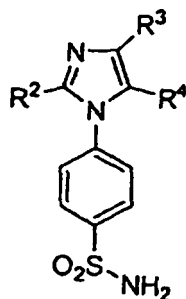
# ES 2 274 843 T3

La Patente de EE.UU. N° 4.822.805, de Takasugi y otros, describe piridilimidazoles como agentes antiinflamatorios. Específicamente, se describe el 2-[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-5-(3-piridil)imidazol.

Se encuentra que los compuestos de imidazolilo de la invención muestran utilidad *in vivo* como agentes antiinflamatorios con efectos secundarios mínimos.

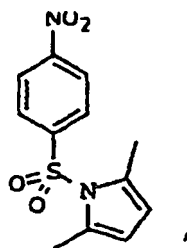
## Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para elaborar un compuesto de la fórmula

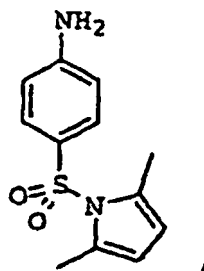


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método

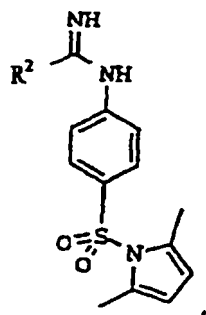
- a) proteger el grupo sulfonamida de la 4-nitrobenzenosulfonamida con acetonilacetona y ácido toluenosulfónico para formar un sulfonilpirrol de la fórmula



- b) reducir el grupo nitro para formar un compuesto de la fórmula

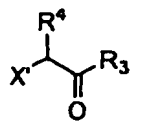


- c) tratar la amina con un nitrilo en presencia de una base para formar una amidina de la fórmula



d) tratar la amidina con un compuesto de la fórmula

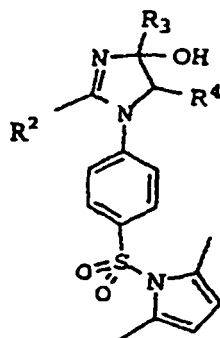
5



10

en presencia de una base para formar un derivado de imidazolilo de la fórmula

15

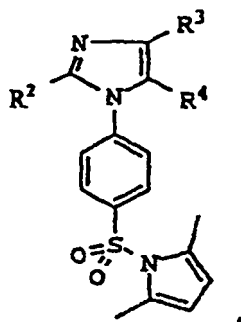


20

25

e) deshidratar el derivado de imidazolilo para formar un compuesto de la fórmula

30

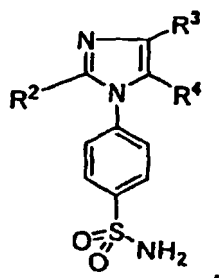


35

40

f) desproteger el sulfonilpirrol para formar un compuesto de la fórmula

45



50

55

60

en el que

65

R<sup>2</sup> se selecciona de imidazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirimidinilo, isoquinolilo, quinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, pirazolilo y piridilo, en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados independientemente de metiltilio, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, ciano, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, metoxi, metilendioxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, etoximetilo y trifluorometoxi;

## ES 2 274 843 T3

R<sup>3</sup> es un radical seleccionado de hidrido, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo y 2-metilfeniltiometilo;

5

R<sup>4</sup> es un radical seleccionado de hidrido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; y

X' es cloro o bromo.

10 Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de acuerdo con la presente invención son compuestos de imidazolilo substituidos útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con la inflamación.

Los compuestos obtenidos mediante la presente invención serían útiles para, pero no estarían limitados a, el tratamiento de la inflamación en un sujeto, y para el tratamiento de otros trastornos asociados con la inflamación, tales como, como un analgésico en el tratamiento del dolor y las cefaleas, o como un antipirético para el tratamiento de la fiebre. Por ejemplo, los compuestos obtenidos de acuerdo con la invención serían útiles para tratar la artritis, incluyendo, pero no limitada a, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico y artritis juvenil. Tales compuestos de la invención serían útiles en el tratamiento del asma, la bronquitis, los calambres menstruales, la tendinitis, la bursitis, y estados relacionados con la piel tales como la psoriasis, el eczema, las quemaduras y la dermatitis. Los compuestos obtenidos de acuerdo con la invención también serían útiles para tratar estados gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerativa y para la prevención del cáncer. Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la invención serían útiles para tratar la inflamación en enfermedades tales como enfermedades vasculares, cefaleas migrañosas, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes de tipo I, miastenia grave, una enfermedad de la materia blanca incluyendo esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, hinchazón que se produce después de una lesión, isquemia de miocardio y similares. Los compuestos también serían útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, tales como retinitis, retinopatías, uveitis, y de una lesión aguda en el tejido del ojo. Los compuestos también serían útiles en el tratamiento de la inflamación pulmonar, tal como la asociada con infecciones virales y fibrosis quística. Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central, tales como demencias corticales incluyendo enfermedad de Alzheimer. Los compuestos obtenidos de acuerdo con la invención son útiles como agentes antiinflamatorios, tales como para el tratamiento de la artritis, con el beneficio adicional de tener efectos secundarios significativamente menos perjudiciales. Estos compuestos también serían útiles en el tratamiento de la rinitis alérgica, el síndrome de la fatiga respiratoria, el síndrome del choque endotóxico, la aterosclerosis y un daño del sistema nervioso central resultante de apoplejía, isquemia y trauma.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de mamíferos, incluyendo animales de compañía y animales de granja, tales como, pero no limitados a, caballos, perros, gatos, vacas, ovejas y cerdos.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención también pueden usarse en co-terapias, parcialmente o completamente, en lugar de otros antiinflamatorios convencionales, tal como junto con esteroides, NSAIDs, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de LTB<sub>4</sub> e inhibidores de LTA<sub>4</sub> hidrolasa.

45

Inhibidores de LTB<sub>4</sub> adecuados incluyen, entre otros, ebseleno, Bay-x-1005 de Bayer, el compuesto de Ciba Geigy CGS-25019C, el compuesto de Leo Denmark ETH-615, el compuesto de Lilly LY-293111, el compuesto de Ono ONO-4057, el compuesto de Terumo TMK-688, los compuestos de Lilly LY-213024, 264086 y 292728, el compuesto de ONO ONO-LB457, el compuesto de Searle SC-53228, calcitrol, los compuestos de Lilly LY-210073, LY223982, LY233469 y LY255283, el compuesto de ONO ONO-LB-448, los compuestos de Searle SC-41930, SC-50605 y SC-51146 y el compuesto de SK&F SKF-104493. Preferiblemente, los inhibidores de LTB<sub>4</sub> se seleccionan de ebseleno, Bay-x-1005 de Bayer, el compuesto de Ciba Geigy CGS-25019C, el compuesto de Leo Denmark ETH-615, el compuesto de Lilly LY-293111, el compuesto de Ono ONO-4057 y el compuesto de Terumo TMK-688.

55

Inhibidores de 5-LO adecuados incluyen, entre otros, masoprocol, tenidap, zileuton, pranlukast, tepoxalin, rilopirox, hidrocloreuro de flezelastina, fosfato de enazadrem y bunaprolast.

La presente invención incluye preferiblemente procedimientos para elaborar compuestos que inhiben selectivamente ciclooxigenasa-2 sobre ciclooxigenasa-1. Preferiblemente, los compuestos tienen una IC<sub>50</sub> de ciclooxigenasa-2 igual a o menor que aproximadamente 0,2 μM y también tienen una relación de selectividad de inhibición de ciclooxigenasa-2 sobre inhibición de ciclooxigenasa-1 de al menos 50, y más preferiblemente de al menos 100. Aún más preferiblemente, los compuestos tienen una IC<sub>50</sub> de ciclooxigenasa-1 de más de aproximadamente 1,0 μM y más preferiblemente de más de 10 μM. Tal selectividad preferida puede indicar una capacidad para reducir la incidencia de efectos secundarios inducidos por NSAID comunes.

65

Una clase preferida de compuestos consiste en los compuestos en los que R<sup>4</sup> es hidrido.

## ES 2 274 843 T3

Una familia de compuestos específicos de interés que se obtienen de acuerdo con la presente invención consiste en compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como sigue:

5 4-[2-(6-metilpiridin-2-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(2-metiltiazol-4-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(4-metilpiridin-3-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

10 4-[2-(3-metilpiridin-2-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(2-tienil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[4-ciano-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

15 4-[2-(2-quinolinil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(3-metoxipiridin-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

20 4-[2-(4-metilpiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

25 4-[2-(5-metilpiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(4-metilpiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

30 4-[2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(5-metoxipiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(4-metoxipiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

35 4-[2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[4-metil-2-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

40 4-[2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-[6-(metiltio)piridin-3-il]-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[4-(difluorometil)-2-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

45 4-[2-(6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida; y

sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

50 Una familia de compuestos específicos de particular interés que se obtienen de acuerdo con la presente invención consiste en compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como sigue:

4-[2-(piridin-3-il)-4-[[metilfenil]tio]metil]-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

55 4-[2-(6-metilpiridin-2-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(4-metilpiridin-3-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(3-metilpiridin-2-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

60 4-[2-(2-tienil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[4-difluorometil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

65 4-[4-ciano-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[4-ciano-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

## ES 2 274 843 T3

- 4-[2-(2-quinolinil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;  
4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;  
5 4-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;  
4-[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;  
4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;  
10 4-[2-(4-metiltiazol-2-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;  
4-[2-(2-metiltiazol-5-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;  
15 4-[2-(S-metilisoxazol-3-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;  
4-[2-(5-pirimidinil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;  
4-[2-(pirazin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;  
20 4-[2-(quinol-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida; y

sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 25 Los compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención, especialmente cuando R<sup>2</sup> es piridilo, pueden formar N-óxidos, que pueden ser formas activas o profármacos que se convertirán en compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención *in vivo*.

- 30 Los compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención también serían capaces de inhibir citoquinas, tales como TNF, IL-1, IL-6 e IL-8. Como tales, los compuestos pueden usarse en la fabricación de un medicamento o en un método para el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades mediadas por citoquinas, tales como TNF, IL-1, IL-6 e IL-8.

- 35 El término "hidrido" indica un átomo de hidrógeno simple (H). Este radical hidrido puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo o dos radicales hidrido pueden estar unidos a un átomo de carbono para formar un radical metileno (-CH<sub>2</sub>-). Cuando se usa, solo o dentro de otros términos tales como "haloalquilo", "alquilsulfonilo", "alcoxialquilo" e "hidroxialquilo", el término "alquilo" abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquilo más preferidos son radicales "alquilo inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquilo inferior que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo y similares. El término "halo" significa halógenos tales como flúor, cloro, bromo o yodo. El término "haloalquilo" abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono del alquilo está sustituido con halo según se define previamente. Se abarcan específicamente radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del radical. Los radicales dihalo- y polihalo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes radicales halo. "Haloalquilo inferior" abarca radicales que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. El término "hidroxialquilo" abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Radicales hidroxialquilo más preferidos son radicales "hidroxialquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales hidroxilo. Ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo. Los términos "alcoxi" y "alcoxialquilo" abarcan radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados que tienen cada uno porciones alquílicas de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Radicales alcoxi más preferidos son radicales "alcoxi inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono". Ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y terc-butoxi. El término "alcoxialquilo" también abarca radicales alquilo que tienen uno o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, esto es, para formar radicales monoalcoxialquilo y dialcoxialquilo. Radicales alcoxialquilo más preferidos son radicales "alcoxialquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o dos radicales alcoxi. Ejemplos de tales radicales incluyen metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxibutilo y metoxipropilo. Los radicales "alcoxi" o "alcoxialquilo" pueden estar sustituidos además con uno o más átomos de halo, tales como fluoro, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxi" o "haloalcoxialquilo". Radicales haloalcoxi más preferidos son radicales "haloalcoxi inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales halo. Ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi y fluoropropoxi. El término "cianoalquilo" abarca radicales que tienen un radical ciano o nitrilo (-CN) unido a un radical alquilo según se describe previamente. Radicales cianoalquilo más preferidos son radicales "cianoalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales cianoalquilo inferior incluyen cianometilo, cianopropilo,

cianoetilo y cianobutilo. El término "cicloalquilo" abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a doce átomos de carbono. Radicales cicloalquilo más preferidos son radicales "cicloalquilo inferior" que tienen de tres a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "cicloalquenilo" abarca radicales cíclicos insaturados que tienen de tres a diez átomos de carbono. Radicales cicloalquenilo más preferidos son radicales "cicloalquenilo inferior" que tienen de cinco a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en donde tales anillos pueden estar unidos entre sí de una manera colgante o pueden estar condensados. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo. Tales radicales arilo pueden estar sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo y haloalcoxi. Los términos "heterocíclico" y "heterociclo" abarcan radicales con conformación de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente saturados e insaturados, donde los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.]; un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, morfolinilo, etc.]; y un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo, etc.]. Ejemplos de radicales heterocíclicos parcialmente saturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol. El término "heteroarilo" abarca radicales heterocíclicos insaturados. Ejemplos de radicales "heteroarilo" incluyen un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.], tetrazolilo [por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.], etc.; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo indolilo, isoindolilo, indolizino, bencimidazolilo, quinolilo (quinolinilo), isoquinolilo (isoquinolinilo), indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo o benzotiadiazolilo] y similares. El término también abarca radicales en los que radicales heterocíclicos están condensados con radicales arilo. Ejemplos de tales radicales bicíclicos condensados incluyen benzofurano, benzotiofeno y similares. Dicho heterociclo puede estar sustituido en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo y haloalquilo. Radicales heteroarilo más preferidos incluyen radicales heteroarilo de cinco a seis miembros. El término "heterocicloalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con heterociclo. Radicales heterocicloalquilo más preferidos son radicales "heterocicloalquilo inferior" que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y un radical heterocíclico. Ejemplos incluyen radicales tales como pirrolidinilmetilo. El término "heteroarilalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con heteroarilo. Radicales heteroarilalquilo más preferidos son radicales "heteroarilalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y un radical heteroarilo. Ejemplos incluyen radicales heteroarilalquilo tales como piridilmetilo y tienilmetilo. El término "alquiltio" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Radicales alquiltio más preferidos son radicales "alquiltio inferior" que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquiltio inferior son metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio. El término "alquiltioalquilo" abarca radicales alquiltio unidos a un radical alquilo. Radicales alquiltioalquilo más preferidos son radicales "alquiltioalquilo inferior" que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono y un radical alquiltio como el descrito previamente. Ejemplos de tales radicales incluyen metiltiometilo. El término "ariltio" abarca radicales que contienen un radical arilo, unido a un átomo de azufre divalente, tales como un radical feniltio. El término "ariltioalquilo" abarca radicales ariltio unidos a un radical alquilo. Radicales ariltioalquilo más preferidos son radicales "ariltioalquilo inferior" que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono y un radical ariltio según se describe previamente. Ejemplos de tales radicales incluyen feniltiometilo, donde el radical fenilo puede estar sustituido como se describe previamente. El término "alquilsulfinilo" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un radical -S(=O)- divalente. Radicales alquilsulfinilo más preferidos son radicales "alquilsulfinilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquilsulfinilo inferior incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, butilsulfinilo y hexilsulfinilo. El término "sulfonilo", ya se use solo o conectado a otros términos, tal como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales divalentes -SO<sub>2</sub>-. "Alquilsulfonilo" abarca radicales alquilo unidos a un radical sulfonilo, donde el alquilo se define como previamente. Radicales alquilsulfonilo más preferidos son radicales "alquilsulfonilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquilsulfonilo inferior incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo. Los radicales "alquilsulfonilo" pueden estar sustituidos además con uno o más átomos de halo, tales como fluoro, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalquilsulfonilo". Radicales haloalquilsulfonilo más preferidos son radicales "haloalquilsulfonilo inferior" que tienen uno o más átomos de halo unidos a radicales alquilsulfonilo inferior como los descritos previamente. Ejemplos de tales radicales haloalquilsulfonilo inferior incluyen fluorometilsulfonilo, difluorometilsulfonilo y clorometilsulfonilo. El término "arilsulfonilo" abarca radicales alquilo

como los definidos previamente, unidos a un radical sulfonilo. Ejemplos de tales radicales incluyen fenilsulfonilo. Los términos "sulfamilo", "aminosulfonilo" y "sulfonamidilo" indican  $\text{NH}_2\text{O}_2\text{S}$ -. El término "acilo" indica un radical proporcionado por el residuo después de la retirada de hidroxilo de un ácido orgánico. Ejemplos de tales radicales acilo incluyen radicales formilo, alcanofilo y arofilo. Los radicales alcanofilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, tales como formilo, acetilo, propanofilo, butanofilo, isobutanofilo, valerilo, isovalerilo, pivalofilo, hexanofilo o similares. Los términos "carboxi" o "carboxilo", ya se usen solos o con otros términos, tales como "carboxialquilo", indican  $-\text{CO}_2\text{H}$ . El término "carbonilo", ya se use solo o con otros términos, tal como "alcoxycarbonilo", indica  $-(\text{C}=\text{O})$ -. El término "alcoxycarbonilo" significa un radical que contiene un radical alcoxi, según se define previamente, unido a través de un átomo de oxígeno a un radical carbonilo. Preferiblemente, "alcoxycarbonilo inferior" abarca radicales alcoxi que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales de éster de "alcoxycarbonilo inferior" incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo y hexiloxycarbonilo sustituidos o no sustituidos. El término "aralquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con arilo. Radicales aralquilo preferibles son radicales "aralquilo inferior" que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales fenilalquilo incluyen bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo. El arilo en dichos radicales aralquilo puede estar sustituido en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo y haloalcoxi. Los términos bencilo y fenilmetilo son intercambiables. Los términos "alquilcarbonilo", "arilcarbonilo" y "aralquilcarbonilo" incluyen radicales que tienen radicales alquilo, arilo y aralquilo, respectivamente, según se definen previamente, unidos a un radical carbonilo. Radicales alquilcarbonilo más preferidos son radicales "alquilcarbonilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Radicales aralquilcarbonilo más preferidos son radicales "aralquilcarbonilo inferior" que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales aralquilcarbonilo incluyen bencilcarbonilo. Un ejemplo de un radical arilcarbonilo es fenilcarbonilo. El término "alcoxycarbonilalquilo" abarca radicales que tienen "alcoxycarbonilo", según se define previamente, unido a un radical alquilo. Radicales alcoxycarbonilalquilo más preferidos son "alcoxycarbonilalquilo inferior" que tienen radicales alcoxycarbonilo inferior, según se define previamente, unidos a de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alcoxycarbonilalquilo inferior incluyen metoxycarbonilmetilo. El término "haloalquilcarbonilo" abarca radicales que tienen un radical haloalquilo como el descrito previamente unido a un radical carbonilo. Radicales más preferidos son radicales "haloalquilcarbonilo inferior" en los que radicales haloalquilo inferior, como los descritos previamente, están unidos a un radical carbonilo. El término "carboxialquilo" abarca radicales que tienen un radical carboxi, según se define previamente, unido a un radical alquilo. Radicales carboxialquilo más preferidos son radicales "carboxialquilo inferior" que tienen uno o más radicales carboxi unidos a un radical alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono. El término "heteroaralquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con heteroarilo. Radicales heteroaralquilo más preferidos son radicales "heteroaralquilo inferior" que tienen radicales heteroarilo de cinco a seis miembros unidos a de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen piridilmetilo, quinolilmetilo, tienilmetilo, furiletilo y quinoliletilo. El heteroarilo en dicho heteroaralquilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi. El término "ariloxi" abarca radicales arilo, según se definen previamente, unidos a un átomo de oxígeno. Ejemplos de tales radicales incluyen fenoxi. El término "heteroariloxi" abarca radicales heteroarilo, según se definen previamente, unidos a un radical oxígeno. Radicales heteroariloxi más preferidos son radicales "heteroariloxi inferior" que tienen radicales heteroarilo de cinco a seis miembros. El término "aralcoxi" abarca radicales aralquilo que contienen oxígeno unidos a través del átomo de oxígeno a otros radicales. El término "aralcoxialquilo" abarca radicales alquilo que tienen uno o más radicales aralcoxi unidos al radical alquilo, esto es, para formar radicales monoaralquiloxialquilo y diaralquiloxialquilo. Los radicales "aralcoxi" o "aralcoxialquilo" pueden estar sustituidos además en la porción de anillo arílico del radical. Radicales aralcoxialquilo más preferidos son "aralcoxialquilo inferior" que tiene un alcoxi unido a de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de radicales aralcoxialquilo inferior incluyen benciloximetilo. El término "cicloalquiltio" abarca radicales que tienen un radical cicloalquilo, de tres a aproximadamente diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Radicales cicloalquiltio más preferidos son radicales "cicloalquiltio inferior" que tienen radicales cicloalquilo de cuatro a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales cicloalquiltio inferior son ciclobutiltio, ciclopentiltio y ciclohexiltio. El término "cicloalquiltioalquilo" abarca radicales que contienen un radical cicloalquiltio, como el descrito previamente, unido a un radical alquilo. Radicales cicloalquiltioalquilo más preferidos son radicales "cicloalquiltioalquilo inferior" que tienen radicales cicloalquilo de cuatro a seis átomos de carbono y radicales alquilo de uno a seis carbonos. El término "cicloalquilsulfonilo" abarca radicales que contienen un radical cicloalquilo, de tres a aproximadamente diez átomos de carbono, unido a un radical sulfonilo divalente. Radicales cicloalquilsulfonilo más preferidos son radicales "cicloalquilsulfonilo inferior" que tienen radicales cicloalquilo de cuatro a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales cicloalquilsulfonilo inferior son ciclobutilsulfonilo, ciclo-pentilsulfonilo y ciclohexilsulfonilo. El término "cicloalquilsulfonilalquilo" abarca radicales que contienen un radical cicloalquilsulfonilo, según se describe previamente, unido a un radical alquilo. Radicales cicloalquilsulfonilalquilo más preferidos son radicales "cicloalquilsulfonilalquilo inferior" que tienen radicales cicloalquilo de cuatro a seis átomos de carbono y radicales alquilo de uno a seis carbonos. El término "cicloalquiloxi" abarca radicales que contienen un radical cicloalquilo de, tres a aproximadamente diez átomos de carbono, unido a un átomo de oxígeno divalente. Radicales cicloalquiloxi más preferidos son radicales "cicloalquiloxi inferior" que tienen radicales cicloalquilo de cuatro a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales cicloalquiloxi inferior son ciclobutiloxi, ciclo-pentiloxi y ciclohexiloxi. El término "ciclohexiloxialquilo" abarca radicales que contienen un radical ciclohexiloxi, como el descrito previamente, unido a un radical alquilo. Radicales cicloalquiloxialquilo más preferidos son radicales "cicloalquiloxialquilo inferior" que tienen radicales cicloalquilo de cuatro a seis átomos de carbono y radicales alquilo de uno a seis carbonos. El término "heteroariltio" abarca radicales que tienen radicales heteroarilo unidos a un radical azufre. Radicales heteroariltio más preferidos son radicales "heteroariltio inferior" que tienen radicales heteroarilo de cinco a seis miembros. Ejemplos de tales radicales incluyen 2-furiltio, 2-tieniltio, 3-tieniltio, 4-piridiltio y 3-piri-

diltio. El término "heteroarilalquiltio" indica radicales que tienen un radical heteroarilo unido a un radical alquiltio. Radicales heteroarilalquiltio más preferidos son radicales "heteroarilalquiltio inferior" que tienen radicales heteroarilo unidos a radicales alquiltio inferior como los descritos previamente. Ejemplos de tales radicales incluyen furilmetiltio y quinolilmetiltio. El término "heteroarilalquiltioalquilo" indica radicales que tienen un radical heteroarilo unido a un radical alquiltio unido además a través del átomo de azufre a un radical alquilo. Radiales heteroarilalquiltioalquilo más preferidos son radicales "heteroarilalquiltioalquilo inferior" que tienen radicales heteroarilalquilo inferior como los descritos previamente. Ejemplos de tales radicales incluyen furilmetiltiometil y quinolilmetiltioetil. El término "heteroariltioalquilo" indica radicales que tienen un radical heteroarilo unido a un átomo de azufre unido además a través del átomo de azufre a un radical alquilo. Radicales heteroariltioalquilo más preferidos son "heteroariltioalquilo inferior" que tiene radicales heteroariltio inferior como los descritos previamente. Ejemplos de tales radicales incluyen tieniltiometil y piridiltiohexilo. El término "aralquiltio" abarca radicales que tienen radicales aralquilo unidos a un átomo de azufre de puente. Radicales aralquiltio más preferidos son radicales "aralquiltio inferior" que tienen los radicales arilo unidos a de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen benciltio y feniletiltio. El término "aralquiltioalquilo" abarca radicales que tienen radicales aralquilo unidos a radicales alquilo a través de un átomo de azufre de puente. Radicales aralquiltioalquilo más preferidos son radicales "aralquiltioalquilo inferior" que tienen los radicales aralquiltio unidos a de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen benciltiometil y feniletiltiometil. El término "heteroariloxialquilo" indica radicales que tienen un radical heteroarilo unido a un átomo de oxígeno unido además a través del átomo de oxígeno a un radical alquilo. Radicales heteroariloxialquilo más preferidos son radicales "heteroariloxialquilo inferior" que tienen radicales heteroarilo de cinco a seis miembros. Ejemplos de tales radicales incluyen furiloxietil, piridiloximetil y tieniloxihexilo. El término "aminoalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con radicales amino. Radicales aminoalquilo más preferidos son "aminoalquilo inferior" que tiene de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos incluyen aminometil, aminoetil y aminobutil. El término "alquilaminoalquilo" abarca radicales aminoalquilo que tienen el átomo de nitrógeno sustituido con al menos un radical alquilo. Radicales alquilaminoalquilo más preferidos son "alquilaminoalquilo inferior" que tiene de uno a seis átomos de carbono unidos a un radical aminoalquilo inferior según se describe previamente. El término "alquilamino" indica grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo. Radicales alquilamino más preferidos son radicales "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. "Alquilamino" adecuado puede ser mono- o di-alquilamino, tal como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares. El término "aminocarbonilo" indica un grupo amida de la fórmula  $C(=O)NH_2$ . El término "alquilaminocarbonilo" abarca radicales alquilamino, según se describen previamente, unidos a un radical carbonilo. Radicales alquilaminocarbonilo más preferidos son "alquilaminocarbonilo inferior" que tiene radicales alquilamino inferior, según se describen previamente, unidos a un radical carbonilo. Ejemplos de tales radicales incluyen N-metilaminocarbonilo y N,N-dimetilaminocarbonilo. El término "arilamino" indica grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tales como N-fenilamino. Los radicales "arilamino" pueden estar sustituidos además en la porción del anillo arílico del radical. Los términos "N-arilaminoalquilo" y "N-aril-N-alquilaminoalquilo" indican grupos amino que se han sustituido con un radical arilo o un radical arilo y uno alquilo, respectivamente, y que tienen el grupo amino unido a un radical alquilo. Radicales arilaminoalquilo más preferidos son "arilaminoalquilo inferior" que tiene el radical arilamino unido a de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen N-fenilaminometil y N-fenil-N-metilaminometil. El término "alquilaminocarbonilalquilo" indica un grupo alquilaminocarbonilo que está unido a un radical alquilo. Se prefiere más "alquilaminocarbonilalquilo inferior" que tiene radicales alquilaminocarbonilo inferior", según se describen previamente, unidos a de uno a seis átomos de carbono. El término "ariloxialquilo" abarca radicales alquilo que tienen uno o más radicales ariloxi, radicales arilo unidos a un átomo de oxígeno divalente, unidos al radical alquilo, esto es, para formar radicales monoariloxialquilo y diariloxialquilo. Los radicales ariloxialquilo más preferidos son radicales "ariloxialquilo inferior" que tienen radicales ariloxi unidos a de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos incluyen fenoximetil. El término "heteroarilalcoxi" abarca radicales que tienen uno o más radicales heteroarilo unidos a un radical alcoxi. Radicales heteroarilalcoxi más preferidos son radicales "heteroarilalcoxi inferior" que tienen radicales heteroarilo de cinco a seis miembros. Ejemplos de tales radicales incluyen 2-tienilmetoxi, 3-tienilmetoxi, 2-furilmetoxi, 3-furilmetoxi y 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi, 4-piridilmetoxi. El término "heteroarilalcoxialquilo" abarca radicales alquilo que tienen uno o más radicales heteroarilo unidos a un radical alcoxi, unidos además al radical alquilo. Radicales heteroarilalcoxialquilo más preferidos son radicales "heteroarilalcoxialquilo inferior" que tienen radicales heteroarilo de cinco a seis miembros. Ejemplos de tales radicales incluyen 2-tienilmetoximetil. El término "azidoalquilo" indica radicales alquilo sustituidos con grupos azido ( $-N_3$ ). Radicales azidoalquilo más preferidos son "azidoalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos incluyen azidometil, azidoetil y aminopropil. También se incluyen en la familia de compuestos obtenidos de acuerdo con la invención los estereoisómeros de los mismos. Los compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención pueden poseer uno o más átomos de carbono asimétricos y son así capaces de existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. De acuerdo con esto, algunos de los compuestos obtenidos de acuerdo con esta invención pueden estar presentes en mezclas racémicas que también se incluyen en esta invención. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante la resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisómeras mediante el tratamiento con un ácido o una base ópticamente activos. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico, y a continuación la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguida por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna cromatográfica quirál elegida ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Otro método disponible más implica la síntesis de moléculas diastereoisómeras covalentes haciendo reaccionar una funcionalidad de amina de precursores de compuestos de acuerdo con la presente invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Alternativamente, pueden prepararse derivados diastereoisómeros haciendo reaccionar una

funcionalidad carboxilo de precursores de compuestos de Fórmula (I) con una base de amina ópticamente pura. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y a continuación hidrolizarse para suministrar el compuesto enantiómeramente puro. Los compuestos ópticamente activos obtenidos de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse asimismo utilizando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en la forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal. También se incluyen en la familia de compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales usadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, con tal de que sea farmacéuticamente aceptable. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carbocíclica y sulfónica de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etilsulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, sulfanílico, esteárico, ciclohexilaminosulfónico, algénico,  $\beta$ -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención incluyen sales metálicas elaboradas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas elaboradas a partir de N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de Fórmula I haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiados con el compuesto obtenido de acuerdo con la presente invención.

Los compuestos que contienen alcoholes racémicos pueden resolverse en sus enantiómeros simples mediante el siguiente procedimiento. El tratamiento de los alcoholes racémicos con un agente acetilante, tal como acetato de vinilo o acetato de isopropenilo, en presencia de una enzima apropiada, da como resultado la acetilación selectiva de uno de los alcoholes enantiómeros constituyentes, conduciendo a un producto en bruto que consiste esencialmente en el alcohol enantiómeramente puro. Enzimas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, lipasas (tales como AMANO Lipase PS30), colinesterasas y proteasas. La reacción puede controlarse hasta la acetilación completa de uno de los enantiómeros usando HPLC. El alcohol enantiómeramente puro puede separarse del acetato enantiómeramente puro mediante cromatografía en columna. La saponificación del acetato usando base acuosa proporciona el otro alcohol enantiómeramente puro.

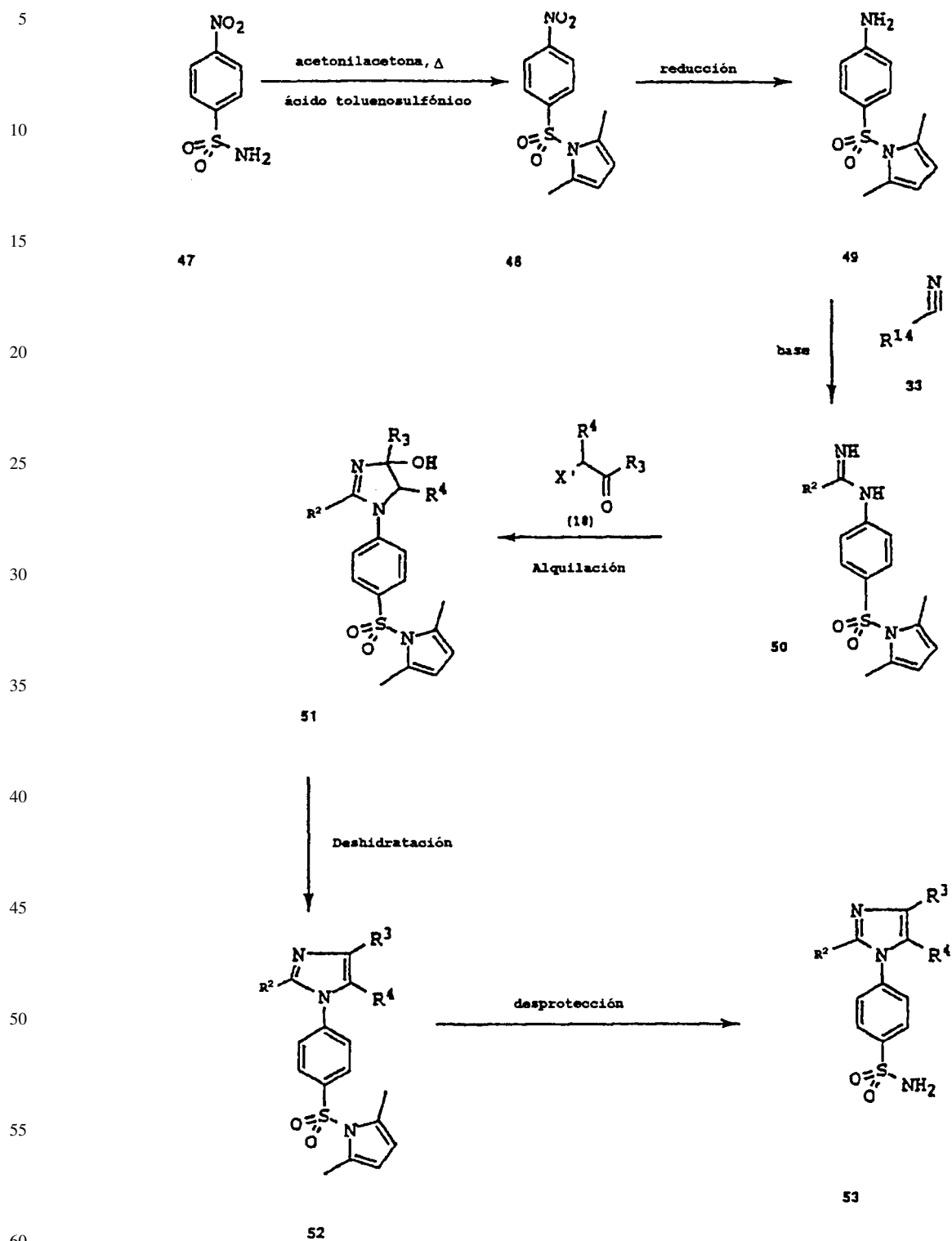
Alternativamente, los alcoholes pueden resolverse a través de procedimientos esbozados en *E. Eliel y S. Wilen, Stereochemistry of Organic compounds, 337-340 (1994)*.

#### *Procedimientos sintéticos generales*

En lo siguiente, los métodos de acuerdo con la presente invención se ilustran con referencia al Esquema I, en el que los sustituyentes R1-R4 son como se definen anteriormente, excepto cuando se apunte otra cosa.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema I



65 El Esquema Sintético I describe el método para formar 1-aryl-2-piridil-imidazoles 53 a partir de 4-nitrobenzenosulfonamida 47. La protección de la 4-nitrobenzenosulfonamida 47, tal como mediante la reacción con acetoni-

lacetona con ácido p-toluenosulfónico como catalizador en un disolvente tal como tolueno, forma el pirrolilsulfo-

nilo protegido 48. Un agente protector preferido es 2,5-alquil(inferior)-pirrol, y se prefiere más el 2,5-dimetilpirrol. La reducción del nitrocompuesto 48, tal como mediante hidrogenación catalizada por níquel Raney, da la bence-

## ES 2 274 843 T3

namina protegida 49. La amidina 50 se sintetiza mediante la reacción de la bencenamina 49 en primer lugar con una base adecuada y a continuación con el nitrilo 33. Ejemplos de bases adecuadas incluyen bis(trimetililil)amida sódica, hidruro sódico, metóxido sódico, n-butil-litio y diisopropilamida de litio. Esta reacción puede efectuarse en disolventes tales como dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dimetoxietano, metanol o similares. La reacción de la anilina 50 con un derivado de 2-halocetona 18 ( $X' = \text{Br}$  o  $\text{Cl}$ ) en presencia de bases, tales como bicarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato potásico o N,N'-diisopropiletilamina, da el hidroximidazol 51. Algunos de los disolventes adecuados para esta reacción son isopropanol, acetona y dimetilformamida. La reacción puede llevarse a cabo a de 20 a 90°C. El producto intermedio 51 se deshidrata en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido 4-toluenosulfónico, para dar los 1-(4-sulfonil)arilimidazoles protegidos 52. Disolventes adecuados para esta etapa de deshidratación son, por ejemplo, tolueno, xileno y benceno. La desprotección con ácido de 52, tal como con ácido trifluoroacético (TFA) acuoso a temperatura de reflujo, produce las sulfonamidas 53.

Las siguientes solicitudes actualmente en tramitación se incorporan mediante referencia: Solicitud Internacional PCT/US95/09506, Solicitud de Patente N° de Serie 08/464.154 y Solicitud de Patente N° de Serie 08/282.395.

El siguiente ejemplo contiene descripciones detalladas de los métodos de acuerdo con la presente invención. Estas descripciones detalladas están dentro del alcance de, y sirven para ejemplificar, los Procedimientos Sintéticos Generales descritos previamente que forman parte de la invención. Estas descripciones detalladas se presentan con propósitos ilustrativos solamente y no pretenden ser una restricción del alcance de la invención. Todas las partes son en peso y las temperaturas son en grados centígrados a no ser que se indique otra cosa. Todos los compuestos mostraban espectros de NMR de acuerdo con sus estructuras asignadas. En algunos casos, las estructuras asignadas se confirmaron mediante experimentos de efecto de Overhauser nuclear (NOE).

Procedimientos alternativos para la síntesis de imidazoles sustituidos con heterociclo que son adecuados para el tratamiento de la inflamación se describen en la solicitud de patente internacional WO-A 96/03388.

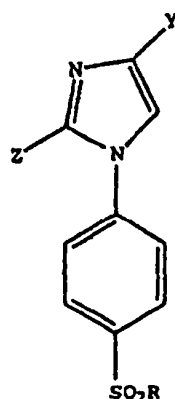
Por otra parte, métodos generales para la síntesis de compuestos de imidazol se describen en Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" Vol. E8C, "Heterene III, Teil 3", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994, páginas 26-30 (usando  $\alpha$ -hidroxi- o  $\alpha$ -halo-cetonas y amidinas). Procedimientos adicionales para la síntesis de las amidinas empleadas en el procedimiento de acuerdo con la presente invención se describen en J.-A. Gautier y otros, Bulletin de la Societe Chimique de France, N° 1, 1970, páginas 200-207. Las amidinas se obtienen a partir de nitrilos y aminas aromáticas en un disolvente de amoníaco líquido.

Los siguientes derivados de imidazol de la Tabla I pueden obtenerse de acuerdo con los procedimientos de la presente invención.

Los derivados de sulfonamida se sintetizaron a partir de las correspondientes sulfonas usando el procedimiento experimental dado para los Ejemplos 26-27 y 45 de EP 0 880 504 B1 y a partir de nitrobenenos protegidos como en el Ejemplo 1 posterior.

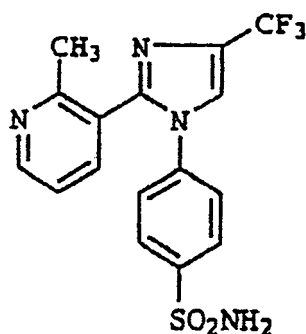
(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA I  
Caracterización de Compuestos



R	Y	Z	pf	Análisis Elemental								
				DSC (°C)	Calculado				Encontrado			
					C	H	N	S	C	H	N	S
$\text{NH}_2$	$\text{CF}_3$	3-metoxi-5-piridilo	262-264	48,24	3,29	14,06	8,05	48,49	3,34	13,55	8,01	
$\text{NH}_2$	H	5-metil-2-piridilo	216	50,26	3,43	14,65		50,58	3,49	14,50		
$\text{NH}_2$	$\text{CF}_3$	6-metil-2-piridilo	260	50,26	3,34	14,65		50,33	3,60	14,39		
$\text{NH}_2$	$\text{CF}_3$	2-metil-4-tiazolilo	250,8	43,30	2,85	14,43	16,51	43,28	2,79	14,14	16,48	
$\text{NH}_2$	$\text{CF}_3$	4-metil-3-piridilo	224-227	50,26	3,43	14,65	8,39	49,94	3,49	14,44	8,68	
$\text{NH}_2$	$\text{CF}_3$	3-metil-2-piridilo	235	50,26	3,43	14,65		49,92	3,34	14,43		
$\text{NH}_2$	$\text{CF}_3$	2-tienilo	225,5- 226,5	45,04	2,70	11,25	17,18	44,92	2,62	11,09	17,48	
$\text{NH}_2$	$\text{CF}_3$	2-quinolilo	245	54,54	3,13	13,39		54,35	2,92	13,38		
$\text{NH}_2$	CN	5-metil-3-piridilo	280-283	54,46	3,71	19,85		54,84	3,83	19,50		

## Ejemplo 1



## 4-[2-(2-Metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida

## Etapa 1

## Preparación de 4-[(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl]nitrobenzono

Una mezcla de 4-nitrobenzenosulfonamida (30,3 g, 0,15 moles), acetnilacetona (34,2 g, 0,30 moles) y ácido 4-toluenosulfónico (3,0 g, catalizador) en 200 ml de tolueno se calentó a reflujo bajo nitrógeno usando un separador de Dean-Stark durante 18 horas. La reacción se enfrió y se filtró a través de gel de sílice (700 g), eluyendo con mezclas de acetato de etilo y hexano. La retirada del disolvente a vacío daba un sólido marrón en bruto. El producto en bruto en acetato de etilo se trató con carbón vegetal activado y se recrystalizó en acetato de etilo y hexano para proporcionar 4-

## ES 2 274 843 T3

[(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl]nitrobenzene (32,5 g, 77%) como un sólido amarillo claro: pf (DSC): 101-103°C. Análisis Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 51,42; H, 4,32; N, 9,99; S, 11,44. Encontrado: C, 51,62; H, 4,18; N, 9,96; S, 11,31.

### 5 Etapa 2

#### *Preparación de 4-[(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl]benzenamina*

10 Una mezcla de 4-[(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl]nitrobenzene (Etapa 1) (7,3 g, 26 milimoles) y níquel Raney (0,7 g) en 70 ml de metanol se hidrogenó en un aparato de Parr a una presión de 50 psi. Después de 3 horas, el catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar 4-[(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl]benzenamina (6,4 g) como un sólido amarillo claro: pf (DSC): 110-111°C. Análisis Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 57,58; H, 5,64; N, 11,16; S, 12,81. Encontrado: C, 57,44; H, 5,78; N, 11,11; S, 12,30.

### 15 Etapa 3

#### *Preparación de 1-[4-[(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl]fenil]-4,5-dihidro-2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-ol*

20 Se añadió gota a gota una solución de 4-[(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl]benzenamina (Etapa 2) (28,43 g, 0,114 moles) en 35 ml a temperatura ambiente a una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica (120 ml de 1,0 M en tetrahydrofurano, 0,12 moles). La solución oscura se agitó durante 10 minutos. Una solución de 3-ciano-2-metilpiridina en 20 ml de tetrahydrofurano se añadió rápidamente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, se mezcló en 1 l de agua y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. El filtrado se concentró para dar 22,0 g de amidina en bruto como un sólido amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Se añadió una solución de 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (18,6 g, 0,098 moles) en 30 ml de isopropanol durante 30 minutos a una suspensión de la anilina en bruto (21,9 g, 0,065 moles) y bicarbonato sódico (8,20 g, 0,98 moles) en 600 ml de isopropanol a 50°C. La mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas, se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se trató con acetato de etilo/hexano para dar 28,6 g de 1-[4-[(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl]fenil]-4,5-dihidro-2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-ol como un sólido amarillo (53%): pf (DSC) 213-216°C. Análisis Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C, 55,46; H, 4,02; N, 11,76; S, 6,73. Encontrado: C, 54,71; H, 4,40; N, 11,21; S, 6,78.

### 35 Etapa 4

#### *Preparación de 3-[1-[4-[(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl]fenil]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpiridina*

40 Una mezcla de 1-[4-[(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl]fenil]-4,5-dihidro-2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-ol (Etapa 3) (18,0 g, 38 milimoles) y ácido p-toluenosulfónico (1,8 g) en 400 ml de tolueno se calentó a reflujo con un separador de Dean-Stark bajo una atmósfera de nitrógeno durante 36 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se basificó con hidróxido amónico y se extrajo con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 95:5) para dar 3-[1-[4-[(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl]fenil]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpiridina como un sólido blanco (11,86 g, 72%): pf (DSC): 141-143°C. Análisis Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: C, 57,64; H, 3,74; N, 12,22; S, 6,99. Encontrado: C, 57,27; H, 4,03; N, 11,79; S, 7,05.

### 50 Etapa 5

#### *Preparación de 4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-bencenosulfonamida*

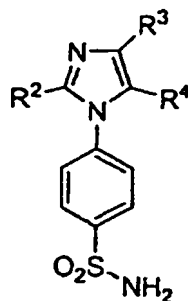
55 Una mezcla de 3-[1-[4-[(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)sulfonyl]fenil]-4,5-dihidro-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpiridina (Etapa 4) (4,6 g, 0,01 moles) en 75 ml de TFA y 25 ml de agua se agitó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió, se trató con 400 ml de agua y se basificó con bicarbonato sódico hasta pH 8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/acetona, 95:5) para proporcionar 4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida como un sólido blanco (3,0 g, 78%): pf (DSC): 235-237°C. Análisis Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 50,26; H, 3,43; N, 14,65; S, 8,39. Encontrado: C, 50,06; H, 3,29; N, 14,4; S, 8,52.

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para elaborar un compuesto de la fórmula

5



10

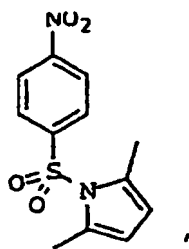
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método

20

a) proteger el grupo sulfonamida de la 4-nitrobenzenosulfonamida con acetnilacetona y ácido toluenosulfónico para formar un sulfonilpirrol de la fórmula

25

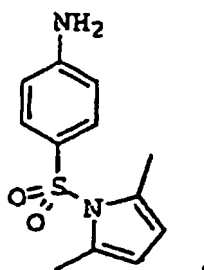


30

35

b) reducir el grupo nitro para formar un compuesto de la fórmula

40

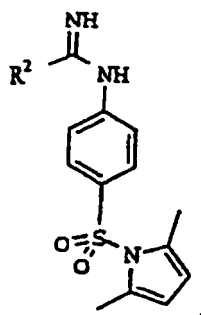


45

50

c) tratar la amina con un nitrilo en presencia de una base para formar una amidina de la fórmula

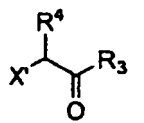
55



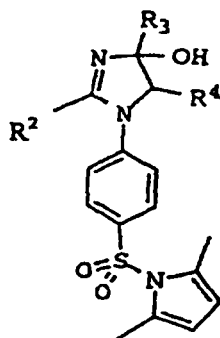
60

65

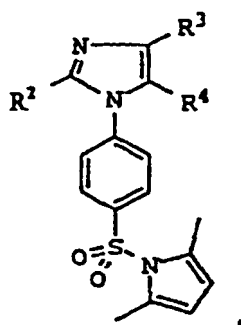
d) tratar la amidina con un compuesto de la fórmula



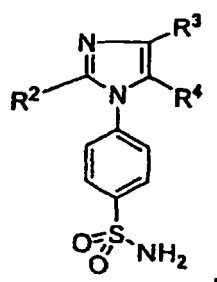
en presencia de una base para formar un derivado de imidazolilo de la fórmula



e) deshidratar el derivado de imidazolilo para formar un compuesto de la fórmula



f) desproteger el sulfonilpirrol para formar un compuesto de la fórmula



en el que

$\text{R}^2$  se selecciona de imidazolilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirimidinilo, isoquinolilo, quinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, pirazolilo y piridilo, en donde  $\text{R}^2$  está opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, metoxi, metilendioxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, etoximetilo y trifluorometoxi;

## ES 2 274 843 T3

R<sup>3</sup> es un radical seleccionado de hidrido, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, ciano, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo y 2-metilfeniltiometilo;

5

R<sup>4</sup> es un radical seleccionado de hidrido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; y

X' es cloro o bromo.

10

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es hidrido.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

15

4-[2-(6-metilpiridin-2-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(2-metiltiazol-4-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(4-metilpiridin-3-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

20

4-[2-(3-metilpiridin-2-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(2-tienil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

25

4-[4-ciano-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(2-quinolinil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(3-metoxipiridin-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

30

4-[2-(4-metilpiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

35

4-[2-(5-metilpiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(4-metilpiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

40

4-[2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(5-metoxipiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(4-metoxipiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

45

4-[2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[4-metil-2-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

50

4-[2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-[6-(metiltio)piridin-3-il]-4-trifluorometil]-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[4-(difluorometil)-2-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

55

4-[2-(6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida; y

sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

60

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

4-[2-(piridin-3-il)-4-[(metilfenil)tio]metil]-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(6-metilpiridin-2-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

65

4-[2-(4-metilpiridin-3-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(3-metilpiridin-2-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

## ES 2 274 843 T3

4-[2-(2-tienil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[4-difluorometil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

5 4-[4-ciano-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[4-ciano-2-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

10 4-[2-(2-quinolinil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

15 4-[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

20 4-[2-(4-metiltiazol-2-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(2-metiltiazol-5-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(S-metilisoxazol-3-il)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

25 4-[2-(5-pirimidinil)-4-trifluorometil-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(pirazin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida;

4-[2-(quinol-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]bencenosulfonamida; y

30 sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la protección del grupo sulfonamida se realiza en tolueno.

35 6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el grupo nitro se reduce mediante hidrogenación catalítica.

40 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el catalizador es níquel Raney.

8. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la base se selecciona del grupo que consiste en bis(trimetilsilil)amida sódica, hidruro sódico, metóxido sódico, n-butil-litio y diisopropilamida de litio.

45 9. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la reacción de la amina con el nitrilo se realiza en presencia de un disolvente, que se selecciona del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dimetoxietano y metanol.

50 10. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la base en la etapa d se selecciona del grupo que consiste en bicarbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico y N,N'-diisopropil-etilamina.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la etapa d comprende además la presencia de un disolvente, que se selecciona del grupo que consiste en isopropanol, acetona y dimetilformamida.

55 12. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la deshidratación se realiza con un ácido.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el ácido es ácido 4-toluenosulfónico.

60 14. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la deshidratación se lleva a cabo en un disolvente, que se selecciona del grupo que consiste en tolueno, xileno y benceno.

15. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que la desprotección del sulfonilpirrol se ejecuta en ácido trifluoroacético acuoso.

65 16. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que la desprotección se realiza en un disolvente a reflujo.