

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 455**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07705598 .6**
96 Fecha de presentación: **05.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1987030**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE 3-DEAZAPURINZA COMO MODULADORES DE TLR7.**

30 Prioridad:
17.02.2006 US 774580 P
17.10.2006 US 829730 P
14.12.2006 US 870020 P

73 Titular/es:
PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH, KENT CT13 9NJ, GB

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2012

72 Inventor/es:
JONES, Peter;
PRYDE, David, Cameron y
TRAN, Thien Duc

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2012

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 455 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

Derivados de 3-deazapurina como moduladores de TLR7

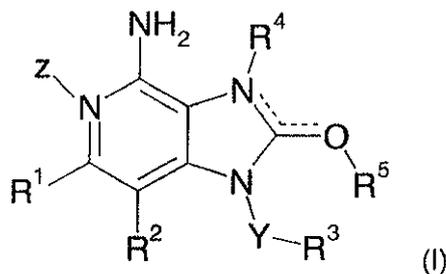
La invención se refiere a derivados de 3-desazapurina. La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de derivados de 3-desazapurina, a intermedios usados en su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a usos de tales derivados de 3-desazapurina.

Los receptores similares a Toll (TLR) son proteínas transmembrana primarias caracterizadas por un dominio extracelular rico en leucinas y una cola citoplasmática que contiene una región conservada llamada dominio receptor Toll/IL-1 (TIR). Se expresan predominantemente en células inmunes (por ejemplo células dendríticas, linfocitos T, macrófagos, monocitos y células asesinas naturales), que sirven como una parte clave del sistema de inmunidad innato. Son un grupo de receptores de reconocimiento de patrón que se unen a patrones moleculares asociados a patógenos □ para análisis, véase por ejemplo el documento de Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 4, 512-520, 2004 y Akira, S., Takeda, K., y Kaisho, T., Annual Rev. Immunol., 21, 335-376, 2003]. Su nombre deriva de la homología de secuencia con el gen Toll de *Drosophila melanogaster*, que se descubrió que en moscas de la fruta juega un papel clave en la protección de la mosca frente a infecciones de hongos [Hoffmann, J. A., Nature, 426, 33-38, 2003]. Existen 11 TLR que se han identificado en sistemas de mamíferos, y se han encontrado otros TLR que no son de mamíferos en otros vertebrados. Todos los TLR parecen funcionar como un homodímero o un heterodímero en el reconocimiento de determinantes moleculares específicos o un juego de determinantes moleculares específicos presentes en organismos patogénicos incluyendo lipopolisacáridos de la superficie de células bacterianas, lipoproteínas, flagelinas bacterianas, ADN tanto de bacterias como de virus y ARN vírico. La respuesta celular a la activación de TLR implica la activación de uno o más factores de transcripción, que conducen a la producción y secreción de citoquinas y moléculas co-estimuladoras tales como interferones, TNF, interleucinas, MIP-1 y MCP-1 que contribuyen a la muerte y eliminación de la invasión patogénica. El documento WO 2005/025583 A se refiere a procedimientos para tratar o prevenir infecciones por HCV en mamíferos usando ligandos de TLR7 y profármacos de los mismos.

Por consiguiente, existe una necesidad en desarrollo de proporcionar moduladores de TLR7, en particular agonistas. Preferiblemente, tales compuestos deben tener una o más de las siguientes propiedades: deben unirse selectivamente al receptor TLR7, deben absorberse bien en el tracto gastrointestinal, deben ser metabólicamente estables y deben poseer propiedades farmacocinéticas favorables, deben demostrar pocos efectos secundarios y deben formularse fácilmente.

Se han encontrado ahora una serie de derivados de 3-desazapurina que son moduladores, en particular agonistas, del receptor TLR7 y que tienen utilidad en una diversidad de áreas terapéuticas en las que está implicada la modulación, en particular el agonismo, del receptor TLR7, incluyendo el tratamiento de infecciones víricas (tales como HCV o HBV), cánceres y tumores, y enfermedades mediadas por células ayudantes T2 (TH2).

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, donde
- (a) Y es un enlace directo, y R³ se selecciona entre arilo, alquilo (C₁-C₆) y alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄); o
- (b) Y es alquilen (C₁₋₄), y R³ se selecciona entre arilo, cicloalquilo (C₃-C₇) y un heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- Z es un oxígeno o está ausente;
- R¹ se selecciona entre H, halógeno, OH, CN, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷, -C(O)R⁶, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶SO₂R⁸, arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- R² se selecciona entre H, halógeno, OH, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), -NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶SO₂R⁸, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; o
- R¹ y R² pueden unirse para formar una unión de tipo alquilen (C₂-C₅), incorporando dicha unión opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O y S;
- R⁵ está ausente y R⁴ se selecciona entre H, cicloalquilo (C₃-C₇), arilo, -(CH₂)₂arilo, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -alquilen (C₁-C₆)-O-C(O)R⁹, -alquilen (C₁-C₆)-O-CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -alquilen (C₁-C₆)-O-C(O)NR⁹R¹⁰ y -alquilen (C₁-C₆)-O-P(O)(OH)₂; o
- R⁴ está ausente y R⁵ se selecciona entre R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -alquilen (C₁-C₆)-O-C(O)R⁹, -alquilen (C₁-C₆)-O-CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -alquilen (C₁-C₆)-O-C(O)NR⁹R¹⁰ y -alquilen (C₁-C₆)-O-P(O)(OH)₂;

cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), y -alquilen (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_7); o R^6 y R^7 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

R^8 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y fenilo;

- 5 cada uno de R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), arilo, - (CH_2) arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros; o

R^9 y R^{10} , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros;

- 10 R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C_1-C_6); o R^{11} y R^{12} junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo saturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

estando dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno o más átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CF_3 , CN , alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), alcoxi (C_1-C_6), -alquilen (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), -alquilen (C_1-C_6)-OH, - $NR^{11}R^{12}$, -alquilen (C_1-C_6)- $NR^{11}R^{12}$, arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros;

- 15 con la condición de que cuando R^1 y R^2 son H, y Z y R^5 están ausentes, entonces

(a) R^4 no es metilo cuando Y- R^3 es etilo; y

(b) R^4 no es H o metilo cuando Y- R^3 es metilo.

- 20 A menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo y alcoxi pueden ser lineales o ramificados y contener de 1 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbonos. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo y hexilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y n-butoxi.

Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y bicicloheptanos.

Halógeno significa fluor, cloro, bromo o yodo y es preferiblemente fluor o cloro.

Arilo incluye fenilo, naftilo, antraceno y fenantreno y es preferiblemente fenilo.

- 25 A menos que se indique otra cosa, a heterociclo puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático y contener uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Por ejemplo, el heterociclo puede ser un heterociclo saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 a 6 miembros. Los ejemplos de grupos heterocíclicos saturados son tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, dioxolanilo, dihidropirranilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, pirazolinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxazepinilo y tiazepinilo. Los ejemplos de grupos monoheterocíclicos aromáticos son pirrolilo, furanilo, 30 tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazoles (tales como 1,2,3 triazolilo y 1,2,4-triazolilo), oxadiazoles (tales como 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo y 1-oxa-3,4-diazolilo), tiadiazoles (tales como 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo y 1-tia-3,4-diazolilo), tetrazolilo, 35 piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos bicíclicos son benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo y isoquinolinilo.

En el caso donde pueda seleccionarse un conjunto de sustituyentes entre varios grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

En una realización, Z es oxígeno de forma que se forman N-óxidos.

En una realización adicional de la invención, Z está ausente.

- 40 En una realización adicional más de la invención R^1 se selecciona entre

(a) H;

(b) CN;

(c) halógeno

(d) alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

- 45 (e) tetrahidrofuranoxi;

(f) alquilo (C_1-C_6) sustituido con un heterociclilo saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S donde dicho heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre CF_3 , alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) y -alquilen (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6);

- 50 (g) -alquilen (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6);

(h) -alquilen (C_1-C_4)-N(H)-alquilen (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4);

- (i) alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con OH o ciclopropilo;
- (j) cicloalquilo (C₃-C₇);
- (k)- alquilen (C₁-C₄)cicloalquilo (C₃-C₇);
- (l) -C(O)NR⁶R⁷;
- 5 (m) -CO₂R⁶;
- (n) -C(O)R⁶;
- (o) un heterociclilo aromático de 5 miembros que comprende (i) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (ii) de 1 a 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o azufre, o (iii) 1 átomo de oxígeno o azufre; o un heterociclilo aromático de 6 miembros que comprende de 1 a 3 átomos de nitrógeno, estando dicho heterociclilo aromático de 5 y 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CF₃, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -alquilen (C₁-C₆)-OH , -NR¹¹R¹² y -alquilen (C₁-C₆)-NR¹¹R¹²;
- 10 (p) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (q) -NR⁶R⁷;
- 15 (r)-NH-alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆);
- (s) o R¹ y R² pueden unirse para formar una unión de tipo alquilen (C₂-C₅);
- donde
- R⁶, R⁷, R¹¹ y R¹² son como se han definido en el primer aspecto de la invención;
- En una realización más, R¹ se selecciona entre
- 20 (a) H;
- (b) CN;
- (c) halógeno
- (d) alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos halógeno;
- (e) tetrahidrofuranoxi;
- 25 (f) alquilo (C₁-C₆) sustituido con morfolina, piperazina o pirrolodina que están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos metilo;
- (h) -alquilen (C₁-C₄)-N(H)-alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄);
- (i) alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con OH o ciclopropilo;
- (j) cicloalquilo (C₃-C₇);
- 30 (k)- alquilen (C₁-C₄)cicloalquilo (C₃-C₇);
- (l) -C(O)NR⁶R⁷;
- (m) -CO₂R⁶;
- (n)-C(O)R⁶;
- (o) un heterociclilo aromático de 5 miembros que comprende (i) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (ii) de 1 a 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o azufre, o (iii) 1 átomo de oxígeno o azufre; o un heterociclilo aromático de 6 miembros que comprende de 1 a 3 átomos de nitrógeno, estando dicho heterociclilo aromático de 5 y 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CF₃, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -alquilen (C₁-C₆)-OH , -NR¹¹R¹² y -alquilen (C₁-C₆)-NR¹¹R¹²;
- 35 (p) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (q) -NR⁶R⁷;
- (r)-NH-alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆);
- donde
- R⁶, R⁷, R¹¹ y R¹² son como se han definido en el primer aspecto de la invención;
- 40

En una realización adicional más, R^1 se selecciona entre alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; cicloalquilo (C_3-C_7); o un heterociclilo aromático de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno a tres átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CF_3 , alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), -alquilen (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6) y -NH-alquilo (C_1-C_6).

- 5 En una realización adicional más, R^1 se selecciona entre metilo o etilo sustituidos con uno a tres átomos de fluor; ciclopropilo; -alquilen (C_1-C_2)-O-alquilo (C_1-C_2); alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con OH o ciclopropilo; -COCH₃; -CH₂OCH₃; y -CO₂CH₃.

En una realización adicional más, R^1 es ciclopropilo o CF_3 .

- 10 En una realización adicional más, R^1 es un heterociclilo aromático de 5 miembros que comprende (i) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (ii) de 1 a 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o azufre, o (iii) 1 átomo de oxígeno o azufre, estando dicho heterociclilo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CF_3 , alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), -alquilen (C_1-C_3)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquilen (C_1-C_4)-OH, -NR¹¹R¹² y -alquilen (C_1-C_3)-NR¹¹R¹²; donde R¹¹ y R¹² son como se han definido en la reivindicación en el primer aspecto de la invención.

- 15 En una realización adicional más, R^1 se selecciona entre imadazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazol, pirazol y tiazol, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CF_3 , alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), -alquilen (C_1-C_3)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquilen (C_1-C_4)-OH, y -alquilen (C_1-C_3)-NR¹¹R¹²; donde R¹¹ y R¹² son como se han definido en el primer aspecto de la invención.

- 20 En una realización adicional más, R^1 se selecciona entre oxazolilo, triazol, pirazol y tiazol no sustituidos.

En una realización adicional más, R^1 es oxazolilo.

En una realización adicional más, R^2 se selecciona entre

(a) H;

(b) halógeno;

- 25 (c) alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos halógeno;

(d) tetrahidrofuranoxi;

(e) alquilo (C_1-C_6) sustituido con un heterociclilo saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre CF_3 , alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), -alquilen (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6);

- 30 (f) alquilen (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6);

(g) alquilen (C_1-C_4)-N(H)-alquilen (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4);

(h) alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con OH o ciclopropilo;

(i) cicloalquilo (C_3-C_7)

- 35 (j) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_7);

(k) -C(O)NR⁶R⁷;

(l) -CO₂R⁶;

(m) -C(O)R⁶;

- 40 (n) un heterociclilo aromático de 5 miembros que comprende (i) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (ii) de 1 a 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o azufre, o (iii) 1 átomo de oxígeno o azufre; o un heterociclilo aromático de 6 miembros que comprende de 1 a 3 átomos de nitrógeno, estando dicho heterociclilo aromático de 5 y 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CF_3 , alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), -alquilen (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), -alquilen (C_1-C_6)-OH, -NR¹¹R¹² y -alquilen (C_1-C_6)-NR¹¹R¹²;

- 45 (o) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(p) -NR⁶R⁷;

(q) -NH-alquilen (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6);

donde

R⁶, R⁷, R¹¹ y R¹² son como se han definido en el primer aspecto de la invención.

- 50 En una realización adicional más, R^2 es H o metilo.

En una realización adicional más, R² es H.

En una realización adicional más, Y es metileno; y R³ es arilo, o un heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, estando dichos arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CF₃, CN, alquilo (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -NH alquilo (C₁-C₆), -N(alquilo (C₁-C₆))₂, arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros.

En una realización adicional más, Y es metileno; y R³ se selecciona entre arilo; un heterociclilo aromático de 5 miembros que comprende (i) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, o (ii) de 1 a 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o azufre, o (iii) 1 átomo de oxígeno o azufre; y un heterociclilo aromático de 6 miembros que comprende de 1 a 3 átomos de nitrógeno; estando dichos arilo y heterociclilo aromático opcionalmente sustituidos con uno a tres átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -alquilen (C₁-C₆)-OH, -NR¹¹R¹², -alquilen (C₁-C₆)-NR¹¹R¹²; arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros, donde R¹¹ y R¹² son como se han definido en el primer aspecto de la invención.

En una realización adicional más, Y es metileno; y R³ se selecciona entre fenilo, piridilo, pirimidilo, piridiznilo y pirazinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y CF₃.

En una realización adicional más, Y es metileno; y R³ se selecciona entre fenilo, piridin-3-ilo y 6-metil-piridin-3-ilo.

En una realización adicional más,

Y es metileno;

R¹ se selecciona entre alquilo (C₁-C₄) sustituido con uno a tres átomos de halógeno; cicloalquilo (C₃-C₇); y un heterociclilo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CF₃, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆) y -NH-alquilo (C₁-C₆);

R² es H;

R³ es fenilo o 3-piridilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁₋₄) y CF₃;

R⁴ es H; y

R⁵ está ausente.

En una realización adicional más,

Y es metileno;

R¹ se selecciona entre CF₃; ciclopropilo; y oxazol;

R² es H;

R³ se selecciona entre fenilo, piridin-3-ilo y 6-metil-piridin-3-ilo.

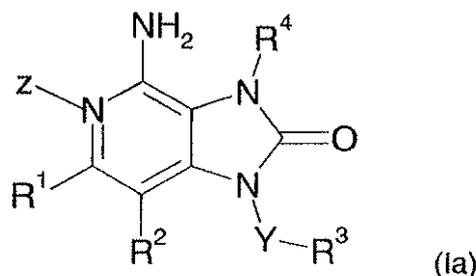
R⁴ es H; y

R⁵ está ausente.

En una realización adicional más, R⁵ está ausente; y

R⁴ se selecciona entre -alquilen (C₁-C₆)-O-C(O)R⁹, -alquilen (C₁-C₆)-O-CO₂R⁹,

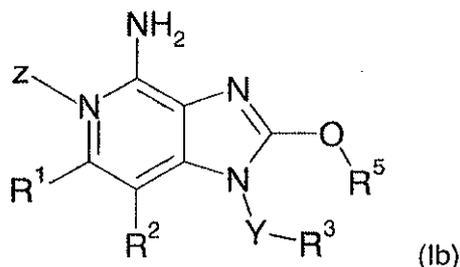
-alquilen (C₁-C₆)-O-C(O)NR⁹R¹⁰ y -alquilen (C₁-C₆)-O-P(O)(OH)₂, donde Y, Z, R¹, R², R³, R⁹ y R¹⁰ son como se han definido en el primer aspecto de la invención, para dar un compuesto de fórmula (Ia):



En una realización adicional más, R⁴ es H y R⁵ está ausente.

En una realización adicional más, R⁴ está ausente; y

R⁵ se selecciona entre -alquilen (C₁-C₆)-O-C(O)R⁹, -alquilen (C₁-C₆)-O-CO₂R⁹, -alquilen (C₁-C₆)-O-C(O)NR⁹R¹⁰ y -alquilen (C₁-C₆)-O-P(O)(OH)₂, donde Y, R¹, R², R³, R⁹ y R¹⁰ son como se han definido anteriormente en este documento, para dar un compuesto de fórmula (Ib):



5 Los ejemplos de la invención forman una realización adicional más de la invención.

Los compuestos preferidos de la invención son los de los ejemplos 1-4,12,15-18, 26, 27, 36-38, 4054, 60, 70, 76, 78, 82, 83, 86, 92-94, 96-98 y 100-102 y tautómeros de los mismos y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o tautómero.

Se seleccionan más compuestos preferidos adicionales entre:

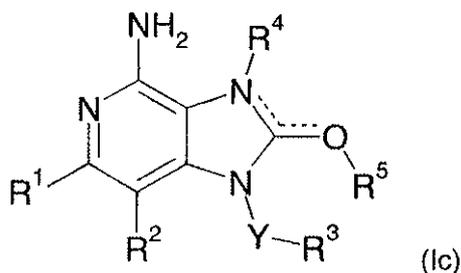
10 4-Amino-1-bencil-6-ciclopropil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (ejemplo 1);

4-Amino-1-bencil-6-oxazol-2-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (Ejemplo 12);

4-Amino-1-bencil-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona (Ejemplo 15);

y tautómeros de los mismos y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o tautómero.

En una realización más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ic)



15 en el que
Y es metileno;

cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre H, halógeno, OH, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), -NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶SO₂R⁸, arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros;

20 o

R¹ y R² pueden unirse para formar una unión de tipo alquileno (C₂-C₅), incorporando dicha unión opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente cada uno entre N, O y S;

R³ se selecciona entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R⁴ se selecciona entre R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹ y -C(O)NR⁹R¹⁰, y R⁵ está ausente; o

25 R⁵ se selecciona entre R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹ y -C(O)NR⁹R¹⁰, y R⁴ está ausente;

cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre H y alquilo (C₁-C₆);

R⁸ se selecciona entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y fenilo;

cada uno de R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo, -(CH₂)arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros; o

30 R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros; estando dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇),

alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

con la condición de que cuando R¹ y R² son H, y Z y R⁵ están ausentes, entonces

5 (a) R⁴ no es metilo cuando Y-R³ es etilo; o

(b) R⁴ no es H o metilo cuando Y-R³ es metilo.

Una realización adicional más de la invención, comprende compuestos de fórmula (Ic) donde R⁴ se selecciona entre R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹ y -C(O)NR⁹R¹⁰; R⁵ está ausente; e Y, R¹, R², R³, R⁹ y R¹⁰ son como se han definido en el segundo aspecto de la invención, para dar el compuesto de fórmula (Ia) mostrado anteriormente en este documento.

10 Una realización adicional más de la invención, comprende compuestos de fórmula (Ic) en los que

Y es metileno;

cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₆) y -C(O)NH-alquilen (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₇); o R¹ y R² pueden unirse para formar un enlace de tipo alquileno (C₂-C₅);

15 R³ es fenilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), NH-alquilo (C₁-C₆) y N(alquilo (C₁-C₆))₂;

R⁵ está ausente; y

R⁴ es H.

Una realización adicional más del segundo aspecto de la invención, comprende compuestos de fórmula (Ic) donde

20 Y es metileno;

cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₆) y -C(O)NH-alquilen (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₇); o R¹ y R² pueden unirse para formar una unión de tipo alquileno (C₂-C₅);

25 R³ es fenilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno y CF₃;

R⁵ está ausente; y

R⁴ es H.

Una realización adicional más del segundo aspecto de la invención, comprende compuestos de fórmula (Ic) donde R⁵ se selecciona entre R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹ y -C(O)NR⁹R¹⁰; R⁴ está ausente; e Y, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente en este documento, para dar el compuesto de fórmula (Ib) mostrado anteriormente en este documento.

30

Una realización adicional más del segundo aspecto de la invención, comprende compuestos de fórmula (Ic) donde cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷ y -C(O)NR⁶SO₂R⁸; o R¹ y R² pueden unirse para formar una unión de tipo alquileno (C₂-C₅), incorporando dicha unión opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O y S.

35

Una realización adicional más del segundo aspecto de la invención, comprende compuestos de fórmula (Ic) donde cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₆) y -C(O)NH-alquilen (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₇); o R¹ y R² pueden unirse para formar una unión de tipo alquileno (C₂-C₅).

40

Una realización adicional más del segundo aspecto de la invención, comprende compuestos de fórmula (Ic) donde cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₃), ciclopropilo, -CO₂H, -CO₂CH₃ y -C(O)NH(CH₂)ciclopropilo; o R¹ y R² pueden unirse para formar una unión de tipo alquileno C₅.

45 Una realización adicional más del segundo aspecto de la invención, comprende compuestos de fórmula (Ic) donde R¹ se selecciona entre H, metilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, -CO₂H, -CO₂CH₃ y -C(O)NH(CH₂)ciclopropilo; y R² se selecciona entre H y metilo; o R¹ y R² pueden unirse para formar una unión de tipo alquileno-C₅.

Una realización adicional más del segundo aspecto de la invención, comprende compuestos de fórmula (Ic) donde R³ es arilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros.

50

Una realización adicional más del segundo aspecto de la invención, comprende compuestos de fórmula (Ic) donde R³ es fenilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), NH-alquilo (C₁-C₆) y N(alquilo (C₁-C₆))₂.

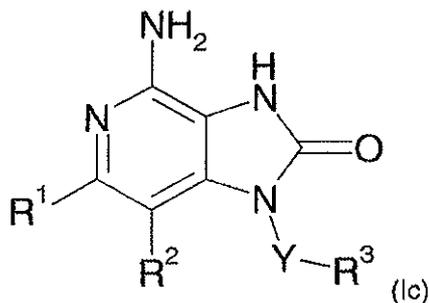
Todavía más preferiblemente, R³ es fenilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno y CF₃.

Una realización adicional más del segundo aspecto de la invención, comprende compuestos de fórmula (Ic) donde R³ se selecciona entre 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo y 3-trifluorometilfenilo.

5 A menos que se indique otra cosa, las referencias a compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic).

Debe apreciarse que la invención cubre todas las combinaciones de realizaciones particulares de la invención como se ha descrito anteriormente en este documento, consistentes con la definición de los compuestos de fórmula (I).

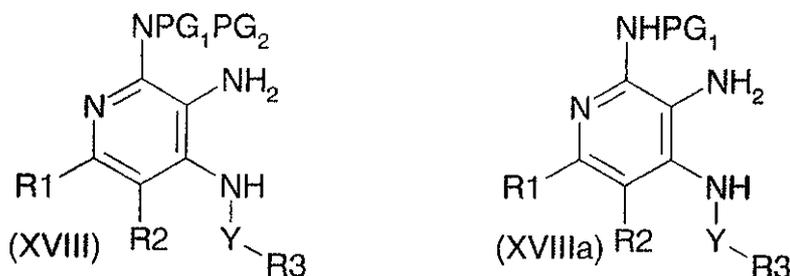
En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ic)



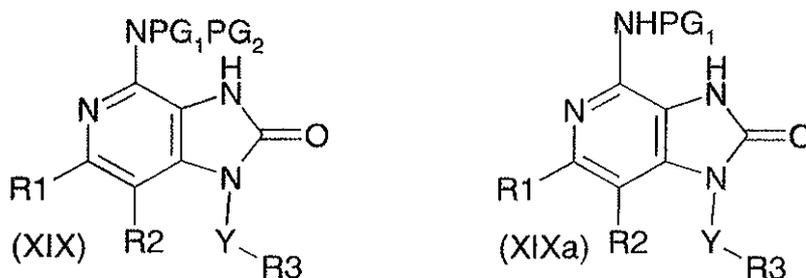
10 donde en cada fórmula Ia, XVIII, XVIIIa, XIX, XIXa, XXa, XXb, XIV, XV, LIV y LXIII, Y-R³ es como se ha definido en la reivindicación 14, R¹ es como se ha definido en la reivindicación 2, R² es como se ha definido en la reivindicación 10, PG¹ y PG² son agentes protectores de nitrógeno y R³ es alquilo (C₁₋₆).

comprendiendo dicho procedimiento

15 (a) Reacción de un compuesto de fórmula (XVIII) o (XVIIIa) con un agente donante de carbonilo

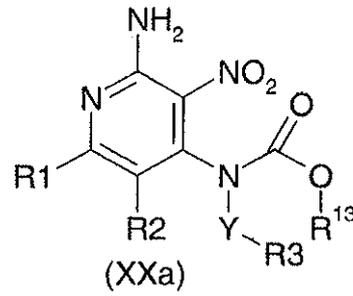


para formar un compuesto correspondiente de fórmula (XIX) o (XIXa)

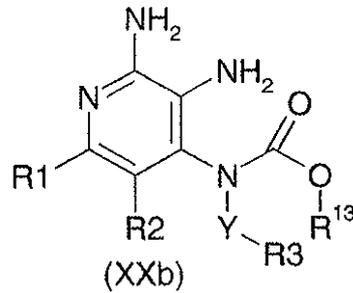


después desprotección posterior del compuesto de fórmula (XIX) o (XIXa); o

20 (b) reducción de un compuesto de fórmula (XXa)

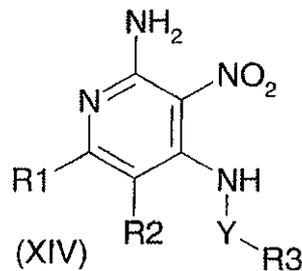


para formar un compuesto de fórmula (XXb)

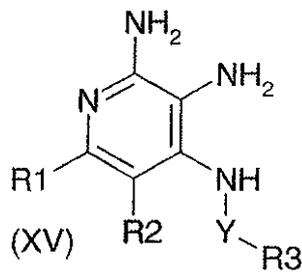


y después ciclación del compuesto de fórmula (XXb) por tratamiento con un ácido prótico; o

- 5 (C) reducción de un compuesto de fórmula (XIV)

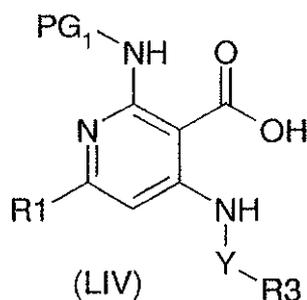


para formar un compuesto de fórmula (XV)



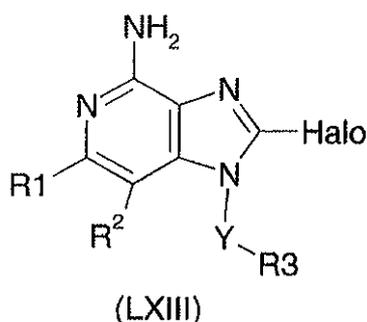
y después ciclación de un compuesto de fórmula (XV) en presencia de un resto carbonilo; o

- 10 (e) ciclación de un compuesto de fórmula (LIV) en presencia de difenilfosfonil azida a un compuesto correspondiente de fórmula (XIXA) anterior y después desprotección posterior del grupo protector de amino



;o

(f) hidrólisis de un compuesto de fórmula (LXIII)



5 En un cuarto aspecto de la invención se proporcionan intermedios de fórmula XVIII, XVIIIa, XIX, XIXa, XXa, XXb, XIV, XV, LIV y LXIII,

donde Y-R³ es como se ha definido en la reivindicación 14, R¹ es como se ha definido en la reivindicación 2, R² es como se ha definido en la reivindicación 10, PG¹ y PG² son agentes protectores de nitrógeno y R³ es alquilo (C₁₋₆)

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) comprenden las sales de adición de ácidos y bases de los mismos.

15 Las sales de adición de ácidos adecuadas están formadas a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

20 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Pueden formarse también hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

Para un análisis de las bases adecuadas, véase el documento "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

25 Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) por uno o más de tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseado;

(ii) retirando un grupo protector lábil a ácidos o bases de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) usando el ácido o base deseado; o

30 (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Todas las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

35 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. El término 'solvato' se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o

más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación aceptado actualmente para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados a ion metálico -véase el documento Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995), incorporado en este documento como referencia. Los hidratos de sitio aislado son unos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí por moléculas orgánicas intermedias. En hidratos de canal, las moléculas de agua están en canales de la red cristalina donde están próximas a otras moléculas de agua. En hidratos coordinados a ion metálico, las moléculas de agua están enlazadas al ion metálico. Cuando el disolvente o agua estén unidos fuertemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua esté unido débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y secado. En tales casos, lo normal será la no estequiometría.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían desde completamente amorfos hasta completamente cristalinos. El término “amorfo” se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, mientras que muestran las propiedades de un estado sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, ocurre un cambio desde las propiedades sólidas a las líquidas que se caracteriza con un cambio de estado, típicamente de segundo orden (“transición al estado vítreo”). El término “cristalino” se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan suficientemente, mostrarán también las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden (“punto de fusión”).

También se incluyen dentro del alcance de la invención complejos de multi-componentes (diferentes de sales y solvatos) en los que está presente el fármaco y al menos otro componente en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y co-cristales. Los últimos se definen como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están enlazados juntos por interacciones no covalentes, pero podrían ser también un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse por cristalización en estado fundido, por recristalización a partir de disolventes, o por molido físico de los componentes juntos - véase el documento Chem Commun, 17, 1889-1896, de O, Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para un análisis general de complejos de multi-componente, véase el documento J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Haleblan (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención pueden existir también en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (en estado fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como “termotrópico” y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como “liotrópico”. Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como “anfífilicos” y están constituidos por moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{(CH}_3)_3$). Para más información, véase el documento Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4 Edición (Edward Arnold, 1970).

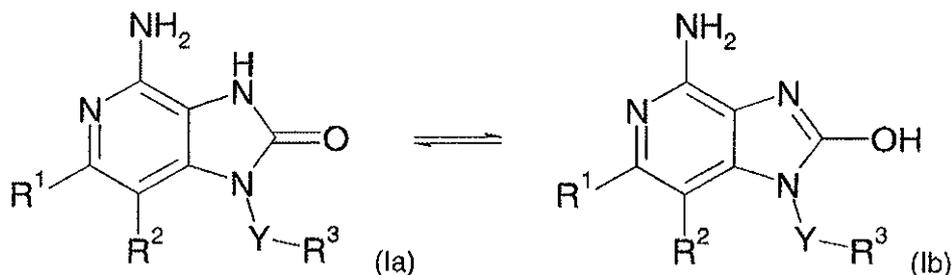
En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de los mismos, y a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en este documento, incluyendo todos los polimorfos y hábitos de cristal de los mismos, e isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos de los mismos) como se definen en lo sucesivo.

Específicamente, los compuestos de la presente invención de fórmula (I) en los que R^4 es como se ha definido en este documento, diferente del H, y R^5 está ausente (es decir, compuestos de fórmula (Ia)), pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) en los que R^4 es H y R^5 está ausente por medio de acciones metabólicas o solvolisis. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención de fórmula (I) en los que R^4 está ausente y R^5 es como se ha definido en este documento, diferente del H (es decir, compuestos de fórmula (Ib)), pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) en los que R^4 está ausente y R^5 es H por medio de acciones metabólicas o solvolisis.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Donde un compuesto de fórmula (I) contenga un grupo alqueno o alquenoileno, son posibles isómeros cis/trans geométricos (o Z/E). Donde los isómeros estructurales sean interconvertibles por medio de una barrera de energía baja, puede ocurrir isomería tautomérica (“tautomería”). Éste puede tomar la forma de tautomería de protones en compuestos de fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo ceto, o la llamada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se entiende que un compuesto único pueda mostrar más de un tipo de isomería.

Para ejemplo y explicación de la línea de puntos en la fórmula (I), el compuesto de fórmula (Ia) en el que R^4 es H es el tautómero del compuesto de fórmula (Ib) en el que R^5 es H:



Se incluyen dentro del alcance de la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

Los isómeros cis/trans pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

Como alternativa, puede hacerse reaccionar el racemato (o un precursor racémico) con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso donde el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por los especialistas.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, típicamente del 2% al 20%, y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, típicamente el 0,1% de dietilamina. La concentración de los eluidos proporciona la mezcla enriquecida.

La presente invención incluye todas las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) incluyendo racematos y mezclas racémicas (conglomerados) de los mismos. Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, el documento "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Cuando se preparan compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, está abierto a una persona especialista en la técnica seleccionar de forma rutinaria la forma del intermedio que proporcione la mejor combinación de características para este propósito. Tales características incluyen el punto de fusión, solubilidad, procesabilidad y rendimiento de la forma del intermedio y la facilidad resultante con la que el producto pueda purificarse en el aislamiento.

Los compuestos de la invención destinados para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos o pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían desde completamente amorfo a completamente cristalino. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos, o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por pulverización o secado por evaporación. Puede usarse para este propósito secado por microondas o radiofrecuencia.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente diferente del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en mayor grado de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán evidentes para los especialistas en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en el documento "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los modos de administración adecuados incluyen administración oral, parenteral, tópica, inhalada/intranasal, rectal/intravaginal, y ocular/aural.

Los compuestos de la invención pueden administrarse de forma oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual por las cuales el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen

partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluyendo las cargadas con líquido), chicles, multi y nano-partículas, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas, óvulos, pulverizaciones, formulaciones líquidas y parches bucales/mucoadhesivos.

5 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas pueden prepararse también por reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

10 Los compuestos de la invención pueden usarse también en formas de dosificación de disolución rápida, de desintegración rápida tales como las descritas en el documento Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

15 Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un desintegrante. Los ejemplos de desintegrantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilos inferiores, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el desintegrante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferiblemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.

20 Los aglutinantes se usan generalmente para transmitir cualidades cohesivas a la formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas sintéticas y naturales, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato.

Los comprimidos pueden comprender opcionalmente también agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando estén presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los emolientes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

30 Los comprimidos contienen también generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes comprenden generalmente del 0,25% en peso al 10% en peso, preferiblemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido. Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

35 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de desintegrante, y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante. Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o con rodillos para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas como alternativa pueden granularse en estado húmedo, en estado seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido o extruirse antes de comprimirse. La formulación final pueden comprender en una o más capas y puede estar revestida o no revestida; puede estar incluso encapsulada. La formulación de los comprimidos se analiza en el documento "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

45 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación de película fina solubles en agua o hinchables en agua flexibles que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y comprenden típicamente un compuesto de fórmula (I), un polímero que forma películas, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

50 El compuesto de fórmula (I) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua comprende típicamente del 1% en peso al 80% en peso, más típicamente del 20% en peso al 50% en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una proporción mayor de la composición, típicamente hasta el 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede estar en forma de perlas multiparticuladas.

55 El polímero que forma películas puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y está presente típicamente en el intervalo del 0,01 al 99% en peso, más típicamente en el intervalo del 30 al 80% en peso.

60 Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores de la salivación, agentes refrigerantes, co-disolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes anti-espumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor.

Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente por secado por evaporación de películas acuosas delgadas revestidas sobre un soporte de apoyo desprendible o papel. Esto puede hacerse en un horno o túnel de secado, típicamente un secador revestidor combinado, o por secado por congelación o al vacío.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, mantenida, pulsada, controlada, con diana y programada.

5 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas pueden encontrarse en el documento "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, de Verma y col. (2001). El uso de goma de mascar para lograr liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión. Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma secada para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril, sin pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

20 La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse con el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, mantenida, pulsada, controlada, con diana y programada. De esta manera, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents revestidos con el fármaco y microesferas de ácido poli(dl-láctico-coglicólico) (PGLA).

30 Los compuestos de la invención pueden administrarse también de forma tópica en la piel o mucosa, es decir, de forma dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches de piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Pueden usarse también liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase por ejemplo, el documento J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999). Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.). Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, mantenida, pulsada, controlada, con diana y programada.

40 Los compuestos de la invención pueden administrarse también de forma intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como una pulverización de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una bruma fina), un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

50 El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del compuesto activo, un propelente o propelentes como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

55 Previamente a su uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto del fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para administración por inhalación (típicamente menor de 5 micrómetros). Esto puede lograrse por cualquier procedimiento de molido apropiado, tal como molido de chorro espiral, molido por chorro de lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización de alta presión o secado por pulverización.

60 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador, pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, preferiblemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

65 Una formulación en solución adecuada para usar en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una bruma fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención destinadas a administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, mantenida, pulsada, controlada, con diana y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para que administren una dosis medida o "descarga" que contenga de 1 µg a 100 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 1 µg a 200 mg que pueden administrarse en una dosis única, o más normalmente, como dosis divididas durante todo el día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse de forma rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario, microbicida, anillo vaginal o enema. La manteca de cacao en una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas como sea apropiado. Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, mantenida, pulsada, controlada, con diana y programada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente en el ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión micronizada o solución en solución salina isotónica, con pH ajustado y estéril. Otras formulaciones adecuadas para administración aural y ocular incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metil celulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones pueden administrarse también por iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, mantenida, pulsada, controlada, con diana o programada.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrinas y derivados adecuados de las mismas o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente. Los complejos fármaco-ciclodextrinas, por ejemplo, se ha descubierto que son útiles generalmente para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como una alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, puede usarse la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas más comúnmente usadas para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las solicitudes de patentes internacionales WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo para el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puedan combinarse de forma conveniente en forma de un kit adecuado para coadministración de las composiciones. De esta manera el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para retener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o envase de lámina de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase de ampollas familiar usado para el empaquetamiento de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas una frente a otra. Para ayudar en la conformidad, el kit comprende típicamente directrices para la administración y puede proporcionarse con un así llamado recordatorio.

Para administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 1 mg a 10 g, tal como 10 mg a 1 g, por ejemplo 25 mg a 500 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración y de la eficacia. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 50 mg a 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, a la discreción del médico, estar fuera del intervalo típico dado en este documento. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso está fuera de este intervalo, tales como lactantes y ancianos.

Para mejorar las propiedades de disolución, se preparó una dispersión secada por pulverización (SDD) amorfa sólida de 4-amino-1-bencil-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (ejemplo 15 a continuación en este documento) e hidroxipropil metil celulosa (HPMC E3 Prem LV, Methocel®, disponible de Dow Chemical Company, Midland, MI) como sigue. Primero, se formó una solución de pulverización que contenía 2,97 g de agua, 16,83 g de metanol, y 250 ml de KOH 1M (que contenía 9,8 mg de cationes de potasio), a la que se añadieron 51,27 mg de la forma cristalina neutra de 4-amino-1-bencil-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona. Después, se añadieron 140,4 mg de HPMC a la solución y la solución se agitó durante 5 minutos y se sonicó durante 2 minutos. La solución se bombeó por medio de una bomba de jeringa que controla la velocidad Cole Parmer serie 74900 a una velocidad de 1,1 ml/min en un aparato de secado por pulverización a pequeña escala constituido por una cámara de acero inoxidable de 11 cm de diámetro. La solución se atomizó a través de una boquilla de dos fluidos (Spraying Systems Co., Wheaton, Illinois, Model N° SU1 A) usando una corriente calentada de nitrógeno a un caudal de 0,028 m³/min (1 pie cúbico convencional/min). El gas calentado entró en la cámara a una temperatura de entrada de 85°C y salió a una temperatura de salida de 22°C. La dispersión amorfa sólida resultante se recogió

sobre medio de filtro de microcelulosa Whatman N° 1 (tamaño de poro 11 μ m, diámetro exterior 11 cm), se secó al vacío y se almacenó en un desecador. La dispersión contenía el 25,4% en peso de 4-amino-1-bencil-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona, el 4,9% en peso de cationes de potasio, y el 69,7% en peso de HPMC. El rendimiento fue de aproximadamente el 60%.

5 Para evitar dudas, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamientos curativos, paliativos y profilácticos.

Los siguientes esquemas ilustran procedimientos generales para la preparación de compuestos de fórmula (I), e intermedios de los mismos.

10 Los especialistas en la técnica apreciarán que ciertos procedimientos descritos en los esquemas para la preparación de compuestos de fórmula (I) o intermedios de los mismos pueden no ser aplicables a algunos de los posibles sustituyentes.

Los especialistas en la técnica apreciarán además que puede ser necesario o deseable realizar las transformaciones descritas en los esquemas en un orden diferente del descrito, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto de fórmula (I) deseado.

15 Los especialistas en la técnica apreciarán adicionalmente además que, como se ilustra en los esquemas que siguen, puede ser necesario o deseable, en cualquier etapa de la síntesis de compuestos de fórmula (I), proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para evitar reacciones laterales no deseadas. En particular, puede ser necesario o deseable proteger grupos amino. Los grupos protectores usados en la preparación de compuestos de fórmula (I) pueden usarse de manera convencional. Véase, por ejemplo, los descritos en el documento 'Protective Groups in
20 Organic Synthesis' de Theodora W Green y Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley y Sons, 1999), en particular el capítulo 7, páginas 494-653 ("Protection for the Amino Group"), incorporado en este documento como referencia, que describe también procedimientos para la eliminación de tales grupos.

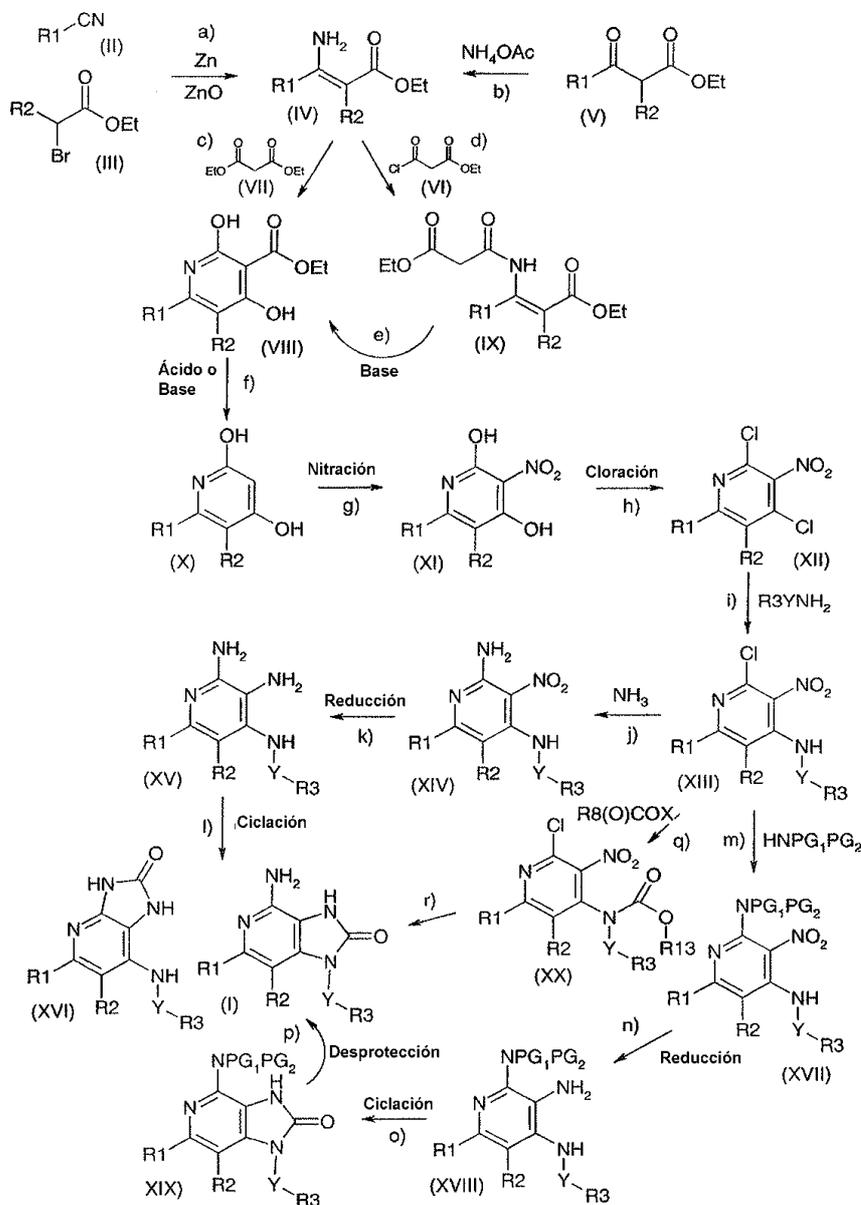
Los grupos protectores de amino boc, benciloxicarbonilo, bencilo y acetilo son de uso particular en la preparación de compuestos de fórmula (I) e intermedios de los mismos.

25 A menos que se indique otra cosa, R^1 a R^7 e Y en los esquemas son como se han definido en este documento. PG^1 y PG^2 son grupos protectores de nitrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se representa en el Esquema 1, y las preparaciones 1 a 27 posteriormente ilustran adicionalmente el esquema 1.

30 Se apreciará que el grupo amino protegido $N(PG^1)(PG^2)$ en las fórmulas (XVII) a (XIX) puede ser en algunos casos $N(H)PG^1$.

Esquema 1



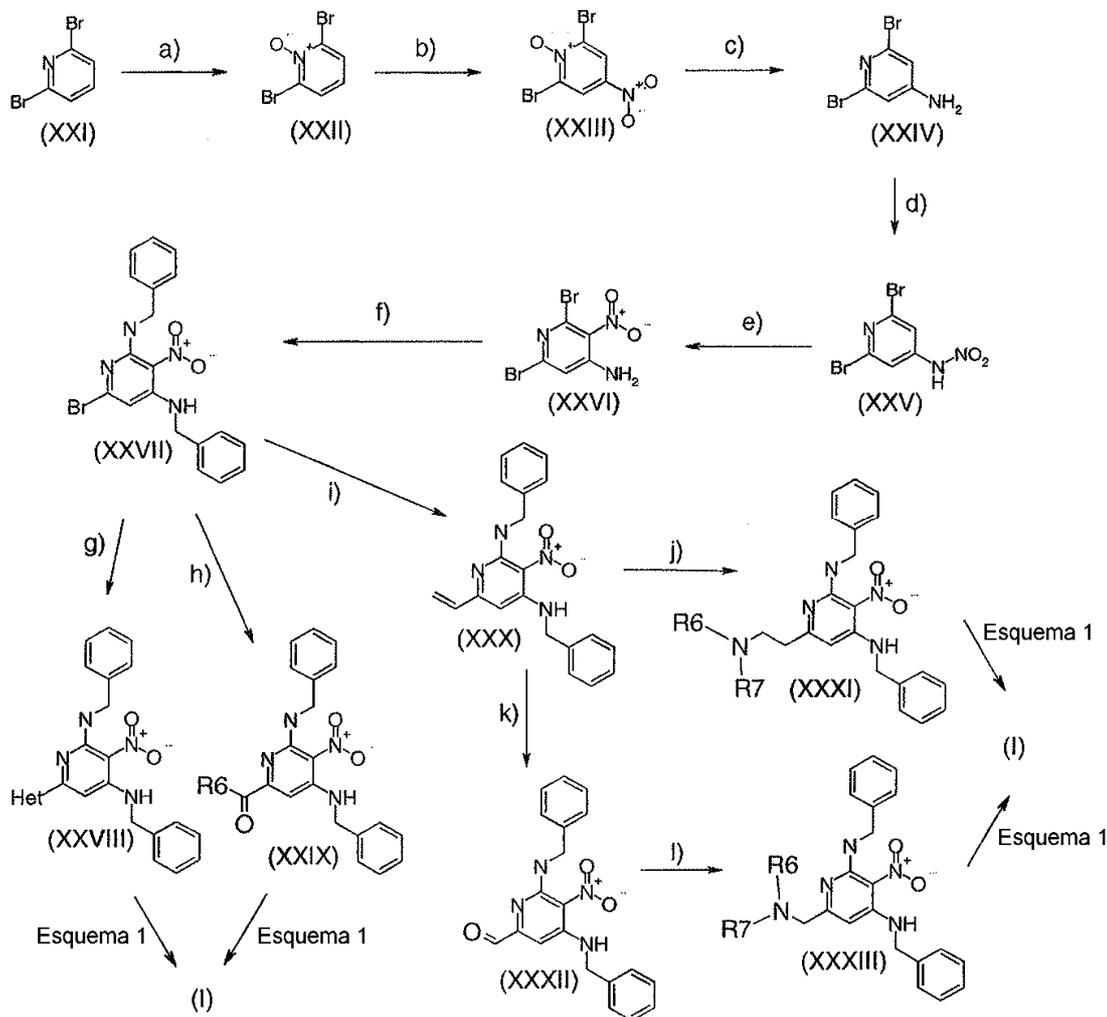
El Esquema 1 representa una diversidad de medios de acceder a compuestos de fórmula (I).

- 5 a) Un nitrilo (II) disponible en el mercado, o un nitrilo (II) preparado por cualquiera de los procedimientos convencionales descritos en la bibliografía química, se hace reaccionar con un acetato de halógeno (III), tal como etilbromoacetato por ejemplo, en presencia de una fuente de Zn. El documento Tet. Letts, 1997, 38, 443-446 describe esta conversión que proporciona una enamina de estructura general (IV) con tal que se apliquen condiciones básicas para aislar el producto.
- 10 b) Si se aplican condiciones ácidas a la Etapa a) anterior, se produce el cetoéster (V), que puede reconvertirse después a enamina (IV) en una etapa separada usando una fuente de amonio, por ejemplo acetato de amonio. De esta forma, una diversidad de cetoésteres de estructura general (V) pueden interceptar la ruta sintética anterior en el intermedio (IV).
- 15 c) La enamina (IV) puede hacerse reaccionar después con un malonato de dialquilo (VII) en condiciones básicas tal como etóxido sódico, hidruro sódico o *tert*-butóxido potásico para dar (VIII). El documento J. Org. Chem., 1981, 46 (15), 3040-3048 describe ejemplos de esta transformación.
- d) Como alternativa, la enamina (IV) puede hacerse reaccionar con dicloruro de malonilo (VI) para dar la forma amidada (IX) en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico o trietilamina.

- e) puede hacerse reaccionar (IX) después con una base adecuada en una etapa separada para cerrar el anillo dando la piridina (VIII). Las bases adecuadas incluyen etóxido sódico, hidruro sódico o *tert*-butóxido potásico.
- f) se saponifica (VIII) después en condiciones ácidas o básicas para proporcionar el ácido correspondiente, por ejemplo HCl, HBr, ácido sulfúrico, hidróxido sódico o hidróxido de litio que bajo la influencia del calor, se descarboxila espontáneamente para dar la piridina (X). Un ejemplo de esta transformación se describe en el documento WO01101949.
- g) puede nitrarse (X) usando cualquier condición de la bibliografía conocida por el especialista en la técnica, por ejemplo usando mezclas de ácido nítrico y sulfúrico o mezclas de ácido acético o nítrico para proporcionar la nitropiridina (XI). Por ejemplo, el documento Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6 (2),173-178, describe tal transformación.
- h) puede clorarse (XI) usando una diversidad de condiciones que convierten grupos hidroxilo en cloros, tales como cloruro de tionilo u oxiclورو de fósforo para dar (XII). Los especialistas en la técnica apreciarán que pueden clorarse los dos grupos hidroxilo de forma separada, o convertirse en un grupo saliente alternativo tal como otro átomo de halógeno, o un éster activado tal como metano sulfonato éster o un trifluorometil sulfonato éster. Los ejemplos de todos estos procesos se incluyen en las secciones a continuación.
- i) se hace reaccionar (XII) con una amina de fórmula general R₃YNH₂ que reacciona preferentemente en el grupo de 4-cloro para dar (XIII). Dependiendo de la naturaleza del grupo R₃Y, puede ocurrir algo de desplazamiento de ambos grupos cloro o una menor cantidad de desplazamiento en el grupo 2-cloro, pero no quita la capacidad de asegurar predominantemente (XIII).
- j) se hace reaccionar (XIII) después con amoníaco o un equivalente de amoníaco tal como acetato de amonio para dar (XIV).
- k) puede reducirse (XIV) después en cualquiera de las condiciones conocidas en la bibliografía para reducir un compuesto aromático nitro a una amina usando por ejemplo hierro o estaño en HCl, hidrogenación en presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio, platino o níquel o un reductor químico tal como hidruro de aluminio y litio para dar (XV).
- l) puede hacerse reaccionar (XV) después con una fuente de C=O tal como 1,1 -carbonildiimidazol o fosgeno para dar mezclas de las imidazolonas (XVI) y (I), a partir de los cuales puede obtenerse (I) por purificación cromatográfica cuidadosa.
- m) Como alternativa, puede hacerse reaccionar (XIII) con una forma protegida de amoníaco, en la cual dos de los átomos de hidrógeno están reemplazados por dos grupos que pueden eliminarse más tarde en condiciones moderadas, tales como dibencilamina o dialilamina. Véase, por ejemplo, los grupos descritos en el documento 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora W Green y Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley y Sons, 1999), en particular el capítulo 7, páginas 494-653 ("Protection for the Amino Group"), para alternativas a estos ejemplos.
- n)-o) Véase las etapas k)-l).
- p) se desprotege (XIX) después bajo una diversidad de condiciones adecuadas para la eliminación de los grupos protectores PG₁ y PG₂ para dar (I). Véase, por ejemplo, los grupos descritos en el documento 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora W Green y Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley y Sons, 1999), en particular el capítulo 7, páginas 494-653 ("Protection for the Amino Group"), y las condiciones para su eliminación.
- q) Como alternativa, puede protegerse (XIII) como un carbamato de alquilo, R¹³CO₂X donde R¹³ es un alquiloC₁₋₆, X es un halógeno, preferiblemente usando una base fuerte tal como hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico o diisopropilamidiuro de litio en combinación con un agente acilante apropiado tal como etilcloroformiato o cualquier otro alquil o aril cloroformiato, cianoformiato o anhídrido para formar (XX).
- r) Las etapas j) y k) pueden aplicarse a (XX) como anteriormente, y los productos de esta secuencia pueden ciclarse después de forma regioselectiva dando (I) por tratamiento simple con un ácido prótico tal como ácido acético o fórmico.
- Puede usarse también una versión alternativa del intermedio (XVII) en el que el átomo de halógeno está presente en la posición C2, y forma un intermedio adecuado (XXVII en el esquema 2) para manipulación adicional de acuerdo con el esquema 2 a continuación para preparar compuestos de fórmula general (I).

50

Esquema 2

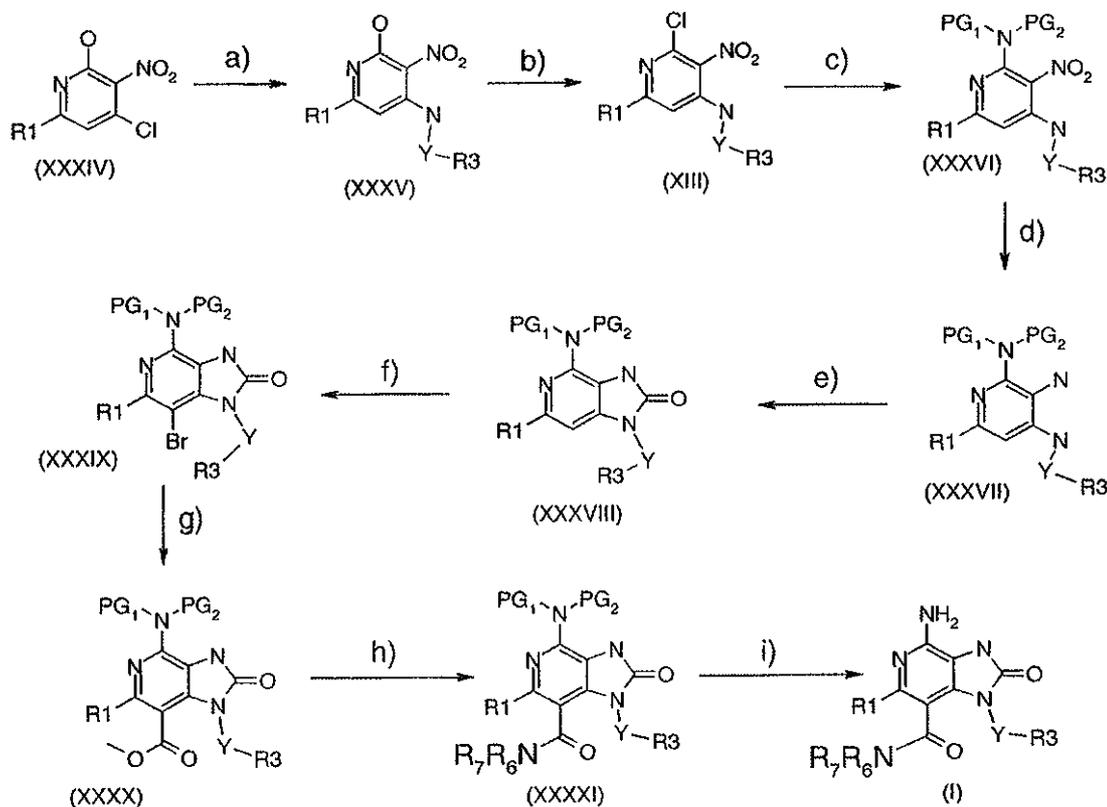


De esta manera, puede tomarse una dihalopiridina disponible en el mercado (por ejemplo dibromo, XXI), a través de varias etapas para proporcionar un intervalo de análogos de fórmula general (I).

- 5 a)-e) Puede manipularse dibromopiridina disponible en el mercado (XXI) de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía modificado (descrito en el documento WO2005026164) para dar el intermedio (XXVI). Muchas de las etapas entre (XXI) y (XXVI) dependen de reactivos térmicamente peligrosos o generan potencialmente productos térmicamente peligrosos y por lo tanto deben manipularse con precaución.
- 10 f) se hace reaccionar (XXVI) usando una diversidad de condiciones que se conocen por generar especies de diazonio a partir de un grupo amino, por ejemplo ácido nitroso, generado *in situ* a partir de HCl y nitrito sódico, condiciones que reemplazan la especie de diazonio con un átomo de Cl. La transformación de (XXVI) en el intermedio central (XXVII) puede completarse después por adición de un exceso de una amina al cloruro bruto, por ejemplo bencilamina. Esta etapa reemplaza tanto el átomo de halógeno C2 como el C4 con el grupo amino. Cualquier grupo amina primario o secundario es adecuado para esta transformación.
- 15 g)-i) El átomo de halógeno C2 en (XXVII) puede hacerse reaccionar bajo una diversidad de condiciones para reemplazar el grupo halógeno C2 con una diversidad de grupos funcionales, para permitir el acceso a un intervalo de productos sustituidos (I). Por ejemplo, un acoplamiento heterocíclico a (XXVII) usando una diversidad de reactivos organometálicos tales como ácidos bóricos, cincatos, reactivos de magnesio, cupratos, estannanos, etc. da (XXVIII), un reactivo organometálico de vinilo tal como estannano de vinil tributilo y un catalizador de paladio tal como Pd(PPh₃)₄ da las especies de vinilo (XXX) y una reacción de carbonilación, en la que (XXVII) se trata con gas CO bajo presión en presencia de una base tal como trietilamina y un catalizador de paladio para dar productos de acilo de estructura general (XXIX). Los compuestos de estructura (XXVIII) y (XXIX) pueden convertirse después en compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las etapas n, o y p del esquema 1.
- 20 j)-l) puede manipularse (XXX) después por oxidación para dar el aldehído (XXXII) y después pueden tratarse (XXXII) o (XXXI) con una amina en presencia de una base tal como trietilamina o un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico respectivamente para dar los productos (I) (siguiendo las etapas n, o y p del esquema 1).
- 25

Puede prepararse una versión alternativa del intermedio (XIII) de acuerdo con el Esquema 3 y después transformarse en compuestos de fórmula (I) como sigue.

Esquema 3



5 a)-e) Las etapas a)-e) son similares en naturaleza a las descritas para el Esquema 1, excepto que el monohaluro (XXXIV) se prepara para asegurar la integridad regioquímica de los sustituyentes C6 y C4 en (XXXVI).

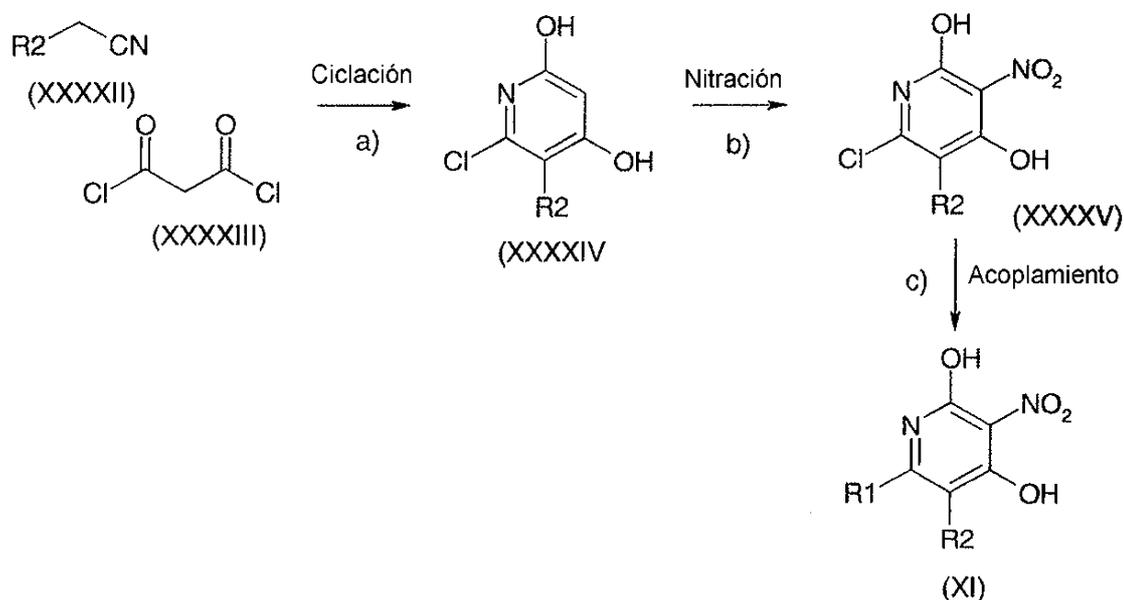
f) puede bromarse (XXXVIII) en una diversidad de condiciones conocidas por los especialistas en la técnica, tales como bromo agua en un disolvente no polar tal como DCM o MeCN para dar el bromuro-C3 (XXXIX).

10 g) puede carbonilarse (XXXIX) después usando gas CO bajo presión en presencia de una base tal como trietilamina, y alcohol tal como metanol y un catalizador de paladio tal como Pd(PPh₃)₄ para dar el éster (XXXX).

h)-i) puede hacerse reaccionar (XXXX) después con una amina NR⁶R⁷ para dar las amidas (XXXXI), que pueden desprotegerse como anteriormente para dar los productos (I).

Se muestra una síntesis alternativa del intermedio (XI) en el Esquema 4 a continuación.

Esquema 4



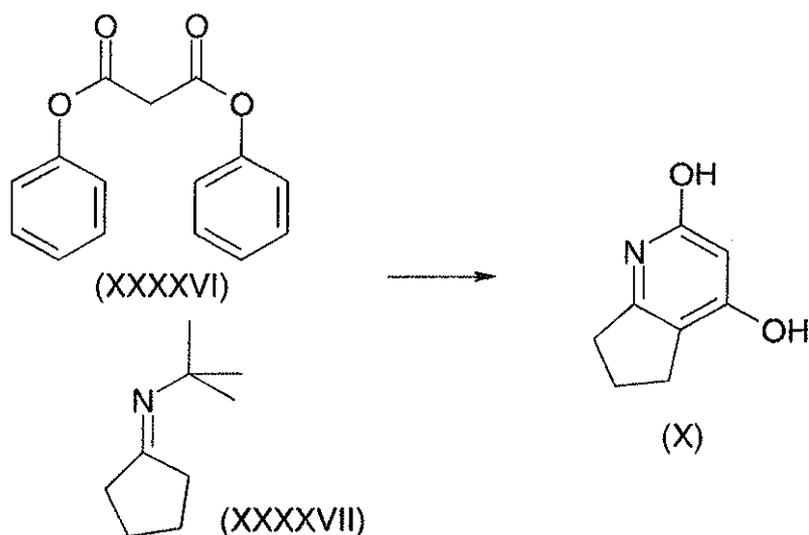
5 a) Cualquier nitrilo (XXXII) que posea un grupo metileno adyacente a la función nitrilo puede hacerse reaccionar con dicloruro de malonilo (XXXIII) para proporcionar las piridinas (XXXIV). Esta transformación se describe en el documento Synthesis, 1984, 765-766.

b) Las piridinas (XXXIV) pueden nitrarse después usando cualquier condición de la bibliografía conocida por los especialistas en la técnica, por ejemplo usando mezclas de ácidos nítrico y sulfúrico o mezclas de ácido acético y nítrico para proporcionar la nitro piridina (XXXV).

10 c) El átomo de cloro en (XXXV) puede acoplarse después en una diversidad de condiciones en las que un reactivo organometálico puede tratarse con (XXXV) en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo un estannano, cincato o ácido bórico en presencia de un catalizador de paladio para dar la piridina sustituida (XI). En los casos donde R1=H, es efectiva una hidrogenación simple en presencia de un catalizador adecuado tal como carbón activo con paladio o hidróxido de paladio.

Se muestra una síntesis alternativa adicional del intermedio (X) en el Esquema 5 a continuación.

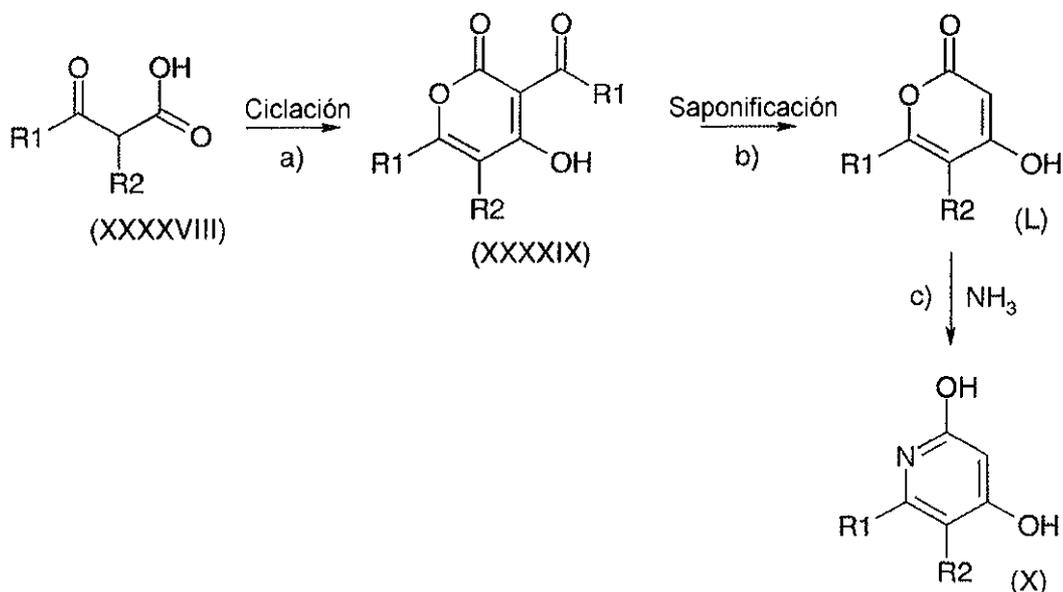
15 Esquema 5



En este procedimiento, se hace reaccionar un éster de malonilo, preferiblemente un éster de difenilo (XXXVI) con una base de Schiff (XXXVII) y se calienta para producir la piridina de fórmula general (X).

Se muestra un medio alternativo adicional de acceder a compuestos de fórmula general (X) en el Esquema 6.

Esquema 6



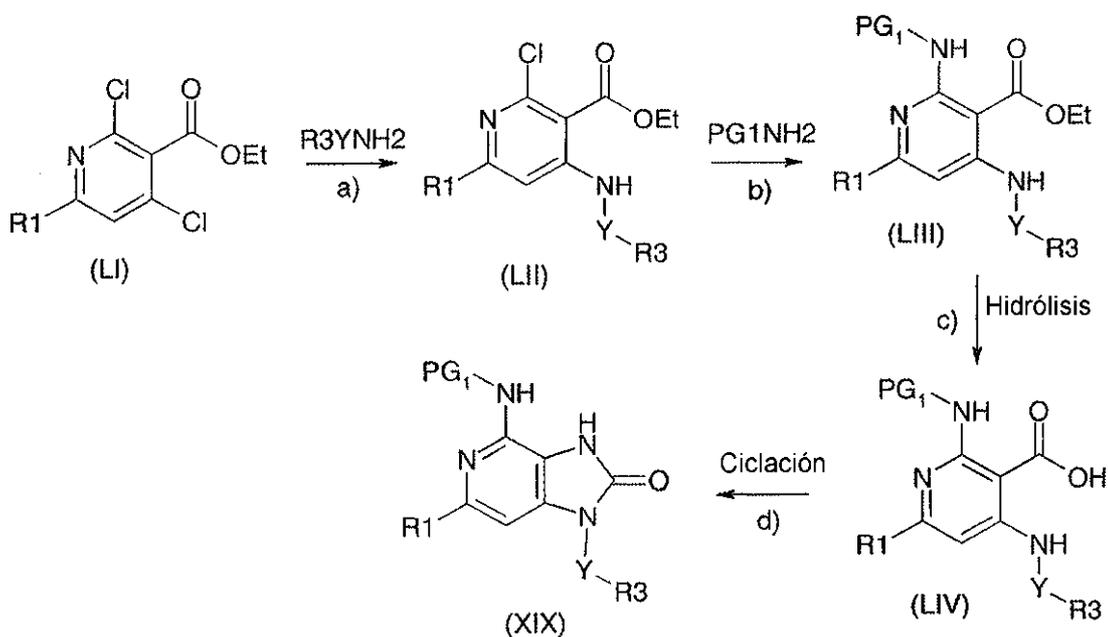
5 a) Los cetoácidos de fórmula general (XXXXVIII), que están disponibles en el mercado o pueden hacerse directamente por saponificación de cetoésteres de fórmula (V) se hacen reaccionar con una fuente de C=O, tal 1,1-carbonildiimidazol en un disolvente adecuado a temperatura elevada para producir las piranonas cicladas (XXXXIX).

b) se trata (XXXXIX) con un ácido mineral fuerte tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico para eliminar el sustituyente de acilo-C3 y dar las piranonas (L).

10 c) puede hacerse reaccionar (L) con una fuente de amoníaco tal como hidróxido de amonio acuoso concentrado en calentamiento para convertir el anillo de piranona en piridinas (X), para interceptar el mismo intermedio descrito en el Esquema 1. Como alternativa, están disponibles varias piranonas de fórmula general (L) de fuentes comerciales, que pueden aplicarse directamente a la Etapa c. La conversión de compuestos de fórmula general (L) en los de fórmula general (X) se describe en varias fuentes, por ejemplo en el documento WO9504730.

Se muestra un medio alternativo de acceder a compuestos de fórmula general (XIX) en el Esquema 7.

15 Esquema 7



a) Pueden hacerse reaccionar dicloropiridinas de fórmula general (LI) disponibles en el mercado con una amina de fórmula R₃YNH₂ para desplazar de forma selectiva el grupo 4-cloro para dar las piridinas (LII).

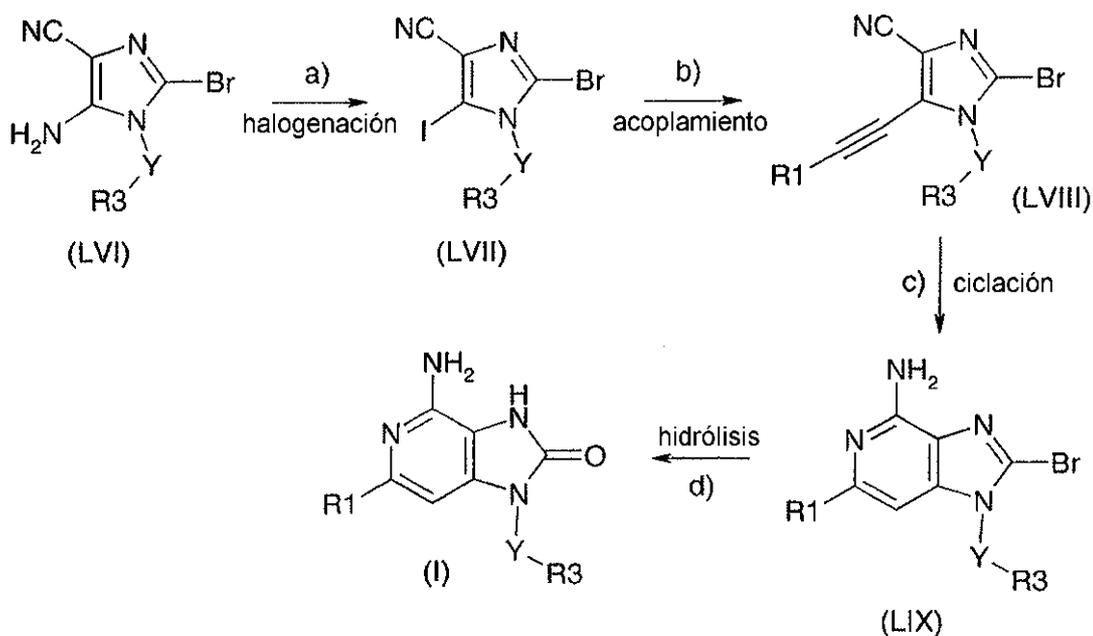
b) puede hacerse reaccionar (LII) después con una forma protegida de amoniaco PG₁NH₂ o PG₁PG₂NH para desplazar el grupo 2-cloro, en el que dos de los átomos de hidrógeno están reemplazados por dos grupos que pueden eliminarse más tarde en condiciones moderadas, tales como bencilamina, alilamina, dibencilamina o dialilamina. Véase, por ejemplo, los grupos descritos en el documento 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora W Greene y Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley y Sons, 1999), en particular el capítulo 7, páginas 494-653 ("Protection for the Amino Group"), para alternativas a estos ejemplos. Si se usa un exceso de grupo amino de la Etapa a, R₃YNH₂, este grupo puede desplazar ambos grupos 2 y 4-cloro.

c) El éster de (LIII) puede hidrolizarse en una diversidad de condiciones que se conocen por desproteger ésteres, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido de litio para dar el ácido (LIV). Véase, por ejemplo, las condiciones descritas en el documento 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora W Greene y Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley y Sons, 1999), en particular el capítulo 5, páginas 373-441 ("Protection for the Carboxyl Group"), para alternativas a estos reactivos.

d) puede hacerse reaccionar (LIV) después con un reactivo que se conoce por convertir un ácido en una acil azida, por ejemplo difenilfosforil azida. Bajo la influencia del calor, el intermedio acil azida sufre una transposición en la que se produce un isocianato y lo atrapa internamente el sustituyente 4-amino para dar las imidazolonas (XIX), interceptando de ese modo el mismo intermedio descrito en el Esquema 1.

Se muestra un medio alternativo de acceder a los compuestos de fórmula general (I) en el Esquema 8.

Esquema 8



a) (LVI), preparado de acuerdo con el documento Org. BioMol. Chem., 2003, 1, 1354-1365, puede halogenarse por reacción del grupo amino en (LVI) con un reactivo activante, por ejemplo nitrito de isoamilo y un agente halogenante tal como diyodo o dibromometano para dar el material halogenado (LVII).

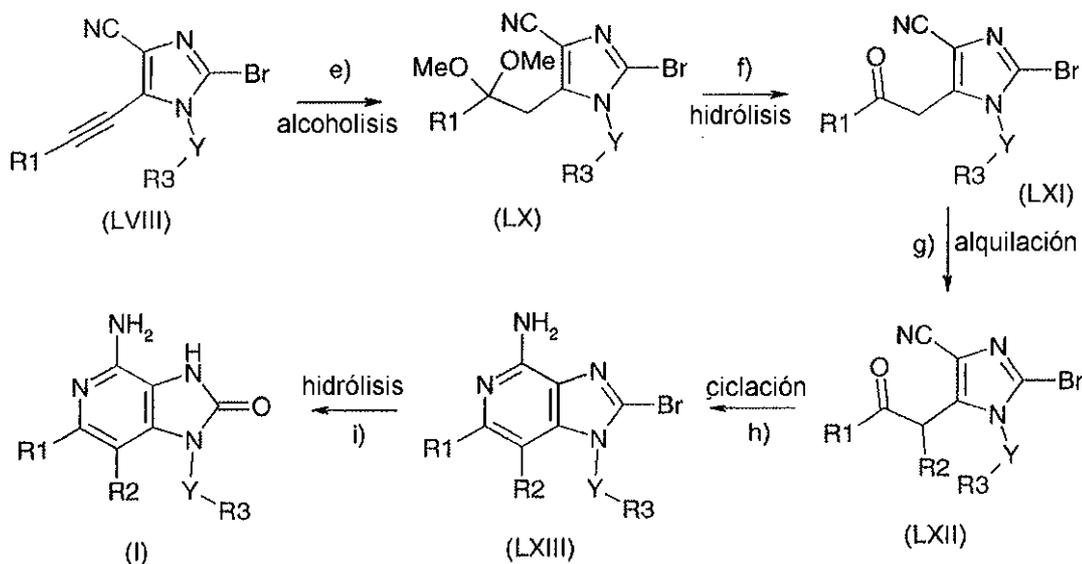
b) (LVII) puede sufrir después una diversidad de reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición en las que el grupo yodo reacciona selectivamente con, por ejemplo, un alquino terminal. Para ejemplos de esta transformación sobre un molde de imidazol, véase el documento J. Med. Chem., 34(2), 1991, 778-786.

c) puede hacerse reaccionar (LVIII) después con amoniaco, para ciclar el alquini-nitrilo en un anillo de piridina. Para ejemplos de esta transformación en un molde de imidazol, véase por ejemplo el documento Tetrahedron, 49(3), 1993, 557-570.

d) El átomo de bromo en (LIX) puede hidrolizarse después en condiciones fuertemente ácidas, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o hacerse reaccionar con una fuente de OH nucleofílica, tal como hidróxido sódico o metóxido sódico, seguido por una hidrólisis ácida más moderada para dar (I).

El intermedio (LVIII) puede usarse también de acuerdo con el Esquema 9 a continuación para preparar compuestos de fórmula general (I).

Esquema 9



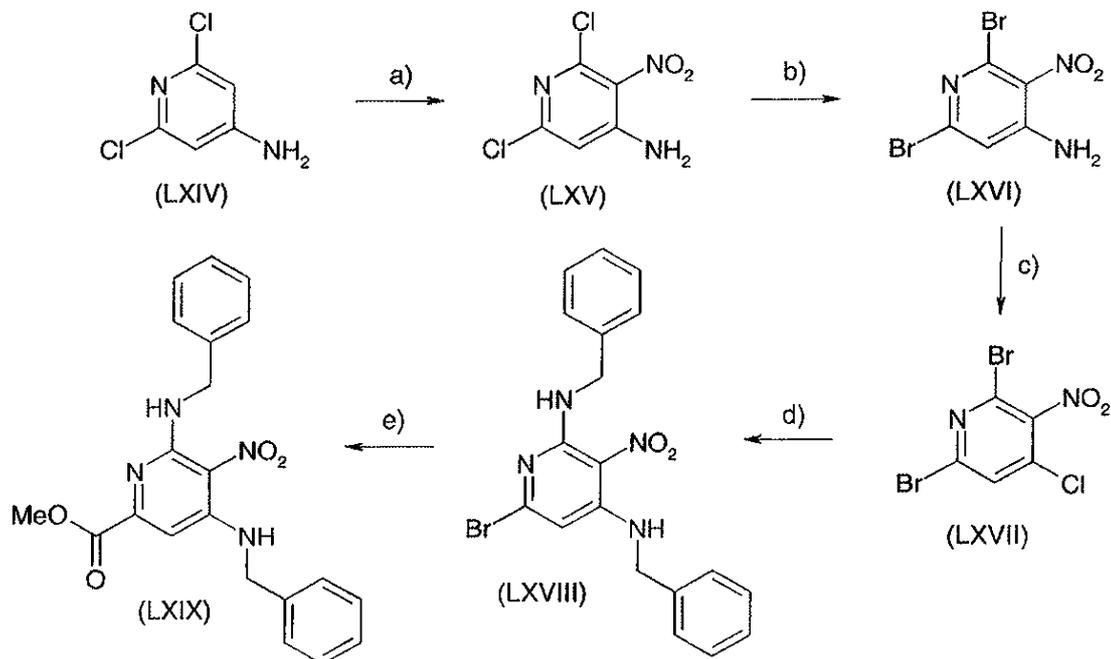
e) puede hacerse reaccionar (LVIII) con un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, propanol, o cualquier otro alcohol, para formar el acetal (LX) en calentamiento moderado.

- 5 f) El acetal (LX) puede sufrir después hidrólisis en cualquier condición que se conozca por hidrolizar acetales o cetales a cetonas, por ejemplo ácido clorhídrico acuoso. Véase, por ejemplo, las condiciones descritas en el documento 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora W Greene y Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley y Sons, 1999), en particular el capítulo 4, páginas 297-347 ("Protection for the Carboxyl Group"), para alternativas a estas condiciones.
- 10 g) La cetona (LXI) puede alquilarse después en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico o carbonato potásico y un agente alquilante tal como un haluro de alquilo, sulfonato de alquilo o alquil trifluorometano sulfonato para dar (LXII).
- h) puede hacerse reaccionar (LXII) después con amoníaco, para ciclar el ceto-nitrilo en un anillo de piridina.
- 15 i) El átomo de bromo en (LXIII) puede hidrolizarse después en condiciones fuertemente ácidas, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o hacerse reaccionar con una fuente de OH nucleofílica, tal como hidróxido sódico o metóxido sódico, seguido por una hidrólisis ácida más moderada para dar (I). Durante la alcoholisis de la Etapa e, la temperatura elevada puede conducir a que el átomo de bromo se desplace con un alcohol, que introducirá después un medio alternativo de introducir el grupo oxo en (I).

20 Los Esquemas 8 y 9 se ilustran usando bromo (que se prefiere), pero se apreciará que pueden usarse también otros átomos de halógenos.

Se muestra una síntesis alternativa del intermedio (XVII) en el Esquema 10 a continuación.

Esquema 10



a) puede tratarse (LXIV) en cualquier condición de nitración conocida por los especialistas en la técnica. Se sabe que las transformaciones de este tipo proceden a través de un intermedio análogo a N-nitroso. Por ejemplo, véase la química análoga descrita en el documento WO2005026164.

b) se trata (LXV) con HBr para convertir los átomos de cloro en bromo (LXVI).

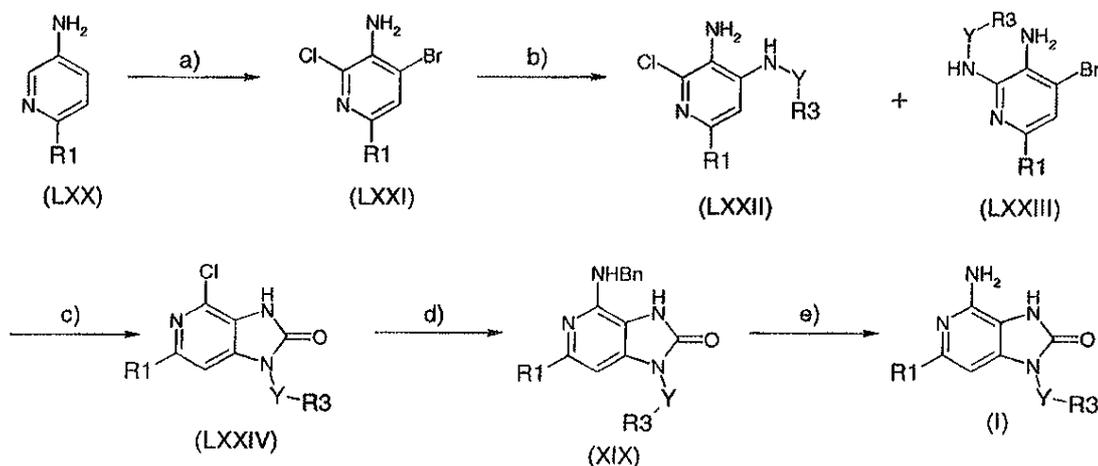
c) se trata (LXVI) después en cualquier condición conocida por los especialistas en la técnica que convierta un grupo amino en un grupo N-nitroso o grupo diazonio, que se trata después con HCl para producir el cloruro (LXVII).

d) se trata (LXVII) con una amina PG1NH, por ejemplo benzilamina para desplazar ambos grupos 4-cloro y 2-bromo para dar (LXVIII).

e) El grupo 6-bromo restante puede usarse después para introducir una diversidad de sustituyentes usando procedimientos mediados por metales de transición, por ejemplo carbonilación catalizada por Pd, reacciones de acoplamiento cruzado organometálicas por medio de reactivos de Sn, Zn o B o con reactivos de Li o Mg usando Fe o Ni como catalizadores. En los ejemplos mostrados, una carbonilación produce el análogo particular (LXIX) mostrado. Éste puede convertirse después en un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las etapas n, o y p del Esquema 1.

Se muestra un medio alternativo de acceder a compuestos de fórmula general (XIX) en el Esquema 11.

Esquema 11



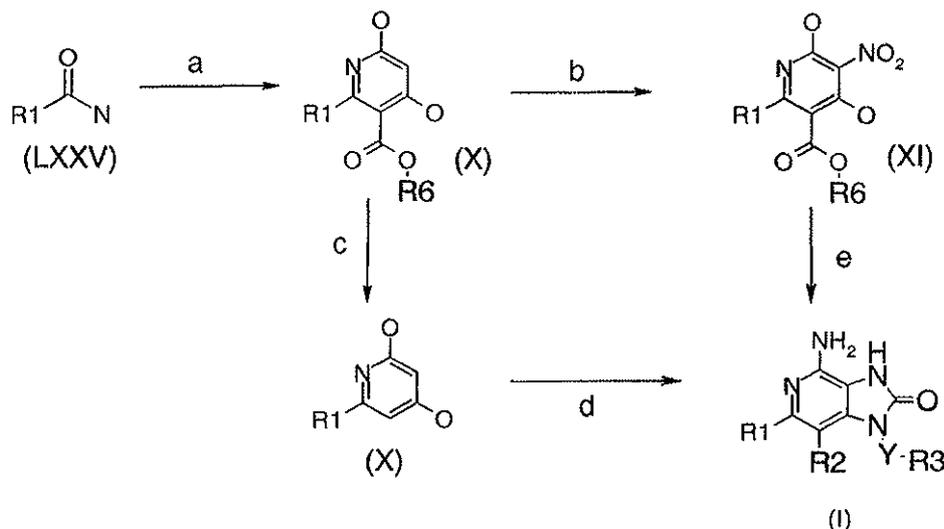
a) se halogena (LXX) secuencialmente para dar la dihalopiridina (LXXI) en una diversidad de condiciones que pueden introducir un átomo de halógeno, por ejemplo NCS, NBS, NIS, agua bromo, etc.

b) se trata (LXXI) después con una amina de estructura general R₃YNH₂ para dar una mezcla de los dos compuestos (LXXII) y (LXXIII).

5 c)-e) El compuesto deseado, (LXXII), puede ciclarse después, el halógeno restante desplazarse y la desprotección final puede dar (I).

Se muestra un procedimiento adicional de preparación de compuestos de fórmula general (X), (XI) y (I) en el Esquema 12.

Esquema 12



10

a) De esta manera, una amida disponible en el mercado de fórmula (LXXV) puede hacerse reaccionar con un diéster de malonilo, por ejemplo un dialquil-1,3-acetonadicarboxilato en presencia de una base fuerte, en condiciones que conducen a la formación *in situ* de un nitrilo, por medio de la deshidratación de la amida de partida, por ejemplo usando un agente deshidratante común tal como POCl₃, SOCl₂, PPA o anhídrido trifílico. Estas condiciones conducen directamente a la formación de la dihidroxipiridina (X).

15

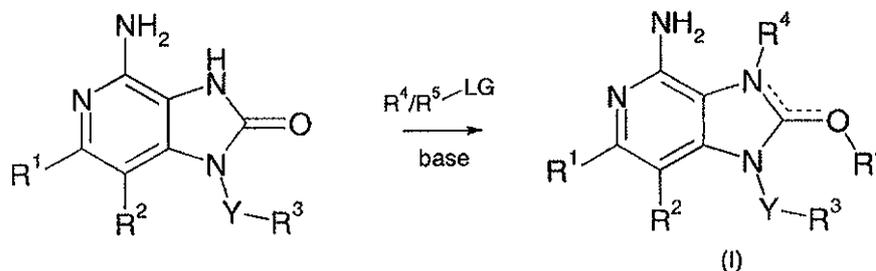
b) puede nitrarse (X) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 para dar (XI).

c) puede saponificarse (X) y descarboxilarse de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1.

d y e) pueden convertirse (X) o (XI) después en compuestos de fórmula (I) usando cualquiera de los procedimientos descritos en el Esquema 1.

20

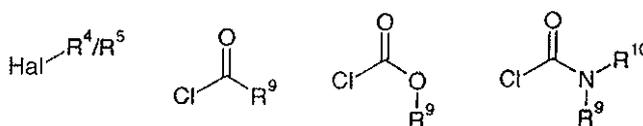
Se muestran procedimientos para preparar profármacos derivados de (I) en el Esquema 13 a continuación.



Esquema 13

La reacción de los compuestos precursores activos con un reactivo que presente el grupo R⁴ o R⁵ unido a un grupo saliente adecuado en presencia de una base adecuada proporciona profármacos derivados de (I). Los reactivos adecuados incluyen pero sin limitación haluros de alquilo, cloruros de ácido, cloroformatos y cloruros de carbamoilo mostrados a continuación.

25



Las bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropilamina, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico y n-butillitio. Pueden utilizarse también una diversidad de disolventes para efectuar esta transformación, incluyendo pero sin limitación THF, acetonitrilo, dimetilformamida, diclorometano y éter dietílico. La elección específica tanto del disolvente como de la base pueden influenciar la regioselectividad de la reacción de alquilación/acilación, es decir, si el grupo que reacciona se añade en el átomo de O (R^5) o en el átomo de N (R^4). Por ejemplo, la reacción de una molécula de precursora con cloroformiato de etilo en presencia de trietilamina en DCM dará predominantemente la acilación en O.

Todas las reacciones y preparaciones anteriores de nuevos materiales de partida descritos en los procedimientos precedentes son convencionales y los reactivos y condiciones de reacción apropiados para su realización o preparación así como los procedimientos para aislar los productos deseados los conocerán bien los especialistas en la técnica con referencia a los precedentes en la bibliografía y los ejemplos y preparaciones de estos.

Los compuestos de la invención son útiles porque tienen actividad farmacológica en mamíferos, incluyendo seres humanos. De forma más particular, son útiles en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación, especialmente el agonismo, de TLR7.

En un aspecto adicional, la invención proporciona además un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno o afección donde esté implicada la modulación del receptor TLR7.

De esta manera la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno o afección donde se sabe, o puede mostrarse, que la modulación del receptor TLR7 produce un efecto beneficioso.

En un aspecto adicional más, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de infecciones víricas, tales como infecciones causadas por un adenovirus, un herpesvirus (por ejemplo, HSV-I, HSV-II, CMV, o VZV), un poxvirus (por ejemplo, un ortopoxvirus tal como viruela o vaccinia, o molusco contagioso), un picornavirus (por ejemplo, rinovirus o enterovirus), un ortomixovirus (por ejemplo, virus de la gripe), un paramixovirus (por ejemplo, virus parainfluenza, virus de las paperas, virus del sarampión, o virus sincitial respiratorio (RSV)), un coronavirus (por ejemplo, SARS), un papovavirus (por ejemplo, papilomavirus, tales como los que causan verrugas genitales, verrugas comunes o verrugas plantares), un hepadnavirus (por ejemplo, virus de la hepatitis B), un flavivirus (por ejemplo, virus de la hepatitis C o virus del Dengue), un retrovirus (por ejemplo, un lentivirus tal como VIH) o un filovirus (por ejemplo, virus del ébola o virus de Marburg).

En un aspecto adicional, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la infección vírica de Hepatitis C.

En un aspecto adicional, los compuestos de la invención son útiles para tratar tumores o cánceres incluyendo pero sin limitación carcinomas, sarcomas, y leucemias, por ejemplo carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, sarcoma de Kaposi, melanoma, carcinoma de células renales, leucemia mielógena, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma que no sea de Hodgkin.

En un aspecto adicional más, los compuestos de la invención son útiles para tratar infecciones bacterianas, fúngicas y de protozoos incluyendo sin limitación infecciones causadas por bacterias del género Escherichia, Enterobacter, Salmonella, Staphylococcus, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Streptococcus, Chlamydia; o infecciones fúngicas tales como candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica.

En un aspecto adicional más, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades mediadas por células T-ayudantes (Th2) (véase por ejemplo el documento de Dabbagh y col., Curr Opin Infect Dis 2003, 16: 199-204, incorporado en este documento como referencia), incluyendo pero sin limitación enfermedades atópicas, tales como dermatitis atópica o eccema, eosinofilia, asma, alergia, rinitis alérgica.

En un aspecto adicional más, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de piel dañada o envejecida tal como cicatrices y arrugas.

En un aspecto adicional más, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, tales como enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria del intestino.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse solos o como parte de una terapia de combinación. De esta manera se incluyen dentro del alcance de la presente invención realizaciones que comprenden la co-administración, y composiciones que contienen, además de un compuesto de la invención, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En una realización, las combinaciones de la presente invención incluyen el tratamiento con un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales que tienen actividad anti-HCV, es decir agentes que pueden inhibir una diana tal como, pero sin limitación una proteína NS3 de HCV, proteína NS5A de HCV, proteína NS4B de HCV, polimerasa de HCV, metaloproteasa de HCV, serina proteasa de HCV, helicasa de HCV, proteína p7. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero sin limitación, interferones, interferones pegilados (por ejemplo, peginterferón alfa-2a y peginterferón alfa-2b), interferones que de larga duración

(por ejemplo, albumina-interferón alfa), lamivudina, ribavirina, emtricitabina, viramidina, celgosivir, valopicitabina, HCV-086, HCV-796, EMZ702, BILN2061, IDN6566, NM283, SCH 6 y VX-950.

5 En una realización adicional, las combinaciones de la presente invención incluyen el tratamiento con un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agonistas de TLR, por ejemplo agonistas de los receptores TLR3, TLR7, TLR8 o TLR9.

10 En una realización adicional, las combinaciones de la presente invención incluyen el tratamiento de la co-infección HCV-VIH con un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes antivíricos adicionales seleccionados entre inhibidores de la proteasa de VIH (PI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos (NRTI), antagonistas de CCR5, agentes que inhiben la interacción de gp120 con CD4, agentes que inhiben la entrada de VIH en una célula diana (tales como inhibidores de la fusión), inhibidores de la integrasa, inhibidores de la prenilación, inhibidores de la ARNasaH e inhibidores de la maduración.

15 Los ejemplos de NNRTI incluyen, pero sin limitación, efavirenz, HBY-097, nevirapina, TMC-120 (dapivirina), TMC-125, etravirina, delavirdina, DPC-083, DPC-961, capravirina, rilpivirina, 5-([3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-iloxi]isofalonitrilo o sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos; GW-678248, GW-695634, MiV-150, calanolida, y derivados tricíclicos de pirimidinona como se describen en el documento WO 03/062238.

20 Los ejemplos de antagonistas de CCR5 incluyen, pero sin limitación, TAK-779, SC-351125, ancriviroc (conocido anteriormente como SCH-C), vicriviroc (conocido anteriormente como SCH-D), maraviroc, PRO-140, aplaviroc (también conocido como GW-873140, Ono-4128, AK-602), AMD-887 COMPD-167, 1-endo-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de metilo o sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, 3-endo-{8-[(3S)-3-(acetamido)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de metilo o sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, 1-endo-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de etilo o sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, y N-((1S)-3-[3-endo-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida) o sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 Los ejemplos de inhibidores de la entrada y la fusión incluyen, pero sin limitación, BMS-806, BMS-488043, metilamida del ácido 5-((1S)-2-[(2R)-4-Benzoil-2-metil-piperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-etoxi)-4-metoxi-piridina-2-carboxílico y 4-((1S)-2-[(2R)-4-Benzoil-2-metil-piperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-etoxi)-3-metoxi-N-metil-benzamida, enfuvirtida (T-20), sifuvirtida SP-01A, T1249, PRO 542, AMD-3100, CD4 soluble, compuestos descritos en el documento JP 2003171381, y compuestos descritos en el documento JP 2003119137.

35 Los ejemplos de inhibidores de la integrasa de VIH incluyen, pero sin limitación, L000870810, GW-810781, derivados de 1,5-naftiridina-3-carboxamida descritos en el documento WO 03/062204, compuestos descritos en el documento WO 03/047564, compuestos descritos en el documento WO 03/049690, y derivados de 5-hidroxipirimidina-4-carboxamida descritos en el documento WO 03/035076, MK-0518 (5-(1,1-dioxo-1,2-tiazinan-2-il)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxamida descrito en el documento WO 03016315), GS-9137 (JTK-303).

40 Los ejemplos de inhibidores de la prenilación incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la HMG CoA reductasa, tales como estatinas (por ejemplo atorvastatina).

Los ejemplos de inhibidores de la maduración incluyen ácido 3-O-(3'-3'-dimetilsuccinil)betúlico (conocido de otra manera como PA-457) y alfaHGA.

45 En una realización adicional más, las combinaciones de la presente invención incluyen el tratamiento con un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales tales como, pero sin limitación, antifúngicos, por ejemplo fluconazol, fosfluconazol, itraconazol o voriconazol; antibacterianos por ejemplo azitromicina o claritromicina; interferones, daunorubicina, doxorubicina, y paclitaxel para el tratamiento de sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA; y cidofovir, fomivirsén, foscarnet, ganciclovir y valciclovir para el tratamiento de retinitis de citomegalovirus (CMV).

50 En una realización adicional más, las combinaciones de la presente invención incluyen el tratamiento con un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales que potencien el sistema inmune del cuerpo, incluyendo dosis baja de ciclofosfamida, timostimulina, vitaminas y suplementos nutricionales (e. g., antioxidantes, incluyendo vitaminas A, C, E, beta-caroteno, cinc, selenio, glutatión, coenzima Q-10 y echinacea), y vacunas, por ejemplo, el complejo inmunoestimulante (ISCOM), que comprende una formulación de vacuna que combina una presentación multimérica 5 de un antígeno y un adyuvante.

60 Las combinaciones adicionales para su uso de acuerdo con la invención incluyen la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con un antagonista de CCR1, tal como BX-471; un agonista del adrenoceptor beta, tal como salmeterol; un agonista de corticosteroides, tal como propionato de fluticasona; un antagonista de LTD4, tal como montelolast; un antagonista muscarínico, tal como bromuro de tiotropio; un inhibidor de PDE4, tal como cilomilast o roflumilast; un inhibidor de COX-2, tal como celecoxib, valdecoxib o rofecoxib; un ligando de alfa-2-delta, tal como gabapentina o pregabalina; un modulador del receptor de TNF, tal como un inhibidor de TNF-alfa (por ejemplo adalimumab); o un inmunosupresor, tal como ciclosporina o un macrólido tal como tacrolimus.

5 Se incluyen también dentro del alcance de la presente invención, combinaciones de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que reducen la velocidad del metabolismo del compuesto de la invención, conduciendo de ese modo a aumentar la exposición en pacientes. El aumento de la exposición de tal manera se conoce como refuerzo. Esto tiene el beneficio de aumentar la eficacia del compuesto de la invención o reducir la dosis requerida para lograr la misma eficacia que una dosis no reforzada. El metabolismo de los compuestos de la invención incluye procesos oxidativos realizados por enzimas P450 (CYP450), en particular CYP 3A4 y conjugación por enzimas UDP glucuronosil transferasa y enzimas sulfatantes. De esta manera, entre los agentes que pueden usarse para aumentar la exposición de un paciente a un compuesto de la presente invención están los que pueden actuar como inhibidores de al menos una isoforma de las enzimas citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que pueden inhibirse de forma beneficiosa incluyen, pero sin limitación, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los agentes adecuados que pueden usarse para inhibir CYP 3A4 incluyen, pero sin limitación, ritonavir, saquinavir o cetoconazol.

15 En las combinaciones descritas anteriormente, puede administrarse el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y otro u otros agentes terapéuticos, en términos de formas de dosificación, de forma separada o en conjunción uno con otro; y en términos de su tiempo de administración, de forma simultánea o secuencial. De esta manera, la administración de un agente componente puede ser previa, concurrente, o posterior a la administración del otro agente o agentes componentes.

20 Se aprecia que todas las referencias en este documento a tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Se apreciará que la invención incluye los siguientes aspectos.

(i) Un compuesto de fórmula (I) o un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero;

25 (ii) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

(iii) Un compuesto de fórmula (I) o un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero para usar como un medicamento;

30 (iv) Un compuesto de fórmula (I) o un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero para el tratamiento de trastorno o afección en el que está implicada la modulación del receptor TLR7;

(v) Uso de un compuesto de fórmula (I) o un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección en el que está implicada la modulación del receptor TLR7;

35 (vi) Una composición farmacéutica que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales;

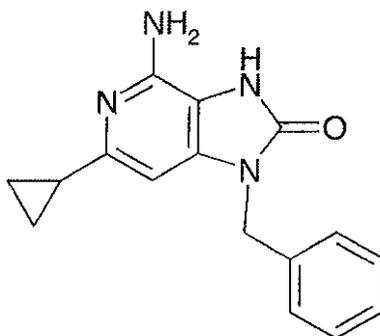
(vii) Un producto farmacéutico (tal como en forma de un kit) que comprende un compuesto de fórmula (I) o un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, junto con un agente terapéuticamente activo adicional como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación del receptor TLR7.

40 (viii) uso de un compuesto de fórmula (I) o un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero en la preparación de un medicamento para usar en combinación con un agente terapéuticamente activo adicional para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación del receptor TLR7.

45 La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitantes en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

Arbocel ^U	Agente de filtración, de J. Rettenmaier & Sohne, Alemania
IQPAI ⁺	Ionización química a presión atmosférica (exploración positiva)
Bn	Bencilo
a	Amplio
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
DMSO	Dimetilsulfóxido
ELSD	Detección de dispersión de luz evaporativa
EN ⁺	Exploración positiva por ionización por electronebulización

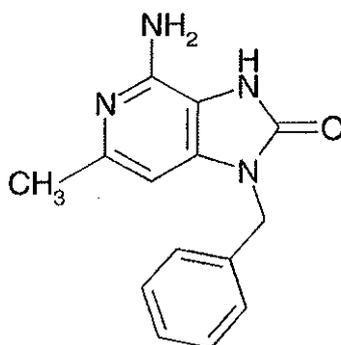
IEN	Ionización por electronebulización (exploración positiva o negativa)
eq	Equivalente
EMAR	Espectroscopía de masas de alta resolución
¹ H RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones
CL-EM	Cromatografía líquida - Espectrometría de masas
EMBR	Espectroscopía de masas de baja resolución
m	Multiplete
m/z	Pico del espectro de masas
Reacti-Vial™	Vial de reacción disponible de Fisher Scientific, US
c	Cuadruplete
s	Singlete
t	Triplete
□	Desplazamiento químico
*	Denota el punto de unión

Ejemplo 14-Amino-1-bencil-6-ciclopropil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

- 5 Se disolvió 4-alilamino-1-bencil-6-ciclopropil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (70 mg, 0,2 mmol) en etanol (2 ml) y se añadió Pd al 10%-C (70 mg, p/p) seguido de la adición gota a gota de BF₃·OEt₂ (2701, 0,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de arbocecel, aclarando con EtOH recién preparado y el filtrado se concentró al vacío dando el producto bruto (150 mg). La cromatografía en columna a través de sílice eluyendo con 98:2 □ 95:5 de DCM:MeOH dio el compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido blanquecino.

10 ¹H RMN (CD₃OD) □ 7,35-7,27 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 2H), 0,77-0,73 (m, 2H); EMAR para C₁₆H₁₆N₄O calculado 281,1397, encontrado 281,1395.

Ejemplo 24-Amino-1-bencil-6-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

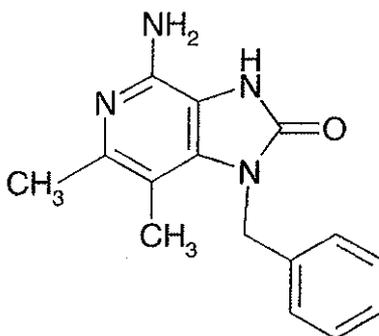


- 5 Se suspendió 1-bencil-4-dibencilamino-6-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (34 mg, 0,08 mmol) en etanol (5 ml) y se hidrogenó sobre Pd(OH)₂ al 10% (7 mg) a temperatura ambiente y a 413,68 kPa (60 psi) durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Arcofel y después el filtrado se evaporó al vacío hasta una goma opaca. La goma se disolvió en metanol, se preabsorbió sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con metanol al 5% en EtOAc. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 7 mg.

¹H RMN (CD₃OD) □ 2,31 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,31 (m, 5H). EMBR (EN⁺) m/z 255 (MH⁺).

Ejemplo 3

- 10 1-Bencil-4-amino-6,7-dimetil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

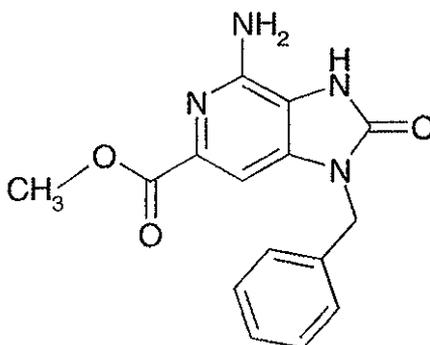


- 15 Se recogió 1-bencil-4-dialilamino-6,7-dimetil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (358 mg, 1 mmol) en agua (10 ml) y acetonitrilo (25 ml) y se añadió de una vez RhCl(PPh₃)₃ (286 mg, 0,3 mmol) y después la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 95:5 □ 85:15 DCM:MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido pardo pálido (77 mg, 29%).

¹H RMN (DMSO) □ 1,98 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,03-7,31 (m, 5H), 10,38 (s, 1H). EMBR (EN⁺) m/z 269 [MH]⁺

Ejemplo 4

- 20 Éster metílico del ácido 4-amino-1-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico



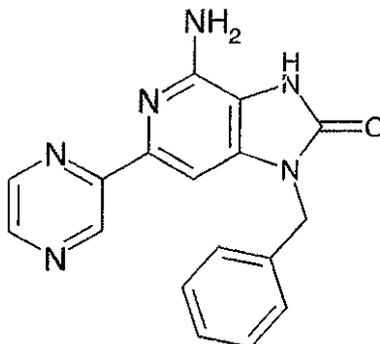
Se recogió éster metílico del ácido 1-bencil-4-bencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (0,02 g) en ácido sulfúrico (2 ml) y se agitó rápidamente durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se

añadió agua, que provocó la formación de un precipitado que se filtró y se secó al vacío, dando el compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (d_6 -DMSO, 400 MHz) \square 3,75 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 7,20-7,50 (m, 6H), 10,20 (s, 1H). EMBR (EN+) m/z 299 [MH] $^+$

5 Ejemplo 5

4-Amino-1-bencil-6-pirazin-2-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona

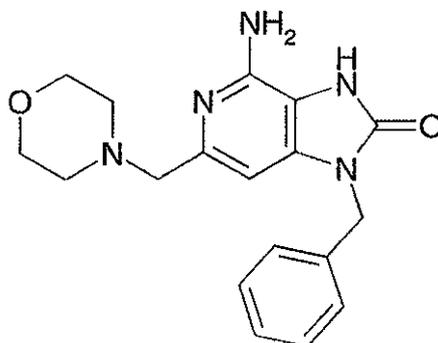


Se disolvió *N*-2,*N*-4-dibencil-6-pirazin-2-il-piridina-2,3,4-triamina (100 mg/0,261 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió CDI (95,3 mg/0,523 mmol), se calentó a 60°C durante 5 horas y después se concentró al vacío. Después, la mezcla de reacción se disolvió en ácido sulfúrico conc. (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, a la reacción se le añadió hielo y se interrumpió vertiéndose en K_2CO_3 (8 g) en agua (5 ml). Después, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna. Más particularmente, se usó EtOAc y después 95:5 de EtOAc:MeOH para separar los dos regioisómeros, dando el compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido naranja pálido.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) \square 5,10 (s, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,4 (s, 1H)

Ejemplo 6

4-amino-1-bencil-6-morfolin-4-ilmetil-1,3-dihidro-imidazolo[4,5-c]piridina-2-ona



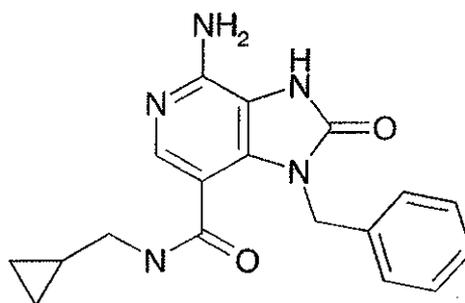
Se disolvió *N*-2,*N*-4-dibencil-6-morfolin-4-il-metil-piridina-2,3,4-triamina (240 mg, 0,59 mmol) en 20 ml de diclorometano, después se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (91 mg, 1,77 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadieron 20 ml de agua y la fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 4% en diclorometano dando 140 mg de una mezcla de 2 isómeros. Se disolvieron 60 mg de esta mezcla de los 2 isómeros en 2 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cuidadosamente agua (5 ml) seguido de carbonato potásico (5,2 g hasta pH ~7). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se aisló y se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando amoniaco al 1% y metanol al 10% en diclorometano, dando 10 mg del compuesto del título y 6 mg del otro isómero.

^1H RMN (CD_3OD): 7,38-7,2 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,05 (d, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,4 (s, 2H), 2,4 (m, 4H).

EMBR (EN $^+$) m/z 340 [MH] $^+$

Ejemplo 7

Ciclopropilmetil-amida del ácido 4-amino-1-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico

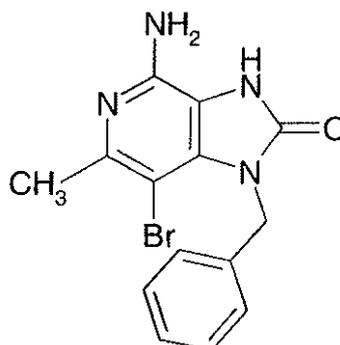


- 5 Se disolvió ciclopropilmetil-amida del ácido 1-bencil-4-dibencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5,c]piridina-7-carboxílico (10 mg, 0,02 mmol) en 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Cuando se completó, la mezcla se diluyó en 5 ml de agua y se añadió en porciones carbonato potásico hasta pH ~12. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 20% de metanol en acetato de etilo, dando 1 mg del compuesto del título.

EMBR (EN⁺) m/z 338 [MH]⁺

Ejemplo 8

- 10 4-amino-1-bencil-7-bromo-6-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona

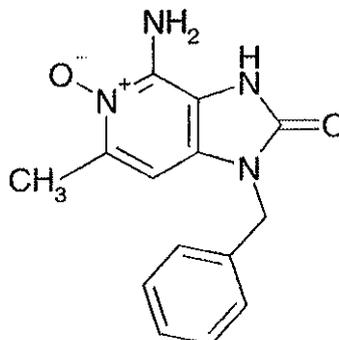


- 15 Se suspendió 4-amino-1-bencil-6-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (20 mg, 0,08 mmol) en 5 ml de ácido acético y después se añadió acetato sódico (5 mg, 0,08 mmol) seguido de bromo (4 μl, 0,08 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 10% de metanol en acetato de etilo, dando 15 mg del compuesto del título en forma de un sólido pardo.

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 7,40-7,10 (m, 5H), 6,85 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,35 (s, 3H). EMBR (EN⁺) m/z 333, 335 [MH]⁺

Ejemplo 9

- 20 4-amino-1-bencil-6-metil-5-oxi-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona



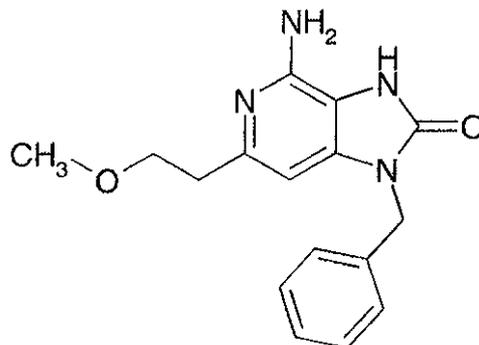
- 25 Se disolvió 4-amino-1-bencil-6-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (20 mg, 0,08 mmol) en 10 ml de diclorometano, después se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (15 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío, dando 5 mg del compuesto del título.

^1H RMN (CD_3OD) \square : 7,40-7,20 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

EMBR (EN^+) m/z 271 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 10

4-Amino-1-bencil-6-(2-metoxi-etil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona



5

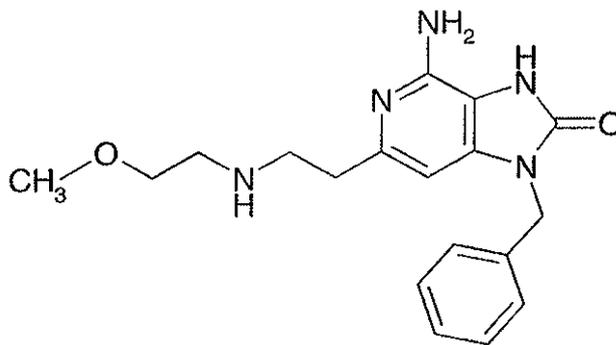
Se agitó 1-bencil-4-bencilamino-6-(2-metoxi-etil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona (32 mg, 0,082 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (2 ml) durante 30 minutos. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se añadió gota a gota a una solución agitada de NaHCO_3 saturado para conseguir un pH básico. La fase acuosa se extrajo con 2 x EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron, proporcionando un sólido amarillo. La mezcla de isómeros se separó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM:MeOH, 97:3 con gradiente en aumento a 95:5:0,5 de DCM:MeOH: NH_3 , proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, (3,1 mg, 13%)

10

^1H RMN (MeOD) \square 2,82-2,85 (t, 2H), 3,66-3,69 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,19-7,34 (m, 5H); EMBR (EN) m/z 299 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 11

4-Amino-1-bencil-6-[2-(2-metoxi-etilamino)-etil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona



20

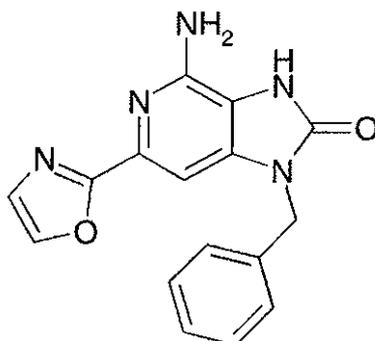
Se agitó éster *tert*-butílico del ácido [2-(1-bencil-4-bencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-il)-etil]- (2-metoxi-etil)-carbámico (64 mg, 0,12 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (2 ml) durante 30 minutos. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se añadió gota a gota a una solución agitada de NaHCO_3 saturado para conseguir un pH básico. La fase acuosa se extrajo con 2 x EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron, proporcionando un sólido amarillo. La mezcla de isómeros se separó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM:MeOH, 98:2 con gradiente en aumento a 90:10:1 de DCM:MeOH: NH_3 , proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, (4,2 mg, 11%).

25

^1H RMN (MeOD) \square 2,84-2,86 (t, 2H), 3,02-3,05 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,45-3,48 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,20-7,34 (m, 5H); EMBR (EN) m/z 342 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 12

4-Amino-1-bencil-6-oxazol-2-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona



Se añadió CDI (821 mg, 5,06 mmol) a una solución de *N**2*,*N**4*-dibencil-6-oxazol-2-il-piridina-2,3,4-triamina (940 mg, 2,53 mmol) en THF (15 ml). La solución se calentó a 60°C durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se concentró al vacío. Después, la mezcla bruta se disolvió en H₂SO₄ concentrado (15 ml) y se dejó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución parda oscura se añadió gota a gota a hielo picado. El pH se ajustó a ~9 mediante la adición de una solución acuosa saturada de K₂CO₃ y después la mezcla se filtró. El sólido se lavó con EtOAc (200 ml) y después los filtrados orgánicos y acuosos se transfirieron a un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta un sólido gomoso naranja. El material bruto se trituró con EtOAc y tolueno. El sólido obtenido se filtró y se lavó con EtOAc, dando un sólido blanquecino. Este material se purificó por HPLC sobre una columna Phenomenex Gemini de 5 μm (150 x 21,2 mm de di), eluyendo con ácido fórmico (ac.) al 0,05% y ácido fórmico al 0,05% en MeCN a un caudal de 15 ml/min. El gradiente fue isocrático al 5% orgánico durante 0,6 minutos, después aumentó linealmente de 5% al 80% orgánico durante 12 minutos.

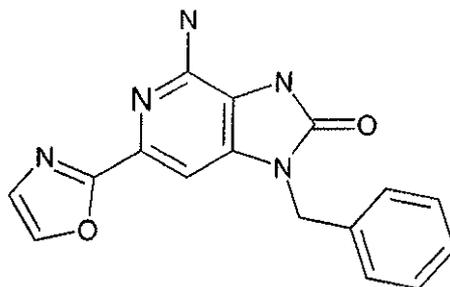
El filtrado de la trituración se evaporó y después se introdujo en una columna de sílice de Isco Companion (12 g, Redisep). Después, el material resultante se eluyó con EtOAc:MeOH, aumentando el gradiente linealmente de 95:5 a 98:2 sobre 8 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron hasta un sólido gomoso naranja. Este material se purificó por HPLC como antes. Las fracciones deseadas de las dos columnas de HPLC se combinaron y se evaporaron, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (26 mg, 3%).

¹H RMN (CD₃OD) □ 5,07 (s, 2H) 7,17 - 7,36 (m, 7H) 7,92 (s, 1H)

CLEM T_r = 2,15 m/z 308 [MH]⁺

A continuación se describe un medio alternativo para acceder al Ejemplo 12.

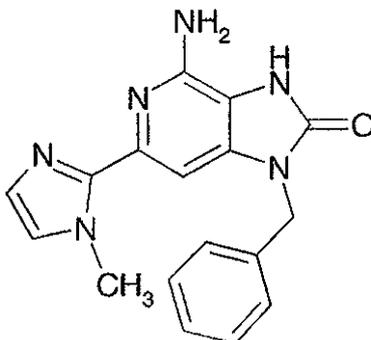
4-Amino-1-bencil-6-oxazol-2-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona



Se añadió gota a gota una solución de butyllitio en hexano (1,6 M, 183 ul, 0,29 mmol) a una solución de oxazol (16 ul, 0,24 mmol) en THF (1 ml) a -78°C en atmósfera de N₂. La solución se agitó a -78°C durante 10 minutos y después se añadió gota a gota una solución de cloruro de cinc (100 mg, 0,73 mmol) en THF (1 ml). La solución se agitó a -78°C durante 15 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la solución se añadió mediante una jeringa a un vial para microondas purgado con nitrógeno y pre-sellado (Biotage, 0,5-2,0 ml) que contenía 4-Amino-1-bencil-6-bromo-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (13 mg, 0,04 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (12 mg, 0,02 mmol). El vial se calentó por irradiación con microondas (Biotage, Initiator 8) durante 15 minutos a 110°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y NH₄Cl (ac.) saturado (10 ml). La mezcla se filtró a través de celite, lavando a su través con acetato de etilo (20 ml). Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, dando el producto bruto. La muestra se disolvió en una mezcla de acetonitrilo:agua:DMSO (2:1:1) y se purificó por HPLC preparativa (FractionLynx), dando el compuesto del título (2 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (d₆-DMSO) □ 10,60 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 6,01 (s a, 2H), 5,04 (s, 2H); EMBR (IQPA y EN) m/z 308 [MH]⁺.

Ejemplo 13

4-Amino-1-bencil-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona

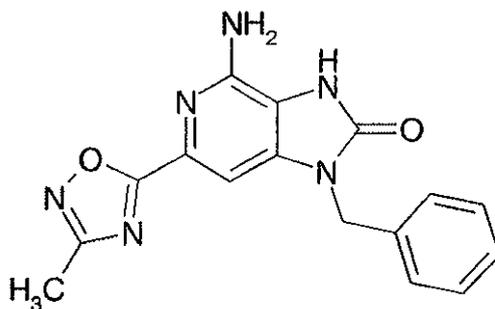
Se añadió CDI (184 mg, 1,13 mmol) a una solución de la *N**2*,*N**4*-Dibencil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-piridina-2,3,4-triamina (218 mg, 0,567 mmol) en DMF (3 ml) en un ReactiVial. El vial se lavó abundantemente con nitrógeno y después se selló y se calentó en un bloque de aluminio a 60°C (temperatura del bloque). La solución parda oscura se dejó en agitación a esta temperatura durante 16 h. La solución se concentró a alto vacío y después se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (5 ml). La solución parda se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se vertió en hielo picado (~20 ml). Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de carbonato potásico hasta pH ~8. La solución acuosa se decantó del sólido que había precipitado durante la neutralización y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta un sólido amarillo (106 mg).

Se analizó una muestra (58 mg) por HPLC sobre una columna Phenomenex Gemini de 5 μm (150 x 21,2 mm de di). Eluyendo con DEA (ac.) al 0,05% y DEA al 0,05% en MeCN a un caudal de 18 ml/min. El gradiente fue isocrático a 5% orgánico durante 0,6 minutos, después aumentó linealmente de 5% al 100% orgánico durante 15 minutos.

Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg, 6%).

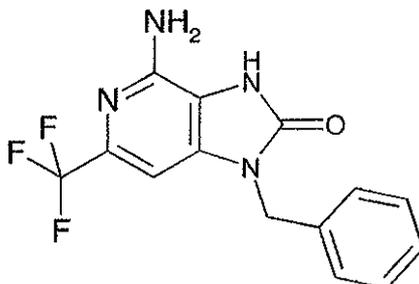
¹H RMN (CD₃OD) δ 3,94 (s, 3H) 5,08 (s, 2H) 6,91 - 6,95 (m, 1H) 7,00 (s, 1H) 7,07 - 7,10 (m, 1H) 7,16 - 7,38 (m, 5H).

EMBR (EN⁺) *m/z* 321 [MH]⁺

Ejemplo 144-Amino-1-bencil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

Se suspendió (1-hidroxiimino-etil)-amida del ácido 1-bencil-4-bencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico en tolueno y se selló en un vial para microondas (Biotage, 0,5-2,0 ml). El vial se selló y se calentó por irradiación con microondas (Biotage Initiator 8) durante 15 minutos a 150°C. La muestra se calentó en el microondas durante 30 minutos más a 150°C y de nuevo durante 30 minutos más a 150°C. La mezcla se evaporó y después se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc (2 x 10 ml) y después los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se suspendió en acetonitrilo (2 ml) y esta mezcla se selló en un vial para microondas y después se calentó por irradiación con microondas durante 30 minutos a 170°C y después a 190°C durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se disolvió en H₂SO₄ concentrado (2 ml). La solución se dejó en agitación durante 30 minutos y después se vertió en hielo picado. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de K₂CO₃ hasta que pH fue ~8. La fase acuosa se decantó del sólido en un embudo de decantación y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La mezcla de isómeros se purificó por HPLC sobre una columna Luna C18(2) de 10 micrómetros (150 x 21,2 mm de di). Eluyendo con ácido fórmico (ac.) al 0,1% y ácido fórmico al 0,1% en MeCN a un caudal de 25 ml/min. El gradiente fue isocrático a 5% orgánico durante 0,6 minutos, después aumentó linealmente de 5% al 90% orgánico durante 8,50 minutos. Las fracciones deseadas se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,5 mg, 1%).

CLEM T_r = 2,46 *m/z* 323 [MH]⁺

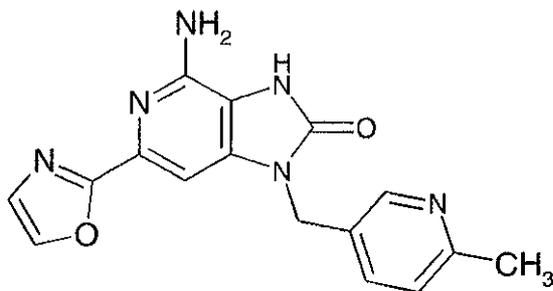
Ejemplo 154-Amino-1-bencil-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona

5 Se disolvió 1-bencil-4-bencilamino-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona (2,63 g, 6,60 mmol) en H₂SO₄ conc. (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hielo. Se disolvió K₂CO₃ (150 g) en agua (700 ml) y la mezcla de reacción se añadió gota a gota. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (6 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título (1,20 g) en forma de un sólido blanco.

10 ¹H RMN (CDCl₃) □ 10,77 (s a, 1H), 7,36-7,25 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 6,20 (s a, 2H), 5,04 (s, 2H); EMBR (IQPA y EN) m/z 309 [MH]⁺, 307 [MH]⁺. Encontrado C.54,55 H.3,60 N.18,17%. C₁₄H₁₁F₃N₄O requiere %C.54,36 H.3,61 N.17,86

A continuación se describe una síntesis alternativa del Ejemplo 15;

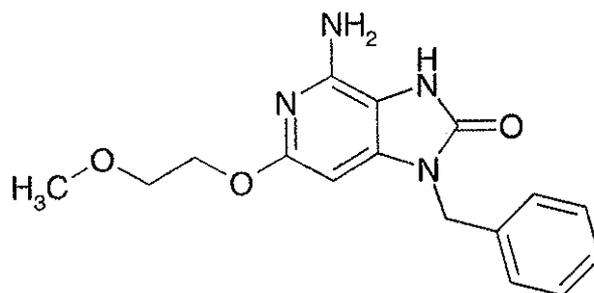
15 Se disolvió [2,3-diamino-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-bencilcarbamato de etilo (35 g, 99 mmol) en ácido acético glacial (300 ml) a temperatura ambiente. Se filtró para retirar cualquier material insoluble y después el filtrado amarillo transparente se calentó con agitación a 80°C. En un periodo de 10 minutos, comenzó a formarse un precipitado blanco. El calentamiento se continuó durante un total de 40 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con ácido acético y se secó al vacío a 50°C durante 3 horas, dando el compuesto del título (26,4 g, rendimiento del 86%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 164-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-oxazol-2-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona

25 Se añadió CDI (272 mg) a una solución de N₂,N₂-dibencil-N₄-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-oxazol-2-il-piridina-2,3,4-triamina (400 mg) en THF (10 ml). La solución se dejó en agitación en atmósfera de N₂ a 60°C durante 5 h. Se añadieron 3 equivalentes más de CDI (408 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se concentró al vacío. Después, la mezcla bruta se disolvió en H₂SO₄ concentrado (5 ml) y se dejó durante 30 minutos a TA. La solución parda oscura se añadió gota a gota a hielo picado. El pH se ajustó a ~8 mediante la adición de una solución saturada de K₂CO₃ y después la mezcla se filtró. El sólido obtenido se lavó con EtOAc (50 ml) y después los filtrados orgánicos y acuosos se transfirieron a un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporó proporcionando un sólido gomoso. Se trituró con Et₂O y el sólido se recogió por filtración y se lavó con Et₂O, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (30 mg).

30 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 2,45 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,42 (d, 1H). CLEM T_r = 2,29 m/z 323 [MH]⁺

Ejemplo 174-Amino-1-bencil-6-(2-metoxi-etoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona

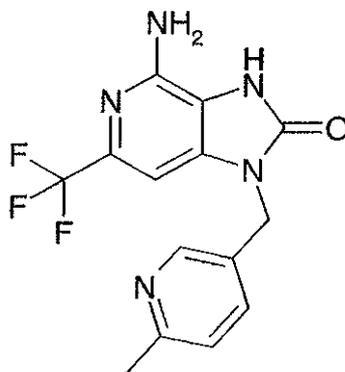


Se disolvió éster etílico del ácido [2-amino-6-(2-metoxi-etoxi)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico (118 mg) en etanol (5 ml) y se añadió Pd al 10% sobre carbono (15 mg). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (344,73 kPa (50 psi)) durante 1 h a TA. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se evaporó. El producto bruto se disolvió en ácido acético glacial (2 ml) y se transfirió a un vial para microondas (Biotage, 0,5-2,0 ml). El vial se selló y se calentó por irradiación con microondas a 100°C durante 5 minutos. La mezcla parda resultante se evaporó y después el sólido se cargó sobre sílice y se introdujo en una columna de sílice de Isco Companion (4 g, Redisep), eluyendo con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 60:40 a EtOAc al 100% sobre 8 volúmenes de columna (VC) y después isocrático a EtOAc al 100% sobre 8 VC. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) \square 3,35 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,95 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 7,20-7,38 (m, 5H). CLEM $T_r = 2,13$ m/z 315 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 18

15 4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona

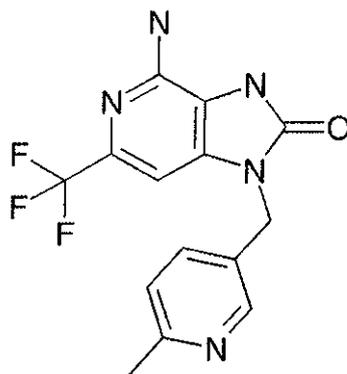


Se agitó éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (27 mg, 0,07 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente, a 275,79 kPa (40 psi) de H_2 , en presencia de Pd al 10%/C (5,4 mg, 20% en peso) durante 4 h. La suspensión se filtró a través de una capa de Arbocel, se lavó con 2 x 3 ml de AcOH y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se le añadió acetonitrilo (5 ml), el material se trituro y el sólido resultante se retiró por filtración y se secó al vacío, proporcionando 10,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (d_6 -DMSO): δ 8,45 (s, 1H), 7,57-7,55 (d, 1H), 7,20-7,18 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,20 (s a, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); EMBR (IQPA) m/z 324 $[\text{MH}]^+$

25 A continuación se describe un medio alternativo para acceder al Ejemplo 18.

4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo(4,5-c)piridina-2-ona

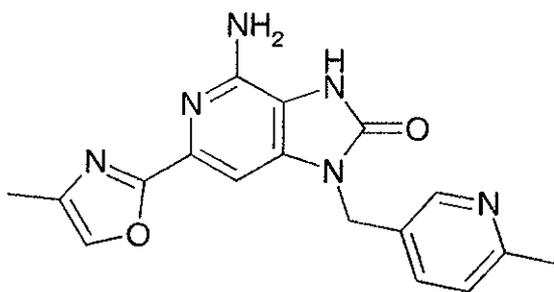


5 Se disolvió 4-bencilamino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo(4,5-c)piridina-2-ona (30 mg, 0,07 mmol) en 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se añadió en porciones carbonato potásico hasta pH ~básico. Después, se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío, dando 16 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (d_6 -DMSO): δ 8,45 (s, 1H), 7,57-7,55 (d, 1H), 7,20-7,18 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,20 (s a, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); EMBR (IQPA) m/z 324 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 19

10 4-Amino-6-(4-metil-oxazol-2-il)-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

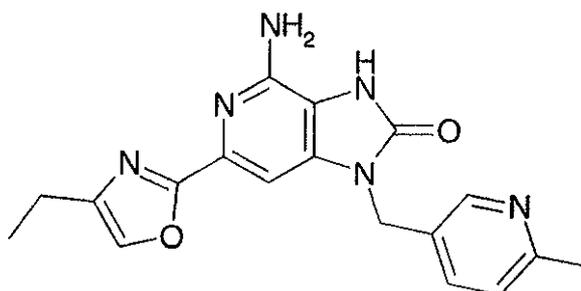


15 Una mezcla de níquel Raney (5 mg) y éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-metil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (69 mg) en ácido acético (3 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (551,58 kPa (80 psi)) durante 1 hora. Se añadió Arbocel sobre la parte superior de un cartucho de intercambio catiónico de ácido sulfónico (Bakerbond, 1 g) y la mezcla de reacción se cargó en la parte superior y se dejó filtrar a su través. El catalizador y el Arbocel se retiraron con una espátula y después el cartucho se lavó con metanol (5 ml) retirando las impurezas. El producto se liberó del cartucho eluyendo con amoníaco metanólico (2 M, 2 x 5 ml). La solución bruta se evaporó y después se añadió IPA (3 ml), provocando la precipitación de sólidos que se recogieron por filtración y se lavaron con IPA. El sólido blanquecino obtenido se secó a alto vacío, proporcionando el compuesto del título (16 mg).

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,13 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 5,05 (s, 2 H) 5,98 (s, 2 H) 7,21 (d, $J = 7,90$ Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,56 (dd, $J = 7,90, 2,44$ Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,47 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H) 10,68 (s a, 1 H), EMBR (IEN) m/z 337 $[\text{MH}]^+$, 335 $[\text{MH}]^-$

Ejemplo 20

25 4-Amino-6-(4-etil-oxazol-2-il)-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

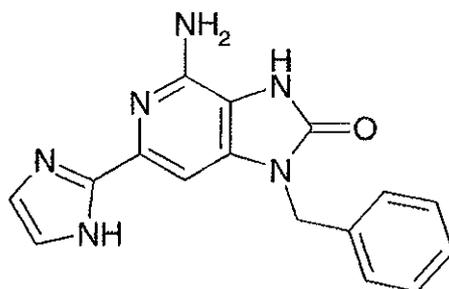


Se disolvió éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-etil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (74 mg) en ácido acético (2 ml) y a la reacción se le añadió polvo de cinc (113 mg, Aldrich, 99%). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró directamente sobre un cartucho de intercambio catiónico (Bakerbond SCX, fase unida a ácido sulfónico, 1 g). El cartucho SCX se lavó con metanol (2 x 4 ml) retirando las impurezas y después el producto se liberó con amoniaco en metanol (2 M, 4 ml). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron hasta un sólido blanquecino que se trituró con isopropanol, se filtró y después se lavó con isopropanol, proporcionando el compuesto del título (32 mg) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (t, $J = 7,42$ Hz, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,44 - 2,56 (m, 2 H) 5,04 (s, 2 H) 5,98 (s, 2 H) 7,19 (d, $J = 8,02$ Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,54 (dd, $J = 8,02, 2,34$ Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 8,45 (d, $J = 2,34$ Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H), CLEM $T_r = 1,73$ m/z 351 [MH] $^+$

Ejemplo 21

4-Amino-1-bencil-6-(1H-imidazol-2-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

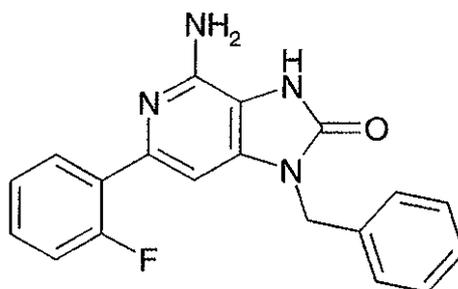


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20 usando éster etílico del ácido {2-amino-3-nitro-6-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-il}-bencil-carbámico (174 mg) y níquel Raney (5 mg) en ácido acético (3 ml). Esto dio inicialmente el compuesto de imidazol protegido con SEM. Después, se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 1 ml) y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se transfirió a un vial para microondas (Biotage, 2-5 ml) y se calentó por irradiación con microondas durante 10 minutos a 110°C (Biotage, Initiator 8). La mezcla de reacción se evaporó y después se disolvió de nuevo en metanol y la solución se cargó sobre un cartucho de intercambio catiónico (Bakerbond, fase unida a ácido sulfónico, 1 g). El cartucho se lavó con metanol (2 x 5 ml) retirando las impurezas y después el producto se liberó por elución con amoniaco en metanol (2 M, 5 ml). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron hasta un sólido pardo. Éste se trituró con isopropanol y el sólido se recogió por filtración y después se lavó con más isopropanol, proporcionando el compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido pardo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,02 (s, 2 H) 5,58 (s, 2 H) 6,91 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 5 H) 10,53 (s, 1 H) 11,99 (s, 1 H), CLEM $T_r = 1,52$ m/z 307 [MH] $^+$

Ejemplo 22

4-Amino-1-bencil-6-(2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona



Se disolvió éster etílico del ácido [2-amino-6-(2-fluoro-fenil)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico (31 mg) en ácido acético (1 ml). Se añadió polvo de cinc (Aldrich, 99%, 20 mg) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se añadió más polvo de cinc (30 mg) y la mezcla se dejó en agitación durante 1 hora más. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y después se filtró directamente sobre un cartucho de intercambio catiónico (Bakerbond SCX, fase unida a ácido sulfónico, 1 g). El cartucho SCX se lavó con metanol (2 x 5 ml) retirando las impurezas y después el producto se liberó con amoniaco en metanol (2 M, 5 ml). La fracción deseada se evaporó hasta un sólido pardo pálido. Éste se trituró con acetato de etilo, después se filtró y se lavó con más acetato de etilo, produciendo el compuesto del título (8 mg) en forma de un sólido de color púrpura pálido.

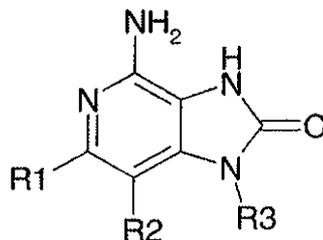
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,99 (s, 2 H) 5,82 (s, 2 H) 6,87 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 7,15 - 7,29 (m, 3 H) 7,29 - 7,39 (m, 5 H) 7,81 (td, $J = 8,01, 1,95$ Hz, 1 H) 10,51 (s, 1 H), CLEM $T_r = 2,21$ m/z 335 [MH] $^+$

Los siguientes ejemplos 23 a 119 pueden prepararse o se prepararon de manera análoga a los Ejemplos 1 - 22 a partir de intermedios análogos descritos en la sección de Preparación usando química análoga.

5 Los Ejemplos 23-28 se prepararon siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Los Ejemplos 54-60, 65-72 y 107-110 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para los Ejemplos 15 y 18. Los Ejemplos 31 y 61 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 3. Los Ejemplos 42-49, 83-95 y 101-102 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 17. Los Ejemplos 73-78, 96-99, 103-106 y 111-112 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 19. Los Ejemplos 79-81 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 22. Los Ejemplos 34-35 y 40 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 6. Los Ejemplos 29-30, 36-39, 41 y 50-53 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 4. Los Ejemplos 32-33 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 5 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 14.

15 Los Ejemplos 62-64 pueden prepararse siguiendo el procedimiento descrito para los Ejemplos 15 y 18, el ejemplo 82 puede prepararse siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 14 y el ejemplo 100 puede prepararse siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 17.

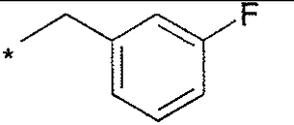
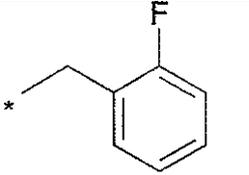
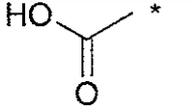
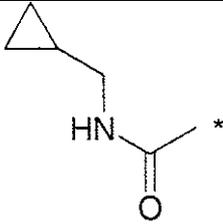
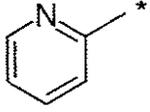
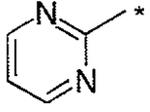
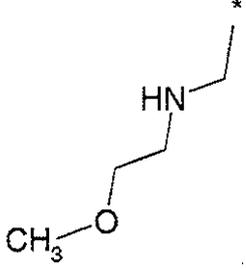
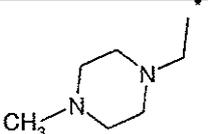
En la siguiente tabla de ejemplos, el asterisco indica el punto de unión.



Ejemplo N°	R1	R2	R3	Datos
23	<i>n</i> -propilo	H	Bn	^1H RMN (CD_3OD) δ 0,88 (t, 3H), 1,61 (m, 2H), 2,51 (t, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,30 (m, 5H).
24	<i>iso</i> -propilo	H	Bn	^1H RMN (CD_3OD) δ 1,16-1,18 (d, 6H), 2,77-2,83 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,28-7,33 (m, 5H).
25	Me	H		^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 7,64 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).
26	Me	H		^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,24 (s a, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 2,21 (s, 3H). EMBR (EN) m/z 272 [MH] $^+$.

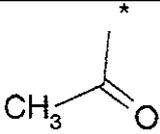
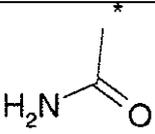
ES 2 374 455 T3

(cont.)

27	Me	H		¹ H RMN (CD ₃ OD) δ 7,32 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,34 (s, 1H) 4,98 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).
28	Me	H		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,28 (s, 1H), 7,37 a 7,14 (m, 4H), 6,27 (s, 1H) 6,58 (s, 2H) 4,96 (s, 2H) 2,21 (s, 3H).
29		H	Bn	¹ H RMN (d ₆ -DMSO, 400 MHz) δ 5,00 (s, 2H), 7,20-7,45 (m, 6H), 10,22 (s, 1H).
30		H	Bn	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 0,82 (c, 2H), 0,92 (c, 2H), 1,90 (m, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,98 (s, 2H), 5,40 (t, 1H), 7,10-7,50 (m, 6H).
31	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(R ¹ + R ²)		Bn	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 2,00 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,32 (m, 3H).
32		H	Bn	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ 5,10 (s, 2H), 7,20-7,40 (multip., 6H), 7,45 (s, 1H), 7,80-7,85 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,55 (d, 1H).
33		H	Bn	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 5,05 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,20-7,40 (multip., 6H), 7,50 (s, 1H), 8,80 (d, 2H).
34		H	Bn	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ 2,82 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H).
35		H	Bn	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ 2,30 (s, 3H), 2,35-2,65 (m, 8H), 5,10 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,18-7,38 (m, 5H), 7,65 (s, 1H).

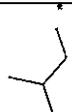
ES 2 374 455 T3

(cont.)

36		H	Bn	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,75 (s ancho, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 5,90 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,25 (s, 3H).
37	Et	H	Bn	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 2,45 (c, 2H), 1,10 (t, 3H).
38	CF ₂ H	H	Bn	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,65 (s ancho, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 6,75-6,40 (t, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,98 (s, 2H).
39	NC	H	Bn	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 7,40-7,20 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 4,95 (s, 2H).
40	MeOCH ₂	H	Bn	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ 7,4-7,2 (m, 5H), 6,55 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).
41		H	Bn	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,7 (s, 1H), 7,5 (s ancho, 1H), 7,4-7,2 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,0 (s, 2H).
42	MeO	H	Bn	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,67 (s, 3 H) 4,88 (s, 2 H) 5,60 (s, 2 H) 5,81 (s, 1 H) 7,21 - 7,37 (m, 5 H) 10,09 (s, 1 H), CLEM T _r = 2,06 m/z 271 [MH] ⁺
43	EtO	H	Bn	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 (t, J = 7,03 Hz, 3 H) 4,10 (c, J = 7,03 Hz, 2 H) 4,86 (s, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 5,78 (s, 1 H) 7,16 - 7,38 (m, 5 H) 10,07 (s, 1 H), CLEM T _r = 2,18 m/z 285 [MH] ⁺
44	PrO	H	Bn	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,90 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 1,56 - 1,71 (m, 2 H) 4,00 (t, J = 6,84 Hz, 2 H) 4,87 (s, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 5,80 (s, 1 H) 7,20 - 7,37 (m, 5 H) 10,07 (s, 1 H), CLEM T _r = 2,35 m/z 299 [MH] ⁺

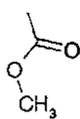
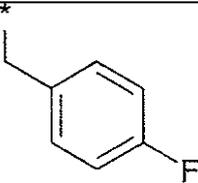
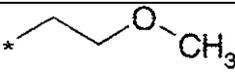
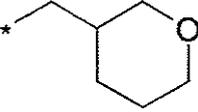
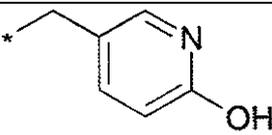
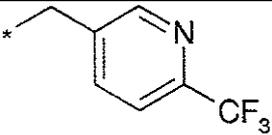
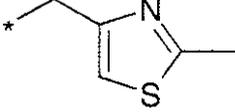
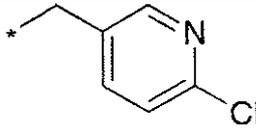
ES 2 374 455 T3

(cont.)

45	MeHN	H	Bn	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,60 (d, <i>J</i> = 4,63 Hz, 3 H) 4,83 (s, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 5,41 (s, 1 H) 5,47 (c, <i>J</i> = 4,63 Hz, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 3 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 9,81 (s, 1 H), CLEM T _r = 1,59 m/z 270 [MH] ⁺
46	EtHN	H	Bn	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (t, <i>J</i> = 7,03 Hz, 3 H) 2,99 - 3,11 (m, 2 H) 4,82 (s, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,35 - 5,45 (m, 2 H) 7,21 - 7,28 (m, 3 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 9,80 (s, 1 H), CLEM T _r = 1,69 m/z 284 [MH] ⁺
47	PrHN	H	Bn	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 (t, <i>J</i> = 7,23 Hz, 3 H) 1,35 - 1,50 (m, 2 H) 2,92 - 3,06 (m, 2 H) 4,81 (s, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 5,39 - 5,46 (m, 2 H) 7,21 - 7,28 (m, 3 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 9,94 (s, 1 H), CLEM T _r = 1,79 m/z 298 [MH] ⁺
48	BuHN	H	Bn	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 (t, <i>J</i> = 7,42 Hz, 3 H) 1,22 - 1,35 (m, 2 H) 1,36 - 1,47 (m, 2 H) 2,96 - 3,07 (m, 2 H) 4,82 (s, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 5,35 - 5,47 (m, 2 H) 7,21 - 7,28 (m, 3 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 9,79 (s, 1 H), CLEM T _r = 1,89 m/z 312 [MH] ⁺
49	MeOCH ₂ CH ₂ HN	H	Bn	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,2-3,4 (m, 5 H), 3,5 (m, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 7,20-7,35 (m, 5 H).
50	H	H	Bn	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,4 (s ancho, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,4-7,2 (m, 5H), 6,45 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,9 (s, 2H).
51	Me	H		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 0,80-0,82 (d, 6H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 3,43-3,45 (d, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).

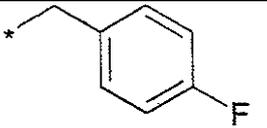
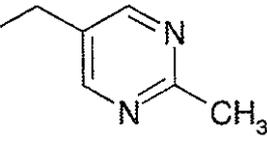
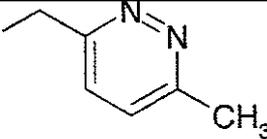
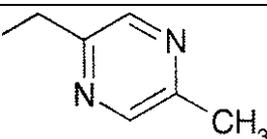
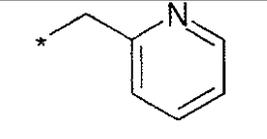
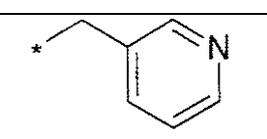
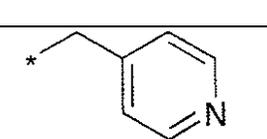
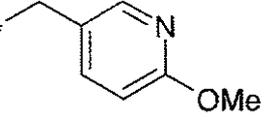
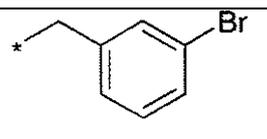
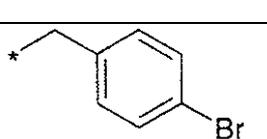
ES 2 374 455 T3

(cont.)

52	Me	H	Fenilo	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (d, 6H), 1,40-1,55 (m, 1H), 2,05-2,10 (s, 3H), 3,15-3,20 (d, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,40- 7,50 (m, 3H)
53	H		Bn	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,25-7,15 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,3 (s, 3H).
54	CF ₃	H		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 5,00 (s, 2H), 6,18 (s a, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H).
55	CF ₃	H		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 3,27 (s, 3H), 3,53-3,56 (t, 2H), 3,94-3,96 (t, 2H), 6,13 (s a, 2H), 7,07 (s, 1H), 10,63 (s a, 1H).
56	CF ₃	H		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 1,20-1,98 (m, 5H), 3,14-3,35 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 4H), 6,15 (s a, 2H), 7,11 (s, 1H), 10,62 (s a, 1H).
57	CF ₃	H		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 11,49 (s a, 1H), 10,74 (s a, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,18 (s a, 2H), 4,76 (s, 2H).
58	CF ₃	H		¹ H RMN (DMSO): δ 8,77 (s, 1H), 7,94-7,91 (d, 1H), 7,87-7,85 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,19 (s, 2H).
59	CF ₃	H		¹ H RMN (d-Acetona): δ 7,24 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,62 (s a, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).
60	CF ₃	H		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,79 (s a, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,21 (s a, 2H), 5,08 (s, 2H).

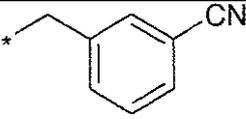
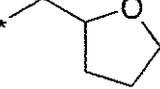
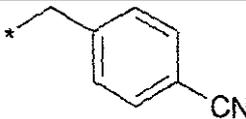
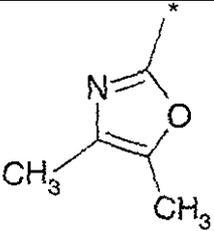
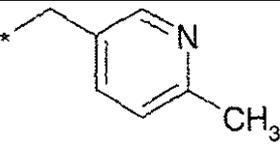
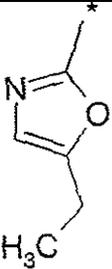
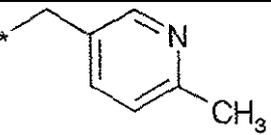
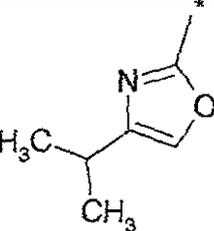
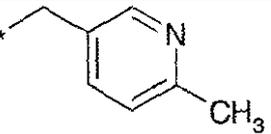
ES 2 374 455 T3

(cont.)

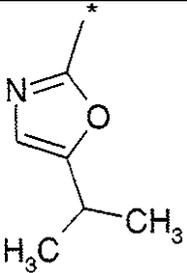
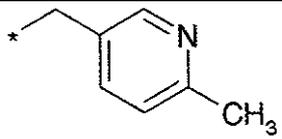
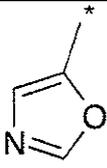
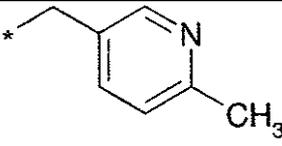
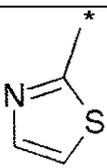
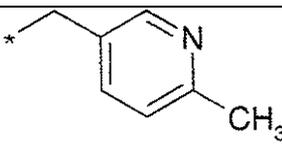
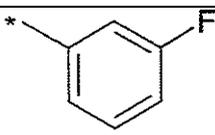
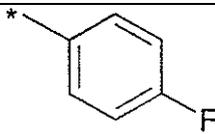
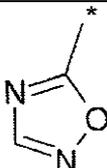
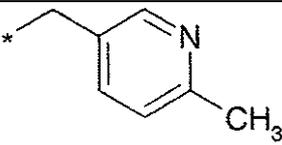
61	Me	Me		¹ H RMN (DMSO) δ 1,99 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 5,48 (s a, 2H), 7,10-7,17 (m, 4H), 10,49 (s a, 1H).
62	CF ₃	H		
63	CF ₃	H		
64	CF ₃	H		
65	CF ₃	H		¹ H RMN (d-Acetona): δ 8,48 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,64 (s a, 1H), 5,16 (s, 2H).
66	CF ₃	H		¹ H RMN (DMSO): δ 8,57 (s, 1H), 8,47-8,46 (d, 1H), 7,66-7,60 (d, 1H), 7,36-7,33 (ct, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,20 (s a, 2H), 5,07 (s, 2H).
67	CF ₃	H		¹ H RMN (DMSO): δ 8,69-8,67 (d, 2H), 7,67-7,65 (d, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,32 (s, 2H).
68	CF ₃	H		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,78 (s a, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 6,21 (s a, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).
69	CF ₃	H		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,79 (s a, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,22 (s a, 2H), 5,04 (s, 2H).
70	CF ₃	H		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,79 (s a, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,22 (s a, 2H), 5,02 (s, 2H).

ES 2 374 455 T3

(cont.)

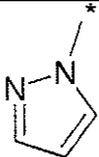
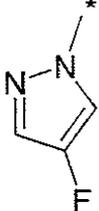
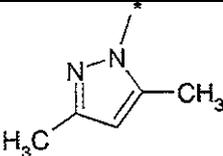
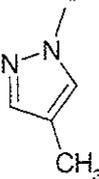
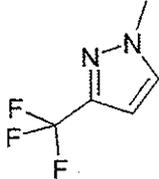
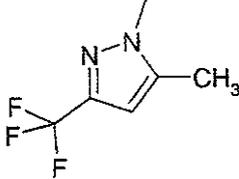
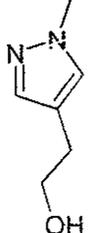
71	CF ₃	H		EMR (EN ⁺) m/z 332 (MH ⁺). CLEM (ácido-combo): t = 2,94, EN ⁺ 334 (MH ⁺), EN ⁻ 332 (MH ⁻).
72	CF ₃	H		¹ H RMN (d ₄ -metanol): δ 7,11 (s,1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 1H).
73	CF ₃	H		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,82 (s a, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,23 (s a, 2H), 5,15 (s, 2H).
74		H		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,05 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 5,04 (s, 2 H) 5,98 (s, 2 H) 7,18 - 7,23 (m, 2 H) 7,55 (dd, J = 7,80, 2,15 Hz, 1 H) 8,46 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 10,64 (s a, 1 H), CLEM T _r = 1,62 m/z 351 [MH] ⁺
75		H		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 (t, J = 7,58 Hz, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,71 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 5,04 (s, 2 H) 6,00 (s, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,20 - 7,22 (m, 2 H) 7,56 (dd, J = 7,80, 2,34 Hz, 1 H) 8,46 (d, J = 2,34 Hz, 1 H) 10,65 (s a, 1 H), CLEM T _r = 1,68 m/z 351 [MH] ⁺
76		H		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 (d, J = 7,03 Hz, 6 H) 2,42 (s, 3 H) 2,75 - 2,87 (m, 1 H) 5,06 (s, 2 H) 6,01 (s, 2 H) 7,21 (d, J = 7,92 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,55 (dd, J = 7,92, 2,25 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 8,46 (d, J = 2,25 Hz, 1 H) 10,68 (s, 1 H), CLEM T _r = 1,89 m/z 365 [MH] ⁺

(cont.)

77		H		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,24 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 6 H) 2,41 (s, 3 H) 2,97 - 3,07 (m, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 6,00 (s, 2 H) 6,90 (s, 1 H) 7,19 - 7,22 (m, 2 H) 7,56 (dd, <i>J</i> = 7,81, 2,34 Hz, 1 H) 8,46 (d, <i>J</i> = 2,34 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H), CLEM T _r = 1,84 m/z 365 [MH] ⁺
78		H		¹ H RMN (D ₆ -DMSO, 400 MHz) δ 2,40 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 5,85-5,95 (s, 2H), 6,95-7,00 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (s, 1H); 7,55-7,60 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).
79		H		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 5,05 (s, 2 H) 5,96 (s, 2 H) 7,21 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,20, 2,15 Hz, 1 H) 7,66 (d, <i>J</i> = 3,12 Hz, 1 H) 7,82 (d, <i>J</i> = 3,12 Hz, 1 H) 8,47 (d, <i>J</i> = 2,15 Hz, 1 H) 10,66 (s, 1 H).
80		H	Bn	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 5,03 (s, 2 H) 5,82 (s, 2 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 2 H) 7,31 - 7,38 (m, 4 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,74 - 7,80 (m, 2 H) 10,46 (s, 1 H), CLEM T _r = 2,19 m/z 335 [MH] ⁺
81		H	Bn	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,30 (s, 3 H) 5,02 (s, 2 H) 5,68 - 5,80 (m, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 7,17 - 7,29 (m, 2 H) 7,30 - 7,40 (m, 3 H) 7,87 - 7,99 (m, 1 H) 10,44 (s, 1 H), CLEM T _r = 2,07 m/z 335 [MH] ⁺
82		H		

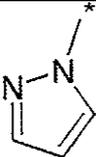
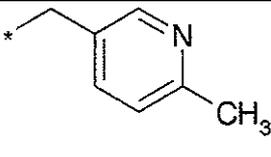
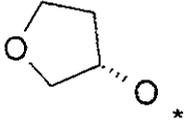
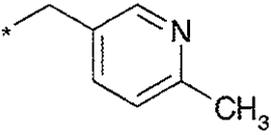
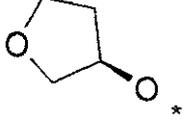
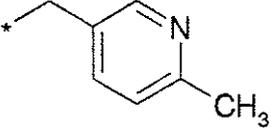
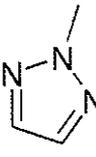
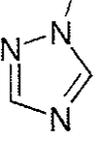
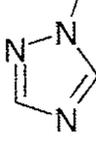
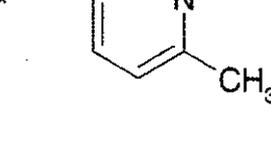
ES 2 374 455 T3

(cont.)

83		H	Bn	¹ H RMN ((CD ₃) ₂ SO) δ 5,00 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,40 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). EMBR (EN ⁺) m/z 307 (MH ⁺).
84		H	Bn	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 5,05 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,54 (d, 1H) 8,33 (d, 1H).
85		H	Bn	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 2,27 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,30 (m, 6H).
86		H	Bn	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 2,07 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).
87		H	Bn	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 4,91 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 8,44 (s, 1H), 10,56 (s, 1H).
88		H	Bn	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 2,52 (s, 3H) 5,02 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,31 (m, 6H).
99		H	Bn	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 2,72 (t, 2H) 3,73 (t, 2H) 5,06 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,52 (s, 1H) 8,27 (s, 1H).

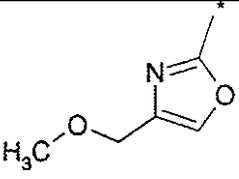
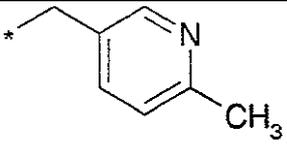
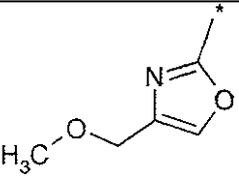
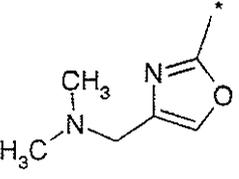
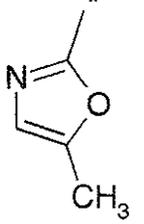
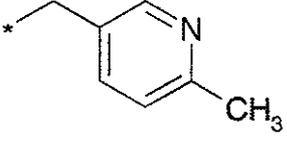
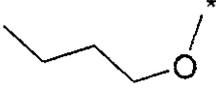
ES 2 374 455 T3

(cont.)

90		H		¹ H RMN ((CD ₃) ₂ SO) δ 2,40 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).
91		H		¹ H RMN (CD ₃ OD) δ 2,00-2,07 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,79-3,97 (m, 4H), 4,98 (s, 2H), 5,37 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,41 (s, 1H).
92		H		¹ H RMN (CD ₃ OD) δ 2,00-2,06 (m, 1H), 2,13-2,22 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,79-3,97 (m, 4H), 4,98 (s, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,41 (s, 1H).
93		H	Bn	¹ H RMN ((CD ₃) ₂ SO) δ 5,01 (s, 2H), 6,07 (s a, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 5H), 7,94 (s, 2H), 10,57 (s a, 1H). EMBR (EN ⁺) m/z 308 (MH ⁺).
94		H	Bn	m/z 308 (MH ⁺). CLEM (ácido-combo): t = 2,37, EN ⁺ 308 (MH ⁺), EN ⁺ 306 (MH ⁺).
95		H	Bn	¹ H RMN ((CD ₃) ₂ SO) δ 5,03 (s, 2H), 6,07 (s a, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,22-7,35 (m, 5H), 8,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).
96		H		

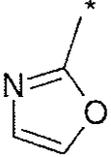
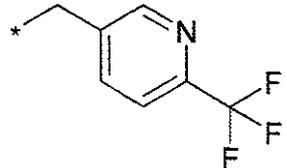
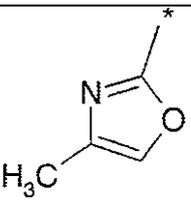
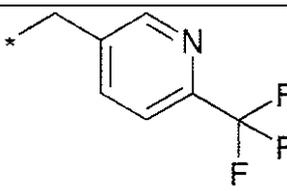
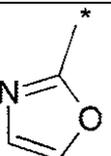
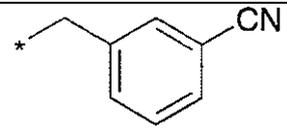
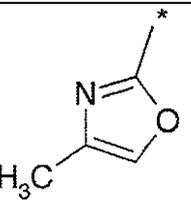
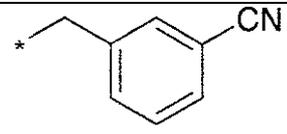
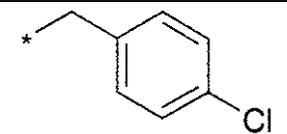
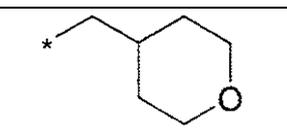
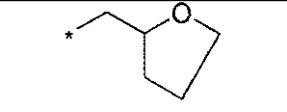
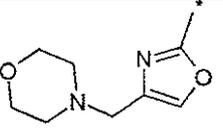
ES 2 374 455 T3

(cont.)

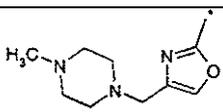
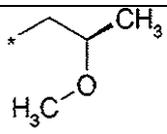
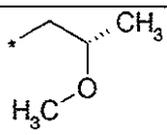
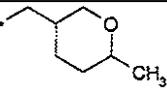
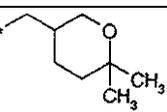
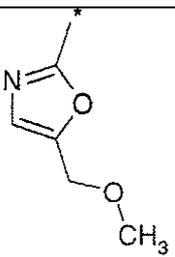
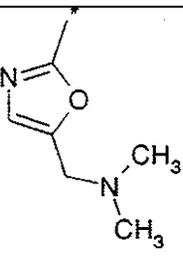
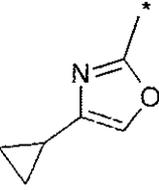
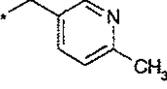
97		H		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 4,33 (d, <i>J</i> = 0,78 Hz, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 6,01 (s, 2 H) 7,21 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,57 (dd, <i>J</i> = 7,80, 2,34 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,47 (d, <i>J</i> = 1,95 Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H), CLEM T _r = 1,48 m/z 367 [MH] ⁺
98		H	Bn	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,28 (s, 3 H) 4,32 (s, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 6,00 (s, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,24 - 7,36 (m, 5 H) 8,04 (s, 1 H) 10,68 (s, 1 H).
99		H	Bn	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,17 (s, 6 H) 3,33 (s, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 6,00 (s, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 5 H) 7,93 (s, 1 H) 10,67 (s, 1 H).
100		H		
101		H	Bn	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,04 (s a, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 5,77 (s, 1H), 5,55 (s a, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,04 (t, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).
102		H	Bn	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,06 (s a, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 5,79 (s, 1H), 5,58 (s a, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,65 (t, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,60 (t, 2H).
103		H	Bn	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 10,05 (s a, 1H), 7,36-7,24 (m, 5H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s a, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,88 (d, 2H), 1,16-1,08 (m, 1H), 0,52-0,44 (m, 2H), 0,48-0,40 (m, 2H).

ES 2 374 455 T3

(cont.)

104		H		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 5,24 (s, 2 H) 6,05 (s, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,88 (d, <i>J</i> = 8,21 Hz, 1 H) 7,94 (dd, <i>J</i> = 8,21, 1,56 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,80 (d, <i>J</i> = 1,95 Hz, 1 H) 10,75 (s, 1 H).
105		H		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 5,24 (s, 2 H) 6,02 (s, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,81 (d, <i>J</i> = 1,17 Hz, 1 H) 7,85-7,98 (m, 2 H) 8,80 (d, <i>J</i> = 1,56 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H), CLEM T _r = 2,34 m/z 391 [MH] ⁺
106		H		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 5,12 (s, 2 H) 6,03 (s, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,56 (t, <i>J</i> = 7,62 Hz, 1 H) 7,60 - 7,66 (m, 1 H) 7,73 - 7,78 (m, 1 H) 7,80 - 7,82 (m, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 10,68 (s, 1 H), CLEM T _r = 2,08 m/z 333 [MH] ⁺
107		H		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 5,12 (s, 2 H) 6,01 (s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,56 (t, <i>J</i> = 7,62 Hz, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H) 7,73 - 7,78 (m, 1 H) 7,79 - 7,83 (m, 2 H) 10,67 (s, 1 H), CLEM T _r = 2,20 m/z 347 [MH] ⁺
108	CF ₃	H		¹ H RMN ((CD ₃) ₂ SO) δ 5,02 (s, 2H), 6,19 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,39 (d, 2H).
109	CF ₃	H		EMBR (EN ⁺) m/z 317 (MH ⁺). ESCI EM: t = 1,46, ES ⁺ 334 (MNH ₃ ⁺).
110	CF ₃	H		
111		H	Bn	

(cont.)

112		H	Bn	
113	CF ₃	H		
114	CF ₃	H		
115	CF ₃	H		
116	CF ₃	H		
117		H	Bn	
118		H	Bn	
119		H		

Preparación 1Éster etílico del ácido 3-amino-3-ciclopropil-acrílico

5 Se disolvió ciclopropanocarbonitrilo (2,7 g, 40,5 mmol) en THF seco (100 ml) y se añadieron en primer lugar cinc (13,2 g, 202,3 mmol) y después óxido de cinc (1,6 g, 20,2 mmol) seguido de la adición gota a gota de bromoacetato de etilo (6,7 g, 40,5 mmol). La mezcla se sonicó en un baño de ultrasonidos a 35 kHz en atmósfera de N₂ durante 2 horas. Después de 30 minutos, se observó un color verde. La mezcla se filtró a través de celite retirando el cinc y el óxido de cinc. El filtrado se añadió a 20 ml de una solución al 50% de K₂CO₃ (ac.). Se formó un precipitado pegajoso que se filtró para retirar el sólido y la fase acuosa se extrajo con 100 ml de EtOAc. El extracto se lavó con 20 ml de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando el producto bruto (3,8 g). El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 90:10 de pentano:EtOAc, dando el compuesto del título (1,32 g) en forma de un aceite amarillo.

10 ¹H RMN (CDCl₃) □ 4,47 (s, 1H), 4,11 (cuadr., 2H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,26 (t, 3H), 0,88-0,83 (m, 2H), 0,76-0,72 (m, 2H); EMBR (IQPA+) m/z 156 [MH]⁺.

Preparación 215 Éster etílico del ácido 6-ciclopropil-2,4-dihidroxi-nicotínico

Se cortó en pequeños trozos metal sodio (8,1 g, 119 mmol) y se añadió en porciones a etanol agitado (120 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se agitó a 60°C en atmósfera de N₂ durante una noche para asegurar la completa disolución del metal. A la solución de etóxido sódico se le añadió malonato de dietilo (18,1 ml, 119 mmol) a 60°C y la mezcla se agitó a 60°C en atmósfera de N₂ durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de éster etílico del ácido 3-amino-3-ciclopropil-acrílico (10,3 g, 40 mmol) en etanol (10 ml) a 60°C y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 5 días, dando una suspensión naranja. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió por filtración. El filtrado se concentró al vacío, dando más cantidad de sólido. Los sólidos combinados se disolvieron en agua (150 ml) y la solución se lavó con EtOAc (150 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 usando HCl concentrado, provocando la precipitación de un sólido blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua fría y después con Et₂O y después se secó al vacío a 40°C durante una noche, dando el producto del título (5,32 g) en forma de un sólido blanco fino. El filtrado se concentró al vacío hasta la mitad de su volumen, provocando la precipitación de más cantidad de producto. Esta segunda extracción de sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y Et₂O y se secó al vacío a 40°C, dando 0,35 g más del compuesto del título en forma de un sólido beige pálido.

20 ¹H RMN (d₆-DMSO) □ 12,71 (s a, 1H), 11,43 (s a, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,26 (cuadr., 2H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H); EMBR (IQPA) m/z 224 [MH]⁺.

Preparación 36-Ciclopropil-2,4-dihidroxi-piridina

35 Se disolvió éster etílico del ácido 6-ciclopropil-2,4-dihidroxi-nicotínico (5,3 g, 20,5 mmol) en HCl concentrado (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se neutralizó con amoniaco concentrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua fría y acetonitrilo y se secó al vacío a 40°C durante 2 días, dando el compuesto del título (3,39 g) en forma de un polvo beige.

40 ¹H RMN (d₆-DMSO) □ 10,96 (s a, 1H), 10,25 (s a, 1H), 5,38, (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 0,93-0,89 (m, 2H), 0,75-0,71 (m, 2H); EMBR (EN) m/z 152 [MH]⁺.

Preparación 46-Ciclopropil-2,4-dihidroxi-3-nitro-piridina

45 Se suspendió 6-ciclopropil-2,4-dihidroxi-piridina (1 g, 6,6 mmol) en AcOH:EtOAc (4:1, 10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 30°C y se añadió gota a gota una pequeña porción de ácido nítrico fumante (0,05 ml, 1,2 mmol), manteniendo la temperatura entre 30 y 35°C. Después de la adición, la mezcla se convirtió en una solución transparente. Se añadió gota a gota el resto del ácido nítrico fumante (0,25 ml, 6,3 mmol). La solución transparente se dejó enfriar a temperatura ambiente después de lo cual comenzó a formarse un precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua fría y Et₂O y se secó al vacío a temperatura ambiente durante el fin de semana, dando el compuesto del título (1,21 g) en forma de un polvo amarillo.

50 ¹H RMN (d₆-DMSO) □ 12,17 (s a, 1H), 11,88 (s a, 1H), 5,57 (s, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,87-0,83 (m, 2H); EMBR (IQPA) m/z 197 [MH]⁺.

Preparación 56-Ciclopropil-2,4-dicloro-3-nitro-piridina

55 Se suspendió 6-ciclopropil-2,4-dihidroxi-3-nitro-piridina (1,2 g, 6,1 mmol) en POCl₃ (5 ml). La mezcla se calentó a 85°C en una torre de lavado cáustico durante una noche. El exceso de POCl₃ se retiró al vacío, el residuo de reacción se disolvió en EtOAc (50 ml) y se añadió gota a gota a agua caliente y agitada (50 ml) usando hielo para controlar la temperatura. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 90:10 de EtOAc:MeOH (100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, dando el

producto bruto (2 g). La cromatografía en columna a través de gel de sílice eluyendo con 90:10 de pentano:EtOAc dio el compuesto del título (893 mg) en forma de un sólido cristalino amarillo pálido.

^1H RMN (d_6 -DMSO) \square 7,94 (s, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,18-1,14 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 2H); EMBR (IQPA) m/z 233 $[\text{MH}]^+$.

5 Preparación 6

Bencil-(2-cloro-6-ciclopropil-3-nitro-piridin-4-il)-amina

Se disolvió 6-ciclopropil-2,4-dicloro-3-nitro-piridina (160 mg, 0,8 mmol) en THF (2 ml) y se añadieron trietilamina (104 \square l, 0,8 mmol) y bencilamina (81 \square l, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas, momento en el que ya se había formado un precipitado amarillo. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se almacenó en un matraz con tapón a temperatura ambiente durante 10 días. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 99:1 de DCM:MeOH y después con 98:2 de DCM:MeOH, dando el compuesto del título (185 mg) en forma de un sólido cristalino amarillo.

^1H RMN (CDCl_3) \square 7,42-7,31 (m, 5H), 7,05 (s a, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,49 (d, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,09-1,04 (m, 2H), 1,01-0,96 (m, 2H); EMBR (IQPA) m/z 304 $[\text{MH}]^+$.

15 Preparación 7

Bencil-(3-amino-2-cloro-6-ciclopropil-piridin-4-il)-amina

Se disolvió bencil-(2-cloro-6-ciclopropil-3-nitro-piridin-4-il)-amina (245 mg, 0,8 mmol) en AcOH:H₂O (9,0:0,9 ml). Se añadió polvo de hierro (270 mg, 4,8 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante el fin de semana, tiempo durante el cual precipitó un precipitado blanquecino. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml), la mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío a 40°C durante una noche, dando el compuesto del título (215 mg) en forma de un sólido cristalino blanquecino.

^1H RMN (CDCl_3) \square 7,40-7,31 (m, 5H), 6,29 (s, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,30 (s a, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H), 0,87-0,86 (m, 4H); EMBR (IQPA) m/z 274 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 8

1-Bencil-4-cloro-6-ciclopropil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

Se disolvió bencil-(3-amino-2-cloro-6-ciclopropil-piridin-4-il)-amina (21,0 mg, 0,8 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se añadió 1,1-carbonildiimidazol (370 mg, 2,3 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se añadieron 250 mg más (1,5 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y la mezcla se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con HCl 1 N (10 ml), después con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío a 40°C durante una noche, dando el compuesto del título (217 mg) en forma de un sólido esponjoso blanco.

^1H RMN (CDCl_3) \square 8,20 (s a, 1H), 7,38-7,31 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 1,96-1,91 (m, 1H), 0,94-0,92 (m, 4H); EMBR (IQPA) m/z 300 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 9

4-Alilamino-1-bencil-6-ciclopropil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

Se disolvió 1-bencil-TM-cloro-6-ciclopropil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (100 mg, 0,3 mmol) en alilamina (2 ml) en un Reactival. Se añadió sulfato de cobre (II) (83 mg, 0,3 mmol) y el vial se selló. La mezcla se calentó a 85°C durante una noche. Se añadieron porciones adicionales de sulfato de cobre (II) (83 mg, 0,3 mmol) y alilamina (1 ml) y el vial se selló de nuevo. La mezcla se calentó a 85°C durante el fin de semana. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El exceso de alilamina se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con más NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), después con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, dando el producto bruto (120 mg). La cromatografía en columna a través de gel de sílice eluyendo con 98:2 de DCM:MeOH dio el compuesto del título (73 mg) en forma de un sólido blanquecino.

^1H RMN (CDCl_3) \square 10,40 (s a, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 6,17-6,15 (m, 1H), 5,96-5,87 (m, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,02-5,00 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 1H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,84-0,76 (m, 2H); EMBR (IQPA) m/z 321 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 10

Bencil-(2-cloro-6-metil-3-nitro-piridin-4-il)-amina

Se disolvieron 2,4-dicloro-6-metil-3-nitro-piridina (2 g, 9,7 mmol) y trietilamina (1,35 ml, 9,7 mmol) en 40 ml de THF y la mezcla se enfrió (hielo/agua) a aproximadamente 5°C. Se añadió gota a gota una solución de bencilamina (1,04 g, 9,7 mmol) en 10 ml de THF y después la mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó al vacío, se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío hasta una goma naranja. Esta goma se

preabsorbió sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 3:1 de DCM:pentano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (716 mg).

5 ^1H RMN (CDCl_3) \square 2,32 (s, 3H), 4,38 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,90 (s ancho, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,29 (m, 3H). CL-EM (ELSD, EN^+) m/z 278 (MH^+).

Preparación 11

N-2', N-2', N-4'-Tribencil-6-metil-3-nitro-2,4-diamina

10 Se disolvieron bencil-(2-cloro-6-metil-3-nitro-piridin-4-il)-amina (99 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (55 \square l, 0,4 mmol) en THF (2 ml) y se añadió gota a gota dibencilamina (77 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (3 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío hasta una goma amarilla que se preabsorbió sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 1:1 de DCM:pentano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío hasta una goma amarilla brillante que solidificó tras un periodo de reposo, dando el compuesto del título (75 mg).

15 ^1H RMN (CDCl_3) \square 2,32 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,54 (s, 4H), 5,96 (s, 1H), 7,13-7,40 (m, 15H), 8,12 (s ancho, 1H). EMBR (EN^+) m/z 439 (MH^+).

Preparación 12

N-2', N-2', N-4'-Tribencil-6-metil-2,3,4-triamina

20 Se disolvió N-2', N-2', N-4'-tribencil-6-metil-3-nitro-2,4-diamina (59 mg, 0,14 mmol) en etanol (5 ml) y se hidrogenó a 206,84 kPa (30 psi) sobre níquel Raney (6 mg) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 12 mg más de níquel Raney y la mezcla se hidrogenó a 206,84 kPa (30 psi) y a temperatura ambiente durante 1,5 horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Arbocel y después el filtrado se evaporó al vacío hasta una goma opaca del compuesto del título, 39 mg.

25 ^1H RMN (DMSO) \square 2,08 (s, 3H), 4,07 (s, 4H), 4,21 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 5,83 (t, 1H intercambiable), 6,05 (s, 1H), 7,14-7,34 (m, 15H). EMBR (IQPA $^+$) m/z 409 (MH^+).

Preparación 13

1-Bencil-4-dibencilamino-6-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

30 Se disolvieron N-2', N-2', N-4'-tribencil-6-metil-2,3,4-triamina (35 mg, 0,09 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (139 mg, 0,86 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM como eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 30 mg.

^1H RMN (CDCl_3) \square 2,32 (s ancho, 3H), 4,68 (s, 4H), 4,85 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,18-7,26 (m, 15H). EMBR (EN^+) m/z 435 (MH^+).

Preparación 14

N4-Bencil-2-cloro-6-trifluorometil-piridina-3,4-diamina

40 Se disolvió bencil-(2-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridina-4-il)-amina (345 mg, 1,0 mmol) en una mezcla de AcOH (18 ml) y agua (2 ml). Se añadió polvo de Fe (349 mg, 6,2 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla se filtró a través de celite, lavando a su través con EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 (ac.) sat. (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, dando el compuesto del título (304 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (CDCl_3) \square 7,43-7,34 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,72 (s a, 2H); EMBR (IQPA y EN) m/z 302 [MH] $^+$.

Preparación 15

1-Bencil-4-cloro-6-trifluorometil-piridina-2-ona

50 Se disolvió N4-bencil-2-cloro-6-trifluorometil-piridina-3,4-diamina (300 mg, 1,0 mmol) en MeCN (20 ml). Se añadió CDI (806 mg, 4,9 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 48 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl (ac.) 1 N (20 ml) y después con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, dando el compuesto del título (325 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (CDCl_3) \square 7,41-7,33 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 5,11 (s, 2H); EMBR (IQPA y EN) m/z 328 [MH] $^+$.

Preparación 16

1-Bencil-4-bencilamino-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona

Se disolvió 1-bencil-4-cloro-6-trifluorometil-piridina-2-ona (100 mg, 0,3 mmol) en BnNH₂ (2 ml) en un reactival. Se añadió CuSO₄ (152 mg, 0,6 mmol) y el vial se selló. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 120 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se disolvió en EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ (ac.) sat. (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando el producto bruto (700 mg). La cromatografía en columna a través de sílice eluyendo con 99:1 de DCM:MeOH dio el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) □ 10,66 (s a, 1H), 7,34-7,10 (m, 10H), 6,58 (s, 1H), 5,86-5,84 (m, 1H), 4,70 (d, 2H), 4,66 (s, 2H); EMBR (IQPA y EN) m/z 399 [MH]⁺.

A continuación se describe una preparación alternativa del compuesto del título anterior;

Se disolvió N2,N4-dibencil-6-trifluorometil-piridina-2,3,4-triamina (9,02 g, 24,2 mmol) en TBME (180 ml) y se añadió CDI (19,6 g, 121 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, dando el producto bruto (25 g). La cromatografía en columna a través de sílice eluyendo con 30:70 □ 60:40 de Heptano:EtOAc dio el compuesto del título (2,64 g) en forma de un sólido esponjoso blanco.

¹H RMN (CDCl₃) □ 10,52 (s a, 1H), 7,44-7,12 (m, 10H), 6,60 (s, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 4,71-4,70 (m, 4H); EMBR (IQPA y EN) m/z 399 [MH]⁺.

Preparación 17

N2,N4-Dibencil-3-nitro-6-trifluorometil-piridina-2,4-diamina

Se disolvió 3-nitro-6-trifluorometil-piridina-2,4-diol (5,0 g, 22,3 mmol) en DCM (50 ml) y se añadió Et₃N (6,22 ml, 44,6 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota Tf₂O (7,32 ml, 44,6 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF (50 ml). Se añadió BnNH₂ (7,3 ml, 66,9 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando el producto bruto (27 g).

Se disolvió un segundo lote de 3-Nitro-6-trifluorometil-piridina-2,4-diol (11,06 g, 49,4 mmol) en DCM (100 ml) y se añadió Et₃N (13,8 ml, 98,7 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota Tf₂O (16,2 ml, 98,7 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF (100 ml). Se añadió BnNH₂ (16,2 ml, 148 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando el producto bruto (53 g). Los dos productos brutos se combinaron. La cromatografía en columna a través de sílice eluyendo con 95:5 □ 90:10 de Pentano:EtOAc dio el compuesto del título (15,93 g) en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) □ 9,68-9,64 (m, 1H), 9,36-9,32 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 10H), 6,38 (s, 1H), 4,81 (d, 2H), 4,55 (d, 2H); EMBR (IQPA y EN) m/z 403 [MH]⁺.

Preparación 18

N2,N4-Dibencil-6-trifluorometil-piridina-2,3,4-triamina

Se disolvió N2,N4-dibencil-3-nitro-6-trifluorometil-piridina-2,4-diamina (15,9 g, 35,6 mmol) en una mezcla de THF (100 ml) y MeOH (200 ml). Se añadió Níquel Raney (3,18 g, 20% en peso) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a 551,58 kPa (80 psi) de H₂ durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite retirando el catalizador y el filtrado se concentró al vacío, dando un aceite. La trituración en MeOH con una pequeña cantidad de agua dio un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con MeOH frío y se secó al vacío, dando el compuesto del título (9,02 g) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃) □ 7,43-7,28 (m, 10H), 6,57 (s, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,39 (d, 2H), 2,49 (s a, 2H); EMBR (IQPA y EN) m/z 373 [MH]⁺.

Preparación 19

Éster etílico del ácido 2,4-dihidroxi-6-trifluorometil-nicotínico

Se añadió piridina (53 ml/660 mmol) para disolver el éster etílico del ácido 3-amino-4,4,4-trifluorocrotónico (100 g/546 mmol) en DCM (6000 ml). Después, la mezcla se puso en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 5°C suspendiéndola en un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de etilmalonilo durante aprox. 1 h de tal forma que la temperatura no superara 20°C. La solución parda pálida resultante se agitó a 5°C durante 3 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, dando una solución verde oscura. Después, la mezcla se lavó con HCl (ac.) 1 M (200 ml) y después con NaHCO₃ (ac.) sat. (250 ml). Los lavados acuosos se re-extrajeron secuencialmente con más DCM (2 x 250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite verde oscuro de éster etílico del ácido 3-(2-etoxicarbonil-acetilamino)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoico bruto (175 g). Una porción del material bruto (120 g) se disolvió en EtOH (300 ml) y se puso en atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió en varias porciones *tert*-butóxido potásico (54 g/480 mmol) de tal forma que la temperatura no superara 60°C, dando como resultado una solución de color púrpura. Después, la mezcla se calentó a 70°C durante 3 h. Después, se añadió EtOH (100 ml) para reducir la viscosidad y se calentó a

80°C durante una hora más. Después, la mezcla se dejó enfriar y después se concentró al vacío hasta un sólido rojo. La mezcla se disolvió en agua (500 ml) y después se añadió ácido cítrico (180 g), provocando la precipitación. Después, se añadió EtOAc (600 ml), la mezcla se vertió en un embudo de decantación y la fase acuosa se separó por decantación. La fase orgánica que contenía mucho sólido no disuelto se filtró, dando el compuesto del título (46,5 g) en forma de un sólido blanco. La concentración del filtrado orgánico y la trituración con MeOH proporcionaron más cantidad del compuesto del título (15,3 g) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (d_6 -DMSO, 400 MHz) \square 1,20-1,25 (t, 3H), 4,20-4,25 (c, 2H), 6,8 (s, 1H)

Preparación 20

6-Trifluorometil-piridina-2,4-diol

Se añadió en varias porciones éster etílico del ácido 2,4-dihidroxi-6-trifluorometil-nicotínico (62 g/247 mmol) durante 30 min a HCl (ac.) 6 M (620 ml) a la temperatura de reflujo. Después, la mezcla resultante se calentó a 100°C durante una noche con agitación vigorosa para obtener la completa solución. Después, la solución se dejó enfriar y se concentró al vacío hasta un sólido blanco. Éste se suspendió en agua (250 ml) y se ajustó a pH 7 con amoníaco conc. para conseguir una suspensión de color blanco intenso. El sólido resultante se recogió por filtración, se aclaró a través con agua fresca y se secó, proporcionando el compuesto del título (44,0 g) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (d_6 -DMSO, 400 MHz) \square 6,05 (s, 1H), 6,6 (s, 1H)

Preparación 21

[2,3-Diamino-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-bencilcarbamato de etilo

Se disolvió [2-amino-3-nitro-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-bencilcarbamato de etilo bruto (65 g, 170 mmol) en etanol (1000 ml) y se añadió Pd al 10%-C (6 g). La hidrogenación a 40°C y a 275,79 kPa (40 psi) durante 1 hora dio la completa reducción del grupo nitro. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad y a presión reducida, dando un semi-sólido pardo claro. La trituración con *t*-butil metil éter (150 ml) seguido de filtración y lavado con el mismo disolvente (30 ml) dio el compuesto del título (36 g, rendimiento del 60%) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (DMSO- d_6) \square 7,30-7,21 (m, 5H), 6,32 (s ancho, 1H), 6,15 (s ancho, 2H), 5,39 (s ancho, 2H), 5,00 (d ancho, 1H), 4,25 (d ancho), 4,09 (d ancho, 2H), 1,12 (s ancho, 3H); EMBR (EN^+) m/z 355 (MH^+)

Preparación 22

[2-Amino-3-nitro-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-bencilcarbamato de etilo

Se disolvió [2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-bencilcarbamato de etilo (63 g, 160 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) y a esto se le añadió una solución de amoníaco 0,880 (100 ml), dando dos fases. Se transfirió a un recipiente a presión, se selló y se calentó a 80°C con agitación durante 2 horas. El tetrahidrofurano se evaporó y el residuo se repartió entre salmuera saturada y éter dietílico. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, dando una suspensión amarilla espesa (65 g) del producto bruto.

EMBR (EN^+) m/z 385 (MH^+), (EN^-) m/z 383 (M^-).

Preparación 23

[2-Cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-bencilcarbamato de etilo

Se disolvió bencil-(2-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-il)-amina (57 g, 170 mmol) en tetrahidrofurano (750 ml) y se agitó en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo/sal a -5°C. Se añadió gota a gota una solución de *t*-butóxido potásico (21,2 g, 189 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) durante un periodo de ~30 minutos, manteniendo la temperatura entre -5° y 0°C, dando una mezcla de reacción de color rojo oscuro. Después, la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de una solución de cloroformiato de etilo (21,4 g, 198 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C.

El baño de refrigeración se retiró y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 1 hora, dando una solución turbia parda clara. A la evaporación del disolvente le siguió la repartición del residuo entre salmuera saturada (50 ml) y *t*-butil metil éter (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) seguido de salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, dando un aceite pardo. El aceite se disolvió en *n*-pentano (250 ml) y se almacenó a temperatura ambiente durante una noche.

La solución de *n*-pentano se decantó de una brea parda oscura que había precipitado. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título en forma de un aceite viscoso pardo pálido (63 g, rendimiento del 91%).

^1H RMN (CDCl_3) \square 7,28-7,10 (m, 5H), 4,80 (s, 2H) 4,15 (c, 2H) 1,18 (t, 3H); EMBR (EN^+) m/z 404/406 (MH^+).

Preparación 24

Bencil-(2-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-il)-amina

Se añadió 4-bencilamino-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-2-ol (61,7 g, 197 mmol) a dicloruro fenilfosfónico (180 ml) y se calentó a 100°C en un baño de aceite, en atmósfera de N_2 durante una noche. El material de partida se disolvió

después de un periodo de calentamiento, dando una solución amarilla clara. Después, la mezcla se inactivó en agua enfriada con hielo (600 g de hielo + 100 ml de agua), dando un sólido amarillo pálido. Se retiró por filtración y el sólido se lavó bien con agua. El sólido se disolvió en acetato de etilo (600 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido sódico (10% p/v) hasta que no se observó efervescencia y el pH de los lavados acuosos era básico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, dando un sólido amarillo sucio. Después, el sólido se disolvió en éter dietílico. Después, a esto se le añadió *n*-hexano hasta que la solución se volvió turbia. Después de unos minutos, se formó un sólido flotante espeso, que después se retiró por filtración, se lavó con *n*-hexano y se secó, dando el compuesto del título (60,59 g, rendimiento del 92%).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,44-7,30 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (s ancho, 1H) 4,53 (d, 2H); EMBR (EN^+) m/z 332 (MH^+).

10 Preparación 25

2-Cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-ilamina

Se agitó bencil-(2-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-il)-amina (3,1 g, 9,3 mmol) en 5 ml de ácido sulfúrico concentrado durante 0,5 h antes de verter cuidadosamente la solución en un vaso de precipitación de hielo picado. Se añadió en porciones K_2CO_3 sólido hasta que se alcanzó un pH básico y la fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío, proporcionando 2,2 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,06 (s, 1H), 5,87 (s a, 2H); EMBR (IQEN) m/z 240 [M-H] $^+$

Preparación 26

Éster etílico del ácido (2-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-il)-carbámico

Se agitó 2-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-ilamina (2,2 g, 9,1 mmol) en 2-MeTHF (20 ml) y se añadió trietilamina (1,52 ml, 10,9 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo a -5°C antes de la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (1,04 ml, 10,9 mmol), la solución se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se añadieron 20 ml de EtOAc y 10 ml de H_2O y las fases se separaron y se lavaron con 2 x 10 ml más de una solución saturada de salmuera. El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 , se concentró al vacío y se preabsorbió sobre una columna de sílice. La elución con 9:1 de Hept:EtOAc, dio 2,1 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 4,35-4,30 (t, 2H), 1,38-1,35 (ct, 3H); EMBR (IQEN) m/z 312 [M-H] $^+$

Preparación 27

Éster etílico del ácido (2-bencilamino-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-il)-carbámico

Se disolvió éster etílico del ácido (2-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-il)-carbámico (300 mg, 0,96 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano, se añadió bencilamina (0,103 ml, 0,96 mmol) seguido de trietilamina (0,194 ml, 1,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante una noche. El disolvente se retiró, el sólido se repartió entre acetato de etilo/agua (50 ml/30 ml) y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 10% de metanol en acetato de etilo, dando 323 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 10,75 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 4,82 (d, 2H), 4,31 (c, 2H), 1,36 (t, 3H); EMBR (IQPA) m/z 385 [MH] $^+$

Preparación 28

Éster etílico del ácido (3-amino-2-bencilamino-6-trifluorometil-piridin-4-il)-carbámico

Se disolvió éster etílico del ácido (2-bencilamino-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-il)-carbámico (95 mg, 0,25 mmol) en 10 ml de etanol, después se añadió Níquel Raney (20 mg, 20% PM) y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una bomba a 344,73 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró a través de arbocel y el filtrado se concentró al vacío, dando 88 mg del compuesto del título en forma de una goma de color verde pálido.

EMBR (IQPA) m/z 355 [MH] $^+$

Preparación 29

4-Bencilamino-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo(4,5-c)piridina-2-ona

Se disolvió éster etílico del ácido (3-amino-2-bencilamino-6-trifluorometil-piridin-4-il)-carbámico (88 mg, 0,25 mmol) en 5 ml de ácido acético y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante una noche. El disolvente se retiró y la goma se repartió entre agua/acetato de etilo. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO_4 , el disolvente se retiró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente del 1% al 5% de metanol en acetato de etilo, dando 37 mg del compuesto del título en forma de una goma incolora.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 10,56 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 5H), 6,61-6,58 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,61 (d, 2H); EMBR (IQPA) m/z 309 [MH] $^+$

55 Preparación 30

4-Bencilamino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo(4,5-c)piridina-2-ona

Se disolvió 4-bencilamino-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo(4,5-c)piridina-2-ona (100 mg, 0,32 mmol) en 5 ml de dimetilformamida, se añadió carbonato potásico (89 mg, 0,65 mmol) seguido de 5-clorometil-2-metilpiridina (46 mg, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante una noche. La espectroscopía de masas mostró el producto esperado con una pequeña cantidad de producto bibencilado. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo/agua. La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO₄, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente del 1% al 10% de metanol en acetato de etilo, dando 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (d₆-DMSO): δ 8,46 (s, 1H), 7,57-7,55 (dd, 1H), 7,38-7,16 (m, 7H), 6,63 (t, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,59 (d, 2H), 2,40 (s, 3H); EMBR (IQPA) m/z 414 [MH]⁺

Preparación 31Éster etílico del ácido (2-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

Se añadió carbonato potásico (88 mg, 0,64 mmol) a una solución agitada de éster etílico del ácido (2-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-il)-carbámico (100 mg, 0,32 mmol) en acetona (10 ml). Se añadió 5-(clorometil)-2-metilpiridina (54,2 mg, 0,38 mmol) seguido de yoduro sódico (57,4 mg, 0,38 mmol) y la suspensión se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se añadieron 20 ml de EtOAc y las fases orgánicas se lavaron con 2 x H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, proporcionando un aceite rojo. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con Hept:EtOAc, 3:2, dando 54 mg del compuesto del título en forma de un sólido naranja.

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 7,54-7,51 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16-7,15 (d, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,23-4,18 (ct, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,26-1,22 (t, 3H); EMBR (IQEN) m/z 419 [MH]⁺

Preparación 32Éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

Se disolvió éster etílico del ácido (2-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (54 mg, 0,13 mmol) en THF (1 ml) y se transfirió a un reactival de 10 ml. Se añadió amoníaco 880 (1 ml), el recipiente se selló y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró al vacío, dando un aceite bruto que se purificó directamente por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 100%, dando 27 mg del compuesto del título en forma de un residuo amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, 1H), 7,15-7,13 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,25 (s a, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,23-4,14 (ct, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,22-1,19 (t, 3H); EMBR (IQPA) m/z 400 [MH]⁺

Preparación 334-Bencilamino-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-2-ol

Se disolvió 4-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-2-ol (65,1 g, 268 mmol) en tetrahidrofurano (350 ml) y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota bencilamina (86,3 g, 805 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) durante 30 minutos, dando una solución amarilla brillante. La reacción se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 18 horas (se formó un sólido durante la reacción). Después, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (200 ml) y después el sólido resultante (clorhidrato de bencilamina) se retiró por filtración. El filtrado se evaporó hasta bajo volumen a presión reducida, dando una suspensión amarilla espesa. Se añadió éter dietílico (300 ml) y el sólido amarillo se retiró por filtración y se secó sobre la capa de filtro, dando la sal de bencilamina (96,5 g). El producto deseado se liberó por repartición del sólido entre HCl acuoso 2 N y diclorometano y la cristalización en acetato de etilo/*n*-pentano dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (61,7 g, rendimiento del 73,4%).

¹H RMN (DMSO d₆) □ 9,04 (s ancho, 1H), 7,38-7,25 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 4,67 (d, 2H); EMBR (EN⁺) m/z 314 (MH⁺).

Preparación 344-Cloro-3-nitro-6-trifluorometil-piridin-2-ol

Se calentó 3-nitro-6-trifluorometil-piridina-2,4-diol (5,8 g, 26 mmol) en dicloruro fenilfosfónico (30 ml) a 100°C durante 19 horas. Después, la mezcla resultante se enfrió, se vertió en hielo (60 g) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa de carbonato ácido sódico (10% p/v) hasta que los lavados permanecieron básicos (pH ~8). Después, la fase orgánica de color amarillo oscuro se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, dando una goma amarilla. La trituración de la goma con diclorometano dio un sólido amarillo que se retiró por filtración y se secó (4,65 g). El sólido se disolvió en agua (25 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 2 N (7,5 ml), dando un precipitado blanco espeso que se retiró por filtración y se lavó con agua. El precipitado se disolvió en acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,75 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) □ 7,78 (s, 1H). ¹³C RMN (DMSO-d₆) □ 157,2 (s) 145,2 (c) 138,1 (s) 136,98 (s) 120,6 (c) 113,86 (s). EMBR (EN⁺) m/z 241/243 [MH]⁺

Preparación 35

3-Nitro-6-trifluorometil-piridina-2,4-diol

Se añadió 6-trifluorometil-piridina-2,4-diol (56 g, 310 mmol) en porciones de 3-5 g a ácido sulfúrico conc. (140 ml) con agitación, dando una solución parda pálida. La temperatura aumentó a ~50°C durante la adición. Se añadió gota a gota ácido nítrico (21,1 ml, 328 mmol, HNO₃ al 70% , d = 1,4 g/ml) a una velocidad tal para mantener una temperatura de la reacción de entre 45° y 50°C que requirió aproximadamente 90 minutos. Cuando se había añadido todo el ácido nítrico, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (~1,3 kg) con agitación, y después de unos minutos se formó un precipitado amarillo pálido que se retiró por filtración, se disolvió en acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. Se obtuvo un segundo cultivo de material por extracción del filtrado acuoso con acetato de etilo. Los lotes se combinaron y la purificaron por cristalización en acetato de etilo/*n*-heptano dio el compuesto del título en forma de un sólido 'esponjoso' blanco (49,5 g, rendimiento del 71%).

¹H RMN (DMSO-d₆) □ 6,82 (s, 1H). ¹³C RMN (DMSO-d₆) □ 159,82 (s) 157,58 (s) 143,10 (s ancho) 127,26 (s) 120,85 (c) 102,83 (s).

Preparación 3615 1-Óxido de 2,6-dibromopiridina

Se disolvió 2,6-dibromopiridina (79 g, 334 mmol) en 800 ml de diclorometano seco, se enfrió en atmósfera de nitrógeno a 5°C y después se añadió en una porción peróxido de hidrógeno de urea (104 g, 1,1 mol). Cuando la mezcla se había enfriado de nuevo a 3°C, se añadió una solución de anhídrido del ácido trifluoroacético (140 ml, 1 mol) en 100 ml de DCM mediante un embudo de adición durante 45 min, mientras se mantenía la temperatura entre 5-7°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo a 10°C y se añadió gota a gota Na₂SO₃ ac. al 10% (~50 g/500 ml) durante 60 minutos hasta que el ensayo con papel de yoduro de almidón fue negativo. La mezcla resultante se filtró retirando una cantidad de sólido esponjoso y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida, dando un sólido pardo claro. La recristalización del producto bruto usando 600 ml de acetona en ebullición dio 48,47 g del compuesto del título.

¹H RMN (CDCl₃) □ 7,65 (d, 2H), 6,95 (m, 1H).

Preparación 3730 1-Óxido de 2,6-dibromo-4-nitro piridina

Se añadió 1-óxido de 2,6-dibromopiridina (10 g, 39,5 mmol) a 65 ml de ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente sin refrigeración. Se mezclaron ácido sulfúrico concentrado (15 ml) y ácido nítrico (13,3 ml) y la mezcla se puso en un embudo de adición compensador de presión. La mezcla de reacción se calentó a 79°C y después se añadió en porciones la mezcla de nitración durante 25 minutos. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó a 83-85°C durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre ~250 g de hielo picado. Se formó un sólido amarillo muy pálido que se retiró por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante una noche, dando 10,9 g del compuesto del título.

¹H RMN (CDCl₃) □ 8,45 (s, 2H).

Preparación 3840 2,6-Dibromo-piridin-4-ilamina

Se recogió 1-óxido de 2,6-dibromo-4-nitropiridina (14,5 g, 48,6 mmol) en 130 ml de ácido acético, se añadió en porciones polvo de hierro (11 g, 196,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadieron 500 ml de agua y el producto se extrajo con EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con 300 ml de agua, después con 300 ml de una solución sat. de K₂CO₃ y después con 300 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío, dando 11,1 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃) □ 6,65 (s, 2H), 4,4-4,1 (s ancho, 2H).

EMBR (EN⁺) m/z 251,253 [MH]⁺

Preparación 3950 2,6-Dibromo-piridin-4-il-N-nitroamina

Se disolvió 2,6-dibromo-piridin-4-ilamina (11 g, 43,6 mmol) en 100 ml de ácido sulfúrico a temperatura ambiente y después se enfrió a -5°C. Se añadieron gota a gota 6 ml de ácido nítrico manteniendo la temperatura entre -10°C y -5°C y la mezcla se agitó a -5°C durante 30 minutos. Después, la mezcla se vertió en 400 ml de hielo picado. El sólido formado se retiró por filtración y después se disolvió en EtOAc. El agua residual se retiró y la fase orgánica se lavó con 300 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío, dando 12,5 g del producto del título en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) □ 6,85 (s 1H), 5,7-5,4 (s ancho, 2H).

Preparación 40

2,6-Dibromo-3-nitro-piridin-4-ilamina

Se calentó ácido sulfúrico concentrado (250 ml) en un baño de aceite hasta que la temperatura del ácido alcanzó 47°C. Se añadió en porciones 2,6-dibromo-piridin-4-il-N-nitroamina (34,0 g, 114,5 mmol) durante 35 min. La temperatura de la mezcla aumentó gradualmente durante el periodo de adición hasta que al final fue de 56°C. La mezcla se agitó a 53-55°C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se vertió en ~2 l de hielo picado con agitación. El producto se precipitó y se retiró por filtración. Se combinó con otro lote 00110916-140-001 de una reacción a escala idéntica. La amino nitro piridina húmeda bruta se disolvió en 700 ml de EtOAc y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 150 ml), 1 x 150 ml de NaHCO₃ ac. y salmuera (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida, dando 28 g del compuesto del título.

¹H RMN (CDCl₃) □ 7,3-7,2 (s ancho, 1H), 7,55 (s, 2H).

Preparación 41N-2,N-4-Dibencil-6-bromo-3-nitro-piridina-2,4-diamina

Se suspendió 2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-ilamina (6,5 g, 21,9 mmol) en HCl concentrado (100 ml), se enfrió a 0°C y después se añadió nitrito sódico (7,5 g, 109 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de agua fría y la mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 100 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío, dando 5,8 g de 2,6-dibromo-3-nitro-4-cloro-piridina en forma de un aceite naranja. El aceite se disolvió en 80 ml de THF y se enfrió a 0°C. Se disolvió bencilamina (94,9 ml, 44,9 mmol) en 20 ml de THF y se añadió gota a gota a la reacción seguido de carbonato potásico (6,6 g, 48,2 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se calentó a 50°C durante una noche. Después de que se completara la reacción, la mezcla se repartió entre agua (150 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con 200 ml de agua y 200 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. Se añadieron 100 ml de etanol y la mezcla se sonicó durante cinco minutos y se dejó en la campana extractora de humos durante una noche. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con 30 ml de etanol, dando 4,56 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) □ 9,6-9,4 (m ancho, 2H), 7,4-7,2 (m, 10H), 6,2 (s, 1H), 4,8 (d, 2H), 4,45 (d, 2H).

EMBR (EN⁺) m/z 413,415 [MH]⁺

Preparación 42N-2,N-4-Dibencil-3-nitro-6-vinil-piridina-2,4-diamina

Se disolvió N-2,N-4-dibencil-3-nitro-6-vinil-piridina-2,4-diamina (2 g, 5 mmol) en THF (60 ml) y se añadieron vinil tributilestaño (3,4 g, 10,8 mmol), acetato de paladio (350 mg, al 10% en peso) y trifetilfosfina (380 mg). La mezcla se desgasificó con argón y después se calentó a 80°C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en pentano como eluyente, dando 1,9 g del compuesto del título en forma de un sólido naranja.

¹H RMN (CDCl₃) □ 9,65 (s ancho, 1H), 9,4 (s ancho, 1H), 7,45-7,2 (m, 10H), 6,5-6,4 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,5 (m, 1H), 4,85 (d, 2H), 4,55 (d, 2H).

EMBR (EN⁺) m/z 361 [MH]⁺

Preparación 434,6-Bis-bencilamino-5-nitro-piridina-2-carbaldehído

Se disolvió N-2,N-4-dibencil-3-nitro-6-vinil-piridina-2,4-diamina (800 mg, 2 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 30 ml de agua y después tetróxido de osmio (60 mg, 0,2 mmol) seguido de metaperyodato sódico (1,2 g, 5,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml), la fase orgánica se lavó con 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en pentano como eluyente, dando 450 mg del compuesto del título en forma de un sólido naranja.

¹H RMN (CDCl₃) □ 9,78 (s, 1H), 9,55 (s ancho, 1H), 9,3 (s ancho, 1H), 7,4-7,2 (m, 10H), 7,62 (s, 1H), 5,5 (m, 1H), 4,9 (d, 2H), 4,6 (d, 2H).

EMBR (EN⁺) m/z 363 [MH]⁺

Preparación 44N-2,N-4-Dibencil-6-morfolin-4-il-metil-3-nitro-piridina-2,4-diamina

Se disolvió 4,6-bis-bencilamino-5-nitro-piridina-2-carbaldehído (150 mg, 0,41 mmol) en 15 ml de diclorometano a temperatura ambiente y se añadió 2-metoxi-etilamina (43 mg, 0,49 mmol) seguido de ácido acético (25 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (130 mg, 0,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le añadieron 20 ml de agua y después la fase orgánica se aisló, se lavó con 20 ml de agua y después se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío, dando 180 mg del compuesto del título en forma de una goma naranja.

^1H RMN (CDCl_3) \square 9,55 (s ancho, 1H), 9,4 (s ancho, 1H), 7,4-7,2 (m, 10H), 6,19 (s, 1H), 4,8 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 3,6 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,3 (s, 2H), 2,35 (m, 4H).

EMBR (EN^+) m/z 434 [MH] $^+$

Preparación 45

5 *N*-2,*N*-4-Dibencil-6-morfolin-4-il-metil-piridina-2,3,4-triamina

Se disolvió *N*-2,*N*-4-dibencil-6-morfolin-4-il-metil-3-nitro-piridina-2,4-diamina (190 mg, 0,43 mmol) en 30 ml de metanol, se añadió níquel Raney (40 mg, al 20% en peso) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente a 551,58 kPa (80 psi) de hidrógeno durante 1 hora. Después de que se completara, la mezcla se filtró a través de arbocel y el disolvente se retiró al vacío, dando 180 mg del compuesto del título en forma de un aceite verde.

10 ^1H RMN (CD_3OD): \square 7,4-7,2 (m, 10H), 6,1 (s, 1H), 4,6 (d, 2H), 4,4 (d, 2H), 3,3 (m, 6H), 2,4-2,2 (s ancho, 2H), 2,15 (m, 4H).

EMBR (EN^+) m/z 417 [MH] $^+$

Preparación 46

N-2,*N*-4-Dibencil-6-etil-piridina-2,3,4-triamina

15 Se disolvió *N*-2,*N*-4-dibencil-3-nitro-6-vinil-piridina-2,4-diamina (300 mg, 0,75 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano, se añadió níquel Raney (40 mg, al 13% en peso) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente a 413,69 kPa (60 psi) de hidrógeno durante 1,5 horas. Después de que se completara, la mezcla se filtró a través de arbocel y el disolvente se retiró al vacío, dando 230 mg del compuesto del título.

20 ^1H RMN (CDCl_3): \square 7,40-7,20 (m, 5H), 6,0 (s, 1H), 4,90-4,80 (s ancho, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,35 (d, 2H), 2,55 (c, 2H), 1,20 (t, 3H).

Preparación 47

1-(4,6-*Bis*-bencilamino-5-nitro-piridin-2-il)-etanona

25 Se disolvió *N*-2,*N*-4-dibencil-6-bromo-3-nitro-piridina-2,4-diamina (800 mg, 1,94 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano, después se añadió (1-etoxivinil)-tri-*n*-butilestaño (909 mg, 2,52 mmol) seguido de acetato de paladio (90 mg, p/p) y trifenilfosfina (100 mg, p/p) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadieron 30 ml de acetato de etilo y 40 ml de una solución de HCl 3 N. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos a 60°C. La fase orgánica se separó, se lavó con 50 ml de salmuera y el disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en pentano, dando 680 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

30 ^1H RMN (CDCl_3): \square 9,55 (s ancho, 1H), 9,35 (s ancho, 1H), 7,40-7,0 (m, 10H), 6,75 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,85 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 2,50 (s, 3H).

EMBR (EN^+) m/z 377 [MH] $^+$

Preparación 48

N-2,*N*-4-Dibencil-6-difluorometil-3-nitro-piridina-2,4-diamina

35 Se disolvió 4,6-*bis*-bencilamino-5-nitro-piridina-2-carbaldehído (250 mg, 0,69 mmol) en 15 ml de diclorometano y se enfrió a 0°C, después se añadió trifluoruro de *bis*-(2-metoxietil)aminoazufre (611 mg, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadieron 30 ml de agua y después la fase orgánica se aisló, se lavó con 30 ml de una solución saturada de carbonato potásico y salmuera y después se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en pentano, dando 220 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

40 ^1H RMN (CDCl_3) \square 9,60 (s ancho, 1H), 9,3 (s ancho, 1H), 7,4-7,2 (m, 10H), 6,30 (s, 1H), 6,35-6,05 (t, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,50 (d, 2H).

EMBR (EN^+) m/z 385 [MH] $^+$

45 Preparación 49

4,6-*Bis*-bencilamino-5-nitro-piridina-2-carbonitrilo

50 Se suspendió *N*-2,*N*-4-dibencil-6-bromo-3-nitro-piridina-2,4-diamina (500 mg, 1,21 mmol) en 10 ml de tolueno, después se añadió cianuro de tributilestaño (765 mg, 2,42 mmol) seguido de acetato de paladio (60 mg, p/p) y trifenilfosfina (70 mg, p/p) y la mezcla se sometió a microondas a 130°C durante 25 minutos. Después de que se completara la reacción, el disolvente se retiró al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en pentano, dando 408 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (CDCl_3): \square 9,65 (s ancho, 1H), 9,30 (s ancho, 1H), 7,40-7,20 (m, 10H), 6,40 (s, 1H), 4,75 (d, 2H), 4,50 (d, 2H).

EMBR (EN^+) m/z 360 $[\text{MH}]^+$

Preparación 50

5 (4,6-Bis-bencilamino-5-nitro-piridin-2-il)-metanol

Se suspendió *N*-2,*N*-4-dibencil-6-bromo-3-nitro-piridina-2,4-diamina (315 mg, 0,87 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a 0°C, después se añadió borohidruro sódico (40 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. La mezcla se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se aisló, se lavó con 15 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío, dando 315 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (CDCl_3): \square 9,50 (s ancho, 1H), 7,40-7,20 (m, 10H), 5,85 (s, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,35 (s, 2H).

EMBR (EN^+) m/z $[\text{MH}]^+$

Preparación 51

N-2,*N*-4-Dibencil-6-bromometil-3-nitro-piridina-2,4-diamina

15 Se disolvió (4,6-bis-bencilamino-5-nitro-piridin-2-il)-metanol (300 mg, 0,82 mmol) en 20 ml de diclorometano y se enfrió a 0°C, después se añadió trifetilfosfina (237 mg, 0,91 mmol) seguido de *N*-bromosuccinimida (161 mg, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20% en pentano, dando 220 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

20 ^1H RMN (CDCl_3): \square 9,59 (s ancho, 1H), 9,40 (s ancho, 1H), 7,40-7,20 (m, 10H), 6,15 (s, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,15 (s, 2H).

EMBR (EN^+) m/z 427,429 $[\text{MH}]^+$

Preparación 52

N-2,*N*-4-Dibencil-6-metoximetil-3-nitro-piridina-2,4-diamina

25 Se disolvió *N*-2,*N*-4-dibencil-6-bromometil-3-nitro-piridina-2,4-diamina (100 mg, 0,23 mmol) en 10 ml de metanol y después se añadió metóxido sódico (25 mg, 0,46 mmol) seguido de agitación a 60°C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el material bruto se repartió entre 10 ml de diclorometano y 10 ml de agua. La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío, dando 80 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

30 RMN (CDCl_3): \square 9,59 (s ancho, 1H), 9,40 (s ancho, 1H), 7,40-7,20 (m, 10H), 6,20 (s, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

EMBR (EN^+) m/z 379 $[\text{MH}]^+$

Preparación 53

N-2,*N*-4-Dibencil-3-nitro-6-pirazin-2-il-piridina-2,4-diamina

35 Se disolvieron *N*-2,*N*-4-dibencil-6-bromo-3-nitro-piridina-2,4-diamina (100 mg/0,242 mmol), 2-tri-*n*-butilestanilpirazina (116 mg/0,315 mmol), acetato de paladio (15 mg) y trifetilfosfina (20 mg) en tolueno (2 ml) y se sometieron a radiación por microondas a 130°C durante 25 minutos en un Biotage Initiator. La reacción se repitió dos veces más a la misma escala. Las tres reacciones se combinaron, se diluyeron con EtOAc (10 ml), se lavaron con agua (5 ml) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con 10:1 de Pentano:EtOAc dio el compuesto del título (105 mg) en forma de un sólido amarillo.

40 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) \square 4,60-4,65 (d, 2H), 4,90-4,95 (d, 2H), 7,20-7,40 (multip., 10H), 8,55-8,60 (multip., 2H), 9,40-9,50 (multip., 2H), 9,60 (multip., 1H); EMBR (IQEN) m/z 413 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 54

N-2,*N*-4-Dibencil-6-pirazin-2-il-piridina-2,3,4-triamina

45 Se disolvió *N*-2,*N*-4-dibencil-3-nitro-6-pirazin-2-il-piridina-2,4-diamina (105 mg/0,255 mmol) en MeOH (20 ml)/THF (20 ml). Se añadió níquel Raney (30 mg) y la reacción se puso a una presión de 551,58 kPa (80 psi) de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. Se filtró a través de celite y se concentró al vacío, dando el compuesto del título (95 mg) en forma de un aceite verde pálido.

EMBR (IQEN) m/z 383 $[\text{MH}]^+$, 381 $[\text{MH}]$.

50 Preparación 55

6-Alil-*N*2,*N*4-dibencil-3-nitro-piridina-2,4-diamina

5 Se agitó *N**2*,*N**4*-dibencil-6-bromo-3-nitro-piridina-2,4-diamina (1 g, 2,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y la solución se desgasificó con nitrógeno antes de la adición de acetato de paladio (109 mg, 0,48 mmol) y alitributilestano (1,1 ml, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos antes de calentar la suspensión a 80°C durante 16 h. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó directamente por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con pentano:EtOAc, 9:1, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, (696 mg, 77%)

¹H RMN (CDCl₃) □ 3,23-3,25 (d, 2H), 4,47-4,49 (d, 2H), 4,81-4,82 (d, 2H), 5,07-5,14 (m, 2H), 5,89-5,99 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 11H); EMBR (EN) m/z 375 [MH]⁺

Preparación 56

10 (4,6-*Bis*-bencilamino-5-nitro-piridin-2-il)-acetaldehído

15 Se suspendió 6-alil-*N*2,*N*4-dibencil-3-nitro-piridina-2,4-diamina (1,0 g, 2,7 mmol) en una mezcla de 15 ml de tetrahidrofurano y 30 ml de agua. Después de la adición de osmiato potásico (148 mg, 0,4 mmol) y peryodato sódico (1,17 g, 5,4 mmol), la solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (20 ml), las fases se repartieron y el extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 100%, proporcionando 3-(4,6-*bis*-bencilamino-5-nitro-piridin-2-il)-propano-1,2-diol (992 mg, 91%). El diol intermedio se agitó en 20 ml de acetona en presencia de peryodato sódico (1,17 g, 5,5 mmol). Después de 2 h, la solución se repartió entre EtOAc y agua y el extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se concentró, dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja, (962 mg, 96%).

20 ¹H RMN (CDCl₃) □ 3,49 (d, 2H), 4,49-4,50 (d, 2H), 4,65-4,66 (d, 2H), 7,52-7,90 (m, 11H), 10,03 (s, 1H); CLEM (IQPA+) TA @ 3,74 min, m/z 409 [MH]⁺

Preparación 57

2-(4,6-*Bis*-bencilamino-5-nitro-piridin-2-il)-etanol

25 Se agitó (4,6-*bis*-bencilamino-5-nitro-piridin-2-il)-acetaldehído (250 mg, 0,66 mmol) en 15 ml de diclorometano. Se añadió borohidruro sódico (38 mg, 0,99 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron, dando un sólido bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con pentano:EtOAc, de 4:1 a 1:1, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, (134 mg, 53%).

30 ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,68-2,70 (t, 2H), 3,83-3,86 (t, 2H), 4,49-4,51 (d, 2H), 4,72-4,74 (d, 2H), 5,86 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 10H), 9,50-9,54 (d a, 2H); EMBR (EN) m/z 379 [MH]⁺

Preparación 58

*N*2,*N*4-Dibencil-6-(2-metoxi-etil)-3-nitro-piridina-2,4-diamina

35 Se suspendió 2-(4,6-*bis*-bencilamino-5-nitro-piridin-2-il)-etanol (134 mg, 35 mmol) en una mezcla de diclorometano (15 ml) y trietilamina (59 □l, 0,43 mmol) y la solución se enfrió a 5°C en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (33 □l, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 10 ml más de DCM y los extractos orgánicos se lavaron con 2 x K₂CO₃ (solución ac. al 10%), se secaron y se concentraron, proporcionando un aceite bruto. El mesilato intermedio se suspendió en acetona (20 ml) y se añadió metóxido sódico (96 mg, 1,7 mmol), calentando la mezcla a la temperatura de reflujo durante 1 h. El disolvente residual se retiró al vacío, se añadió DCM y la solución se lavó con 2 x H₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con Pent:EtOAc, de 8:1 a 4:1, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, (68 mg, 47%).

40 ¹H RMN (CDCl₃) □ 2,70-2,73 (t, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,64-3,67 (t, 2H), 4,49-4,50 (d, 2H), 4,81-4,82 (d, 2H), 5,91 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 10H), 9,40-9,48 (d a, 2H); EMBR (EN) m/z 393 [MH]⁺

45 Preparación 59

*N**2*,*N**4*-Dibencil-6-(2-metoxi-etil)-piridina-2,3,3-triamina

50 Se agitó *N**2*,*N**4*-dibencil-6-(2-metoxi-etil)-3-nitro-piridina-2,4-diamina (65 mg, 0,17 mmol) en THF (10 ml) en presencia de Níquel Raney (al 20% en peso, 13 mg). La mezcla se agitó a TA, a 413,69 kPa (60 psi) de H₂ durante 2 h, después se filtró a través de una capa de Arbocel y se lavó con 2 x THF. El filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite pardo, (47 mg, 78%), que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EMBR (EN) m/z 363 [MH]⁺

Preparación 60

1-Bencil-4-bencilamino-6-(2-metoxi-etil)-1,3-dihidro-imidazof[4,5-*c*]piridina-2-ona

55 Se agitó *N**2*,*N**4*-dibencil-6-(2-metoxi-etil)-piridina-2,3,3-triamina (47 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se añadió *N,N*-carbodiimidazol (105 mg, 0,65 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se concentró al vacío y se purificó directamente por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM al 100%

a 96:4, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido pardo pálido, (32 mg, 64%) presente en forma de una mezcla 3:2 con la 1-desazapurina isomérica.

EMBR (EN) m/z 389 [MH]⁺

Preparación 61

5 N2,N4-Dibencil-6-[2-(2-metoxi-etilamino)-etil]-3-nitro-piridina-2,4-diamina

Se suspendió N²*,N⁴*-dibencil-3-nitro-6-vinil-piridina-2,4-diamina (50 mg, 0,14 mmol) en 2-metoxi-etilamina (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Los excesos de reactivos se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml), se lavó con 2 x H₂O, se secó y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM:MeOH, 92:8, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, (58 mg, 96%).

¹H RMN (CDCl₃) □ 2,75-2,80 (m, 4H), 2,96-3,00 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,48-3,51 (t, 2H), 4,48-4,49 (d, 2H), 4,76-4,78 (d, 2H), 5,87 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 10H), 9,41-9,51 (dt, 2H); EMBR (EN) m/z 436 [MH]⁺

Preparación 62

Éster *terc*-butílico del ácido [2-(4,6-*bis*-bencilamino-5-nitro-piridin-2-il)-etil]-(2-metoxi-etil)-carbámico

15 Se suspendió N²*,N⁴*-dibencil-6-[2-(2-metoxi-etilamino)-etil]-3-nitro-piridina-2,4-diamina (150 mg, 0,34 mmol) en DCM (10 ml) y la solución se enfrió a 0°C antes de la adición gota a gota de anhídrido de boc (95 □l, 0,41 mmol) en forma de una solución en 5 ml de DCM. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 1 h se inactivó con 10 ml de H₂O. El extracto orgánico se secó y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, (170 mg, 92%).

20 ¹H RMN (CDCl₃) □ 1,41 (s, 9H), 2,68 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,42 (s a, 2H), 3,50 (m, 4H), 4,47-4,48 (d, 2H), 4,80-4,81 (d, 2H), 5,82 (s, 1H), 7,24-7,39 (m, 10H); EMBR (EN) m/z 536 [MH]⁺

Preparación 63

N2,N4-Dibencil-3-nitro-6-oxazol-2-il-piridina-2,4-diamina

25 A una solución agitada de oxazol (1,13 ml, 17,1 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió gota a gota butillitio (12,8 ml, 20,5 mmol) a -78°C (baño de hielo seco/acetona), manteniendo la velocidad de adición lo suficientemente lenta para que la temperatura de reacción no superase -60°C. La solución se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y después se añadió gota a gota una solución de cloruro de cinc (5,00 g, 36,7 mmol) en THF (30 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a -78°C y después el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA.

30 Una alícuota (19 ml) de la mezcla de reacción se añadió mediante una jeringa a un vial para microondas pre-sellado y purgado con nitrógeno (Biotage, 10-20 ml) que contenía N²*,N⁴*-dibencil-6-bromo-3-nitro-piridina-2,4-diamina (1,11 g, 2,68 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (373 mg, 0,53 mmol). El vial se calentó por irradiación con microondas (Biotage, Initiator 8) durante 15 minutos a 130°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se repartió entre 2-metil THF (80 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (80 ml). La mezcla se filtró y después se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron y después la fase acuosa se extrajo con más 2-metil THF (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El sólido pardo obtenido se trituró con EtOAc y el sólido se recogió por filtración y después se lavó con EtOAc, produciendo el producto en forma de un sólido pardo (1,03 g, 96%).

40 ¹H RMN (CDCl₃) □ 4,59 (d, J = 5,47 Hz, 2H) 4,91 (d, J = 5,47 Hz, 2H) 6,93 (s, 1H) 7,21 - 7,47 (m, 11H) 7,78 (s, 1H) 9,31-9,44 (m, 1H) 9,54-9,63 (m, 1H).

EMBR (EN⁺) m/z 402 [MH]⁺

Preparación 64

N2,N4-Dibencil-6-oxazol-2-il-piridina-2,3,4-triamina

45 Se disolvió N²*,N⁴*-dibencil-3-nitro-6-oxazol-2-il-piridina-2,4-diamina (1,02 g, 2,54 mmol) en THF (60 ml) y después se añadió MeOH (60 ml). La solución se hidrogenó sobre níquel Raney (210 mg, 0,25 mmol) en una atmósfera de hidrógeno a 551,58 kPa (80 psi) durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y después se evaporó, produciendo el compuesto del título en forma de una goma parda (944 mg, 100%). Se llevó a continuación sin purificación adicional por criterios de estabilidad.

CLEM T_r = 2,41 m/z 372 [MH]⁺

50 Preparación 65

N2,N4-Dibencil-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-nitro-piridina-2,4-diamina

Se disolvió N-metilimidazol (0,728 ml, 9,18 mmol) en THF seco (25 ml) y después la solución se enfrió a -15°C (baño de hielo/sal). A la solución se le añadió gota a gota *n*-butillitio en hexano (6,31 ml, 10,1 mmol) (el color cambio de incoloro a amarillo). La solución se dejó en agitación durante 1 hora a -15°C y después se añadió gota a gota una

solución de cloruro de cinc anhidro (5,00 g, 36,7 mmol) en THF seco (35 ml). La solución se agitó a -15°C durante 1 hora, después se dejó calentar lentamente a TA y después se agitó durante 1 hora más.

5 Una alícuota (16 ml) de la solución se añadió a un vial para microondas pre-sellado y purgado con nitrógeno (Biotage, 2,0-5,0 ml), que contenía *N**2*,*N**4*-dibencil-6-bromo-3-nitro-piridina-2,4-diamina (400 mg, 0,968 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (136 mg, 0,193 mmol). El vial se calentó por irradiación con microondas (Biotage Initiator 8) durante 15 minutos a 130°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y una solución 2 M de amoníaco (15 ml). La mayor parte de la fase acuosa se retiró usando un embudo de decantación (pequeña cantidad de emulsión entre fases). Las fases orgánicas se lavaron con más solución 2 M de amoníaco (15 ml) y después con salmuera (15 ml), después se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. 10 El material bruto se introdujo en una columna de sílice de Isco Companion (12 g, Redisep). Se eluyó con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 20:80 a 60:40 sobre 8 volúmenes de columna y después isocráticamente a 60:40 sobre 4 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (240 mg, 60%).

15 ¹H RMN (CD₃OD) □ 3,88 (s, 3H) 4,67 (d, *J* = 5,48 Hz, 2H) 4,83 (d, *J* = 5,48 Hz, 2H) 6,92 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H) 7,14 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H) 7,17 (s, 1H) 7,26 - 7,42 (m, 10H) 9,43 - 9,66 (m, 2H).

EMBR (EN⁺) *m/z* 415 [MH]⁺

Preparación 66

*N*2,*N*4-Dibencil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il-piridina-2,3,4-triamina

20 Se disolvió *N**2*,*N**4*-dibencil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-3-nitro-piridina-2,4-diamina (0,235 g, 0,567 mmol) en THF (10 ml) y después se añadió MeOH (10 ml). La solución se hidrogenó sobre níquel Raney (0,050 g, 0,58 mmol) en una atmósfera de hidrógeno a 551,58 kPa (80 psi) durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y después se evaporó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido verde pálido (218 mg, 100%). Se llevó a continuación sin purificación adicional por criterios de estabilidad.

CLEM T_r = 2,22 *m/z* 385 [MH]⁺

25 Preparación 67

Éster etílico del ácido (2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico

30 A una solución de 2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-ilamina (15,00 g) y trietilamina (10,1 g) en 2-metil THF anhidro (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (5,96 g) en 2-metil THF anhidro (50 ml) a 0°C, manteniendo una velocidad de adición tal que la temperatura de reacción no superase 5°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadió una porción más de cloroformiato de etilo (0,54 g) y la mezcla se dejó en agitación durante 1 hora más. Se añadió agua (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta un sólido pardo. Este sólido se pre-absorbió sobre sílice (□19 g) y después se introdujo en una columna de sílice de Isco Companion (330 g, Redisep), eluyendo con EtOAc:heptano. El gradiente se mantuvo isocrático a 10:90 sobre 1 volumen de columna (VC) y después aumentó linealmente de 10:90 a 30:70 sobre 6 VC. Esto proporcionó el compuesto del título (12,6 g) en forma de un sólido espumoso amarillo pálido. 35

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,36 (t, *J* = 7,10 Hz, 3 H), 4,26 (c, *J* = 7,10 Hz, 2 H), 7,95 (s a, 1 H), 8,59 (s, 1 H), CLEM T_r = 3,22 *m/z* 368, 370, 372 [MH]⁺

40 Preparación 68

Éster etílico del ácido (2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

45 A una solución agitada de éster etílico del ácido (2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico (10,62 g) en acetona (100 ml) se le añadió carbonato potásico (7,95 g). Después, se añadió 5-(clorometil)-2-metilpiridina (4,89 g), seguido de yoduro sódico (5,18 g). La mezcla se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío y después se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, dando una goma de color púrpura oscuro, que se introdujo en una columna de sílice de Isco Companion (330 g, Redisep), eluyendo con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 40:60 a 80:20 sobre 6 volúmenes de columna. Esto proporcionó el compuesto del título (8,5 g) en forma de una goma verde que se solidificó, dando un sólido verde pálido después de un periodo de reposo. 50

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,24 (t, *J* = 7,10 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 4,19 (c, *J* = 7,10 Hz, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,19 (d, *J* = 8,20 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J* = 8,20, 2,34 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J* = 2,34 Hz, 1 H), CLEM T_r = 2,44 *m/z* 473, 475, 477 [MH]⁺

Preparación 69

55 Éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

Se disolvió éster etílico del ácido (2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (6,00 g) en 2-metil-tetrahidrofurano (60 ml). La solución se dividió en partes iguales en 3 recipientes sellables (Biotage, 10-20 ml). A cada vial se le añadió una solución acuosa de amoníaco (0,88 g cm⁻³, 20 ml) (cantidad total 60 ml). Los viales se sellaron y después las mezclas bifásicas se dejaron agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante una

noche. Las tres mezclas de reacción se combinaron y se transfirieron a un embudo de decantación. Se añadieron acetato de etilo (120 ml) y agua (120 ml). Las fases se separaron y después las fases orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y después se evaporaron, dando una goma parda. La goma se disolvió de nuevo en éter dietílico y después se evaporó, proporcionando el compuesto del título (5,4 g) en forma de un sólido amarillo espumoso.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,16 - 1,27 (m, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 4,10 - 4,21 (m, 2 H) 4,87 (s, 2 H) 6,34 (s, 2 H) 6,61 (s, 1 H) 7,18 (d, $J = 8,19$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 8,41 (d, $J = 2,34$ Hz, 1 H), CLEM

$T_r = 1,94$ m/z 412 [MH]⁺

Preparación 70

10 Éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-metil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

A una solución agitada de 4-metiloxazol (41 mg) en THF (0,5 ml) se le añadió gota a gota butilitio (1,6 M en hexano, 366 μl) en un ReactiVial a -78°C (baño de hielo seco/acetona). La solución se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y después se añadió gota a gota una solución de cloruro de cinc (199 mg) en THF (1 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a -78°C , después el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, esta solución de cinc oxazol se añadió mediante una jeringa a un vial para microondas pre-sellado y purgado con nitrógeno (Biotage, 0,5-2,0 ml) que contenía éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (100 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (34 mg). El vial se calentó por irradiación con microondas (Biotage, Initiator 8) durante 15 minutos a 60°C . Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). Las fases se separaron y las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) después se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El material bruto se introdujo en una columna de sílice de Isco Companion (12 g, Redisep), eluyendo con acetato de etilo sobre 4 volúmenes de columna (VC), después el gradiente aumentó linealmente desde metanol al 0-5% en acetato de etilo sobre 10 VC. Esto proporcionó el compuesto del título (69 mg) en forma de una goma amarilla.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,11 - 1,25 (m, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 4,13 - 4,23 (m, 2 H) 4,96 (s, 2 H) 6,37 (s, 2 H) 7,16 (d, $J = 7,80$ Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,65 - 7,78 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H), CLEM $T_r = 1,86$ m/z 413 [MH]⁺

Preparación 71

30 5-Etil-oxazol

Se disolvió 5-etiloxazol-4-carboxilato de etilo (3,5 g) en etanol (45 ml) y se añadió una solución de hidróxido sódico (2,07 g) en agua (18 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se redujo a $\square 20$ ml y después se añadió ácido clorhídrico concentrado, dando un pH de $\square 1-2$. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 30 ml. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron, dando un sólido amarillo pálido. Este se recogió en quinolina (3 ml) y se añadieron 100 mg de óxido de cobre (II). Después, la reacción se calentó (baño de aceite a 160°C) a presión ligeramente reducida y se destiló un líquido transparente a $\square 60-70^\circ\text{C}$. Esto proporcionó el compuesto del título (790 mg) en forma de un aceite transparente.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,2 (t, 3 H), 2,6 (c, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,7 (s, 1 H)

40 Preparación 72

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(5-etil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando 5-etil-oxazol (47 mg) y éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (100 mg), dando el producto (79 mg) en forma de una goma amarilla.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,13 - 1,25 (m, 3 H) 1,33 (t, $J = 7,61$ Hz, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 2,80 (c, $J = 7,41$ Hz, 2 H) 4,13 - 4,22 (m, 2 H) 4,96 (s, 2 H) 6,31 - 6,45 (m, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 7,16 (d, $J = 7,80$ Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,63 - 7,79 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H), CLEM $T_r = 2,16$ m/z 427 [MH]⁺

Preparación 73

Éster etílico del ácido 5-isopropil-oxazol-4-carboxílico

A una suspensión agitada de KOTBu en THF (35 ml) se le añadió gota a gota isocianoacetato de etilo (4,52 g) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la solución parda oscura se agitó durante 30 minutos y después se añadió gota a gota una solución de cloruro de isobutirilo (2,1 ml) en THF (15 ml), manteniendo la temperatura por debajo de $\sim 10^\circ\text{C}$. La reacción se agitó durante 1 hora y después se evaporó a sequedad. El residuo se trató con ácido acético (1,14 ml) y agua (25 ml) y después se extrajo con éter (3 x 30 ml). Los extractos combinados de éter se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, dando un aceite pardo que se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH al 1% en diclorometano. Esto dio el compuesto del título (1,91 g) en forma de un aceite incoloro

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25 (d, 6 H), 1,38 (t, 3 H), 3,8 (m, 1 H), 4,35 (c, 2 H), 7,7 (s, 1 H), EMBR m/z (IQPA) 184 [MH]⁺, 367 [2MH]⁺

Preparación 745-Isopropil-oxazol

5 Se recogió éster etílico del ácido 5-isopropil-oxazol-4-carboxílico (1,89 g) en una solución de hidróxido sódico 1 N (10 ml) y etanol (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución de HCl 1 N (aprox. 9 ml) y la mezcla se agitó durante unos minutos. Cristalizó un sólido blanco y se recogió por filtración. Después del secado, este sólido se recogió en quinolina (3 ml) y se añadió óxido de cobre (120 mg). La reacción se calentó al vacío y la temperatura del baño de aceite aumentó lentamente a ~170°C. Se destiló un líquido transparente, dando una mezcla del producto deseado y quinolina. Después, este aceite se destiló de nuevo a menor presión (\square 18,0 kPa) (~180 mBar) y temperatura (70°C), proporcionando el compuesto del título (260 mg) en forma de un aceite transparente.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,24 (d, 6 H), 2,96 (m, 1 H), 6,7 (s, 1 H), 7,7 (s, 1 H)

Preparación 75Éster etílico del ácido [2-amino-6-(5-isopropil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando 5-isopropil-oxazol (54 mg) y éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (100 mg), dando el producto (48 mg) en forma de una goma amarilla.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,13 - 1,26 (m, 3 H) 1,34 (d, $J = 6,63$ Hz, 6 H) 2,56 (s, 3 H) 3,04 - 3,15 (m, 1 H) 4,10 - 4,23 (m, 2 H) 4,96 (s, 2 H) 6,39 (s, 2 H) 6,94 (s, 1 H) 7,16 (d, $J = 7,80$ Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,63- 7,76 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H), CLEM $T_r = 2,30$ m/z 441 [MH] $^+$

Preparación 76Éster etílico del ácido [2-amino-6-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando 4,5-dimetil-oxazol (47 mg) y éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (100 mg), dando el producto (75 mg) en forma de una goma amarilla.

25 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,03 - 1,26 (m, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 4,09 - 4,26 (m, 2 H) 4,95 (s, 2 H) 6,40 (s, 2 H) 7,16 (d, $J = 7,80$ Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,62 - 7,83 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H), CLEM $T_r = 2,12$ m/z 427 [MH] $^+$

Preparación 77Oxazol-4-il-metanol

30 Se añadió gota a gota DIBAL-H (56 ml de una solución 1,0 M en tolueno) durante 15 minutos a una solución de éster etílico del ácido oxazol-4-carboxílico (7,50 g, 53,1 mmol) en THF (140 ml) a -78°C. La solución resultante se agitó a -78°C durante 30 min y después se añadió más DIBAL-H (56 ml de una solución 1,0 M en tolueno, 56,0 mmol) durante 15 minutos. Después, la reacción se dejó calentar lentamente de -78°C a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución amarilla brillante resultante se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió en pequeñas porciones $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ (15,9 g - peso igual al DIBAL-H añadido) (PRECAUCIÓN - adición lenta para evitar la exotermia) provocando la precipitación de las sales de aluminio. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después de un periodo de agitación de 90 minutos, la suspensión resultante se filtró a través de una capa de celite. El lecho de celite se aclaró con diclorometano (3 x 100 ml) y metanol (2 x 100 ml) y los filtrados se combinaron. El disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (4,8 g) en forma de un aceite pardo.

40 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,60 (s, 2 H), 7,6 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H)

Preparación 784-Metoximetil-oxazol

45 Se disolvió oxazol-4-il-metanol (750 mg) en THF anhidro (38 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Después, se añadió en pequeñas porciones hidruro sódico (365 mg, 9,1 mmol) durante 4 minutos y después de que se completara la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió en pequeñas porciones metiltosilato (2,11 g). Después de que se completara la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta se pre-absorbió sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO combi (SiO_2 ; gradiente de elución de MeOH, del 2 al 5% en DCM, NH_3 al 1%), proporcionando el compuesto del título (473 mg) en forma de un líquido amarillo pálido.

50 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,41 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H)

Preparación 79Éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-metoximetil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando 4-metoximetil-oxazol (110 mg), éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (200 mg) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (68 mg), dando el producto (107 mg) en forma de una goma amarilla.

5 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,11 - 1,29 (m, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 3,47 (s, 3 H) 4,09 - 4,24 (m, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 4,96 (s, 2 H) 6,34 (s, 2 H) 7,13 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,63 - 7,72 (m, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H), CLEM $T_r = 1,62$ m/z 443 [MH] $^+$

Preparación 80

Éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-tiazol-2-il-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando tiazol (42 mg) y éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (100 mg), dando el producto (79 mg) en forma de una goma amarilla.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,06 - 1,30 (m, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 4,07 - 4,25 (m, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,26 (s, 2 H) 7,16 (d, $J = 7,80$ Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,54 (d, $J = 3,12$ Hz, 1 H) 7,64 - 7,84 (m, 1 H) 7,96 (d, $J = 3,12$ Hz, 1 H) 8,35 - 8,50 (m, 1 H), CLEM $T_r = 2,11$ m/z 415 [MH] $^+$

15 Preparación 81

Éster etílico del ácido 2-cloro-3-oxo-pentanoico

20 Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (6,50 ml) a propionilacetato de etilo (11,70 g) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se puso al vacío durante una hora para retirar el material altamente volátil y después el residuo se destiló a 'alto' vacío, dando un aceite que se destiló a 75-79°C con un vacío de 6 Mbar (0,6 kPa) (= 4,5 mm de Hg), proporcionando de esta manera el compuesto del título (13,54 g) en forma de un aceite transparente.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,11 (t, 3 H), 1,31 (t, 3 H), 2,75 (c, 2 H), 4,25 (c, 2 H), 4,80 (s, 1 H)

Preparación 82

Éster etílico del ácido 4-etil-oxazol-5-carboxílico

25 Se disolvió éster etílico del ácido 2-cloro-3-oxo-pentanoico (13,5 g) en 75 ml de ácido fórmico al 95%. Se añadió formiato de amonio (27,6 g) y la reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se extrajo con éter (3 x 50 ml). Los extractos combinados de éter se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron, dando un aceite bruto (9 g). El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 99:1 de CH₂Cl₂/MeOH, proporcionando el compuesto del título (3,77 g) en forma de un aceite pardo pálido.

30 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25 (t, 3 H), 1,41 (t, 3 H), 2,90 (c, 2 H), 4,41 (c, 2 H), 7,85 (s, 1 H)

Preparación 83

Ácido 4-etil-oxazol-5-carboxílico

35 Se agitó éster etílico del ácido 4-etil-oxazol-5-carboxílico (4,6 g) en una solución de NaOH 1 N (25 ml) y etanol (1 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió éter dietílico (25 ml) y después la fase acuosa se separó y se acidificó con HCl 1 N (26 ml). Se formó un sólido amarillo que se recogió por filtración y se lavó con agua y después con *n*-pentano, proporcionando el compuesto del título (2,6 g) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,30 (t, 3 H), 2,95 (c, 2 H), 8,0 (s, 1 H)

40 Preparación 84

4-Etil-oxazol

Se recogió ácido 4-etil-oxazol-5-carboxílico (1,2 g) en quinolina (3 ml) y se añadió CuO (50 mg). Después, la reacción se calentó a 215-20°C y se recogió un destilado incoloro, proporcionando de esta manera el compuesto del título (621 mg) en forma de un aceite turbio.

45 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,21 (t, 3 H), 2,55 (c, 2 H), 7,4 (s, 1 H), 7,8 (s, 1 H)

Preparación 85

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-etil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

50 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando 4-etil-oxazol (47 mg) y éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (100 mg), dando el producto (74 mg) en forma de una goma amarilla.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,09 - 1,22 (m, 3 H) 1,25 (t, $J = 7,42$ Hz, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 2,56 - 2,68 (m, 2 H) 4,04 - 4,21 (m, 2 H) 4,92 (s, 2 H) 6,33 (s, 2 H) 7,10 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,46 - 7,49 (m, 1 H) 7,59 - 7,69 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H), CLEM $T_r = 2,07$ m/z 427 [MH] $^+$

Preparación 86

5 1-Bromo-3-metil-butan-2-ona

Una solución de 3-metil-2-butanona (5 g) en metanol (55 ml) se enfrió a -30°C . Después, se añadió gota a gota bromo (2,97 g) y cuando la adición se había completado, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas. Después, la reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml), los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. Después de un periodo de reposo, el residuo oleoso formó dos fases en forma de dos aceites diferentes que se separaron. La fase del fondo se retuvo, proporcionando de esta manera el compuesto del título (5,14 g) en forma de un aceite dorado pálido.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,15 (d, 6 H), 2,95 (m, 1 H), 3,95 (s, 1 H)

Preparación 87

4-Isopropil-oxazol

15 Se añadió 1-bromo-3-metil-butan-2-ona (1,0 g) a formamida (3,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con una solución al 40% de hidróxido potásico (10 ml), se agitó durante unos minutos y después se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). Los extractos de éter se combinaron y se evaporaron cuidadosamente. El aceite pardo móvil resultante se trituró con *n*-pentano y el disolvente se decantó. Este procedimiento se repitió (2 veces) y después el pentano residual se evaporó, proporcionando el compuesto del título (65 mg) en forma de un aceite pardo claro.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,30 (d, 6 H), 2,85 (m, 1 H), 4,41 (c, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H)

Preparación 88

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-isopropil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando 4-isopropil-oxazol (54 mg) y éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (100 mg), dando el producto (71 mg) en forma de una goma amarilla.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,10 - 1,22 (m, 3 H) 1,27 (d, $J = 6,64$ Hz, 6 H) 2,50 (s, 3 H) 2,82 - 2,97 (m, 1 H) 3,96 - 4,27 (m, 2 H) 4,92 (s, 2 H) 6,34 (s, 2 H) 7,10 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H), CLEM $T_r = 2,23$ m/z 441 [MH] $^+$

30 Preparación 89

Éster etílico del ácido bencil-(2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico

35 A una solución agitada de éster etílico del ácido (2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico (7,44 g) en acetona (100 ml) se le añadió carbonato potásico (5,57 g) y después se añadió bromuro de bencilo (2,87 ml), seguido de yoduro sódico (3,63 g). La mezcla se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 36 horas. La mezcla de reacción se filtró retirando los sólidos blancos precipitados, se concentró al vacío y después se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se evaporaron, dando un aceite amarillo. Este aceite bruto se adsorbió sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice de Isco Companion (80 g, Redisepp) eluyendo con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 10:90 a 50:50. Esto proporcionó el compuesto del título (7,50 g) en forma de un aceite amarillo.

40 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,20 (t, 3 H), 4,18 (c, 2 H), 4,8 (s a, 2 H), 7,0 (s, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 7,35 (m, 3 H), EMBR m/z (IQPA) 458, 460, 462 [MH] $^+$

Preparación 90

Éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico

45 Se disolvió éster etílico del ácido bencil-(2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico (7,50 g) en 2-metil-tetrahidrofurano (15 ml) y la solución se puso en un recipiente sellable. Se añadió una solución concentrada de amoníaco acuoso (15 ml) y después el vial se cerró herméticamente y la mezcla bifásica se dejó agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante 36 horas. Después, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se añadieron acetato de etilo (120 ml) y agua (120 ml). Las fases se separaron y después los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron hasta un aceite amarillo.

50 Después de un periodo de reposo, cristalizó un sólido amarillo. Éste se recogió por filtración y se lavó con pentano, proporcionando el compuesto del título (6,64 g) en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,21 (t, 3 H), 4,19 (c, 2 H), 4,82 (s a, 2 H), 6,25 (s a, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 7,20-7,35 (m, 5 H), EMBR m/z (IQPA) 395, 397 [MH] $^+$

Preparación 91

55 Éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-metoximetil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando 4-metoximetil-oxazol (114 mg), éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico (200 mg) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (71 mg), dando el producto (160 mg) en forma de una goma amarilla.

5 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,20 (t, $J = 7,03$ Hz, 3 H) 3,46 (s, 3 H) 4,12 - 4,22 (m, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 4,92 - 5,03 (m, 2 H) 6,32 (s, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 6 H) 7,74 (s, 1 H), CLEM $T_r = 3,08$ m/z 428 [MH] $^+$

Preparación 92

Dimetil-oxazol-4-ilmetil-amina

10 A una solución enfriada (0°C) de oxazol-4-il-metanol (1,51 g) en diclorometano (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (5,51 ml) durante 5 minutos. La solución turbia resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo. Después del calentamiento, la solución se volvió transparente y de un color amarillo oscuro. Después de 10 minutos a la temperatura de reflujo, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después el exceso de cloruro de tionilo y el disolvente se retiraron a presión reducida, proporcionando el compuesto de cloruro correspondiente que se usó sin purificación adicional.

15 Se enfrió dimetilamina (38 ml de una solución 2,0 M en THF) a 0°C en un baño de hielo y se añadió en pequeñas porciones una solución del cloruro (1,74 g) en THF seco (50 ml) durante 10 min. Después, la suspensión resultante se dejó reaccionar durante 16 horas. El disolvente se retiró, proporcionando un sólido pardo/negro oscuro que después se pre-absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO combi sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 5 al 15% en diclorometano con NH_3 al 10%. Esto proporcionó el compuesto del título (335 mg) en forma de un aceite viscoso pardo oscuro.

20 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,35 (s, 6 H), 3,50 (s, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H)

Preparación 93

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando dimetil-oxazol-4-ilmetil-amina (128 mg), éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico (200 mg) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (71 mg), dando el producto (99 mg) en forma de una goma amarilla.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,20 (t, $J = 7,03$ Hz, 3 H) 2,32 (s, 6 H) 3,49 (s, 2 H) 4,13 - 4,23 (m, 2 H) 4,92 - 5,03 (m, 2 H) 6,33 (s, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 6 H) 7,68 (s, 1 H), CLEM $T_r = 1,86$ m/z 441 [MH] $^+$

Preparación 94

Éster etílico del ácido {2-amino-3-nitro-6-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-piridin-4-il}-bencil-carbámico

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol (201 mg), éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico (200 mg) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (71 mg), dando el producto (174 mg) en forma de una goma amarilla.

35 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -0,04 (s, 9 H) 0,87 - 0,94 (m, 2 H) 1,19 (t, $J = 7,03$ Hz, 3 H) 3,49-3,59 (m, 2 H) 4,10-4,22 (m, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 5,93 (s, 2H) 6,18 (s, 2H) 7,18 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 5 H) 7,53 (s, 1 H)

Preparación 95

Éster etílico del ácido (2-amino-6-metilsulfanil-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico

40 A una suspensión agitada de éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico (300 mg) en metanol:THF (3:1, 4 ml) se le añadió en porciones metanotiolato sódico (180 mg). La mezcla se selló en un ReactiVial y después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y después se pre-absorbió directamente sobre gel de sílice. El material bruto se introdujo en una columna de sílice de Isco Companion (12 g, Rediseq), eluyendo con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 30:70 a 50:50 sobre 6 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título (297 mg) en forma de una goma amarilla.

45 ^1H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,04 - 1,22 (m, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,96 - 4,24 (m, 2 H) 4,35 - 4,55 (m, 1 H) 5,03 - 5,17 (m, 1 H) 6,13 (s, 2 H) 7,12 - 7,47 (m, 6 H), CLEM $T_r = 3,29$ m/z 363 [MH] $^+$

Preparación 96

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(2-fluoro-fenil)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico

50 Se añadieron ácido 2-fluoro-fenilbórico (34 mg), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (79 mg) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (19 mg) a un vial para microondas. Después, el vial se lavó abundantemente con nitrógeno y se cerró herméticamente. Después, al vial se le añadió una solución de éster etílico del ácido (2-amino-6-metilsulfanil-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico (42 mg) en THF anhidro (0,5 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas (CEM) durante 10 minutos a 100°C. Después, la mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de Arbocel directamente en un cartucho de intercambio catiónico (Bakerbond, fase unida a ácido sulfónico, 1 g). El cartucho se lavó con metanol (2 x 5 ml) retirando las impurezas y después el producto se

55

liberó eluyendo con amoniaco en metanol (2 M, 5 ml). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, produciendo el compuesto del título (31 mg) en forma de una goma amarilla.

5 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,03-1,31 (m, 3 H) 4,16 (s, 2 H) 4,91 (s a, 1 H) 6,20 (s, 2 H) 6,95 (s, 1 H) 7,07 (dd, $J = 11,71, 8,20$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,21 - 7,42 (m, 7 H) 7,84 - 7,93 (m, 1 H), CLEM $T_r = 3,50$ m/z 411 $[\text{MH}]^+$

Preparación 97

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(3-fluoro-fenil)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 96 usando ácido 3-fluoro-fenilbórico, proporcionando el producto (18 mg) en forma de una goma amarilla.

10 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,08 - 1,35 (m, 3 H) 4,19 (s, 2 H) 5,29 (s a, 2 H) 6,29 (s, 2H) 6,66 (s, 1 H) 7,04- 7,17 (m, 1 H) 7,28 - 7,40 (m, 7 H) 7,43 - 7,55 (m, 1 H), CLEM $T_r = 3,53$ m/z 411 $[\text{MH}]^+$

Preparación 98

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-fluoro-fenil)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 96 usando ácido 4-fluoro-fenilbórico, proporcionando el producto (28 mg) en forma de una goma amarilla.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,19 (s, 3 H) 4,19 (s, 2 H) 5,33 (s a, 2 H) 6,31 (s, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 7,03 - 7,13 (m, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 5 H) 7,68 - 7,77 (m, 2 H), CLEM $T_r = 3,52$ m/z 411 $[\text{MH}]^+$

Preparación 99

Éster etílico del ácido (2-amino-6-metoxi-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico

20 Se disolvió cuidadosamente hidruro sódico (9 mg) en metanol (0,5 ml) y después se añadió esta solución a una solución de éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico (50 mg) en THF (0,5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y después la solución se pre-absorbió directamente sobre gel de sílice. La mezcla se purificó por cromatografía sobre una columna Isco Companion, eluyendo con acetato de etilo:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 20:80 a 60:40 sobre varios volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título (23 mg) en forma de una goma amarilla.

25 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,15 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,97 - 4,32 (m, 2 H) 4,42 (d, $J = 15,05$ Hz, 1 H) 5,21 (d, $J = 15,05$ Hz, 1 H) 5,77 (s, 1 H) 6,61 (s a, 2 H) 7,23 - 7,38 (m, 5 H), CLEM $T_r = 3,19$ m/z 347 $[\text{MH}]^+$

Preparación 100

Éster etílico del ácido (2-amino-6-etoxi-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 99 usando etanol, dando el producto (31 mg) en forma de un sólido blanquecino.

35 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,10-1,28 (m, 3 H) 1,31 (t, $J = 7,03$ Hz, 3 H) 3,97 - 4,32 (m, 4 H) 4,43 (d, $J = 15,83$ Hz, 1 H) 5,20 (d, $J = 15,83$ Hz, 1 H) 5,70 - 5,86 (m, 1 H) 6,61 (s a, 2 H) 7,26 - 7,36 (m, 5 H), CLEM $T_r = 3,36$ m/z 361 $[\text{MH}]^+$

Preparación 101

Éster etílico del ácido (2-amino-6-propoxi-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 99 usando propanol, dando el producto (30 mg) en forma de un sólido blanquecino.

40 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,95 (t, $J = 7,42$ Hz, 3 H) 1,07 - 1,33 (m, 3 H) 1,62 - 1,79 (m, 2 H) 3,95 - 4,29 (m, 4 H) 4,44 (d, $J = 15,63$ Hz, 1 H) 5,20 (d, $J = 15,63$ Hz, 1 H) 5,67 - 5,90 (m, 1 H) 6,61 (s a, 2 H) 7,25 - 7,41 (m, 5 H), CLEM $T_r = 3,51$ m/z 375 $[\text{MH}]^+$

Preparación 102

Éster etílico del ácido (2-amino-6-metilamino-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico

45 A una solución de éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico (50 mg) en THF (0,5 ml) se le añadió metilamina (solución al 40% en agua) (0,055 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y después la solución se pre-absorbió directamente sobre gel de sílice. La mezcla se purificó por cromatografía sobre una columna Isco Companion, eluyendo con acetato de etilo:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 20:80 a 60:40 sobre varios volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título (30 mg) en forma de una goma amarilla.

50

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,04 - 1,40 (m, 3 H) 2,82 (s, 3 H) 3,97 - 4,33 (m, 3 H) 4,75 - 5,04 (m, 1 H) 5,22 - 5,49 (m, 2 H) 6,79 (s a, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 5 H), CLEM $T_r = 2,83$ m/z 346 [MH] $^+$

Preparación 103

Éster etílico del ácido (2-amino-6-etilamino-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 102 usando etilamina (solución al 70% en agua) (0,051 ml), dando el producto (35 mg) en forma de una goma amarilla.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,05 - 1,37 (m, 6 H) 3,23 (s, 2 H) 3,93 - 4,35 (m, 3 H) 4,84 (s, 1 H) 5,17 - 5,52 (m, 2 H) 6,75 (s a, 2 H) 7,29 - 7,42 (m, 5 H), CLEM $T_r = 3,0$ m/z 360 [MH] $^+$

Preparación 104

- 10 Éster etílico del ácido (2-amino-6-propilamino-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 102 usando *n*-propilamina (0,052 ml), dando el producto (35 mg) en forma de una goma amarilla.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,91 (t, $J = 7,42$ Hz, 3 H) 1,06 - 1,38 (m, 3 H) 1,44 - 1,55 (m, 2 H) 3,14 (s, 2 H) 3,93 - 4,30 (m, 3 H) 4,75 - 5,07 (m, 1 H) 5,22 - 5,48 (m, 2 H) 6,77 (s a, 2 H) 7,28 - 7,37 (m, 5 H), CLEM $T_r = 3,16$ m/z 374 [MH] $^+$

Preparación 105

Éster etílico del ácido (2-amino-6-butilamino-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 102 usando *n*-butilamina (0,063 ml), dando el producto (39 mg) en forma de una goma amarilla.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,92 (t, $J = 7,42$ Hz, 3 H) 1,12 - 1,37 (m, 5 H) 1,41 - 1,51 (m, 2 H) 3,17 (s, 2 H) 3,98 - 4,31 (m, 3 H) 4,84 (s, 1 H) 5,26 - 5,47 (m, 2 H) 6,75 (s a, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 5 H), CLEM $T_r = 3,31$ m/z 388 [MH] $^+$

Preparación 106

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(2-metoxi-etilamino)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 102 usando 2-metoxietilamina (1,0 ml) y éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico (150 mg), dando el producto (121 mg) en forma de una goma amarilla.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (t, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,45 (m, 4 H), 4,20 (c, 2 H), 5,25 (s a, 2 H), 7,20-7,35 (m, 5 H), EMBR m/z (IQPA) 390 [MH] $^+$, 388 [MH] $^+$

- 30 Preparación 107

Éster etílico del ácido (2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-trifluorometil-3-ilmetil)-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 68 usando carbonato potásico (1,50 g), éster etílico del ácido (2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico (2,0 g) en acetona (40 ml), 5-(clorometil)-2-trifluorometilpiridina (1,06 g) y yoduro sódico (0,98 g). Esto dio el producto (2,79 g) en forma de un aceite amarillo.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (t, 3 H), 4,20 (c, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,88 (dd, 1 H), 8,61 (d, 1 H)

Preparación 108

Éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

- 40 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 69 usando éster etílico del ácido (2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (2,75 g), amoníaco acuoso (11 ml) y 2-metil-THF (11 ml). Esto dio el producto (1,92 g) en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (t, 3 H), 4,11 (c, 2 H), 4,95 (s a, 2 H), 6,41 (s a, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 8,65 (m, 1 H)

Preparación 109

- 45 Éster etílico del ácido (3-ciano-bencil)-(2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 68 usando carbonato potásico (1,50 g), éster etílico del ácido (2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico (2,0 g) en acetona (40 ml), 3-clorometil-benzonitrilo (0,82 g) y yoduro sódico (0,98 g). Esto dio el producto (2,62 g) en forma de un aceite amarillo.

- 50 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (t, 3 H), 4,15 (c, 2 H), 4,80 (s a, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,61 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H)

Preparación 110Éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(3-ciano-bencil)-carbámico

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 68 usando éster etílico del ácido (3-ciano-bencil)-(2,6-dibromo-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico (2,32 g), amoníaco acuoso (10,2 ml) y 2-metil-THF (10,2 ml). Esto dio el producto (1,51 g) en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (t, 3 H), 4,21 (c, 2 H), 4,95 (s a, 2 H), 6,35 (s a, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,6 (m, 3 H)

Preparación 111Éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-oxazol-2-il-piridin-4-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando oxazol (30 mg), éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (100 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (30 mg), dando el producto (61 mg) en forma de un sólido amarillo.

15 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,10 - 1,31 (m, 3 H) 4,02 - 4,30 (m, 2 H) 5,07 (s, 2 H) 6,39 (s, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,69 (d, J = 7,82 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,01 (d, J = 5,47 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H), CLEM T_r = 3,02 m/z 453 $[\text{MH}]^+$

Preparación 112Éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-metil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando 4-metil-oxazol (36 mg), éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (100 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (30 mg), dando el producto (44 mg) en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,10 - 1,25 (m, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 4,09 - 4,25 (m, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 6,41 (s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,55 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,21 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H), CLEM T_r = 3,13 m/z 467 $[\text{MH}]^+$

Preparación 113

25 Éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-oxazol-2-il-piridin-4-il)-(3-ciano-bencil)-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando oxazol (33 mg), éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(3-ciano-bencil)-carbámico (100 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (33 mg), dando el producto (67 mg) en forma de un sólido amarillo.

30 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,20 (t, J = 7,03 Hz, 3 H) 4,17 (s, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,36 (s, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,46 (t, J = 7,62 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 7,42 Hz, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H), CLEM T_r = 2,93 m/z 409 $[\text{MH}]^+$

Preparación 114Éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-metil-oxazol-2-il)-3-nitro-piridin-4-il]-(3-ciano-bencil)-carbámico

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 70, usando 4-metil-oxazol (40 mg), Éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-(3-ciano-bencil)-carbámico (100 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (30 mg), dando el producto (65 mg) en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN(400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,10 - 1,25 (m, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 4,10 - 4,23 (m, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,39 (s, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,46 (t, J = 7,62 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 7,42 Hz, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 2 H), CLEM T_r = 3,04 m/z 423 $[\text{MH}]^+$

40 Preparación 115

4-Amino-1-bencil-6-bromo-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

45 Se disolvió éster etílico del ácido (2-amino-6-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico (50 mg, 0,13 mmol) en AcOH (3 ml). Se añadió polvo de Fe (43 mg, 0,76 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La mezcla se filtró a través de celite, lavando a su través con EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (10 ml), NaHCO_3 (ac.) sat. (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El producto bruto se trituró en pentano, se filtró y se secó al vacío a 40°C, dando el compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido beige.

50 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 10,47 (s a, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 6,05 (s a, 2H), 4,94 (s, 2H); EMBR (IQPA y EN) m/z 319/321 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 116Éster etílico del ácido bencil-(2,3-diamino-6-pirazol-1-il-piridin-4-il)- bencil-carbámico

Se disolvió éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-pirazol-1-il-piridin-4-il)-bencil-carbámico (65,4 mg, 0,171 mmol) en metanol (5 ml) y se hidrogenó sobre Níquel Raney (25 mg) a temperatura ambiente, a 551,58 kPa (80 psi) durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Arbocel y después el filtrado se evaporó al vacío, proporcionando 58 mg del compuesto del título en forma de un residuo pardo.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,15 (m, 3H), 2,90 (s a, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,12 (d, 2H), 4,20 (s a, 2H), 6,28 (s a, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,85 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). EMBR (EN^+) m/z 353 (MH^+).

Preparación 117

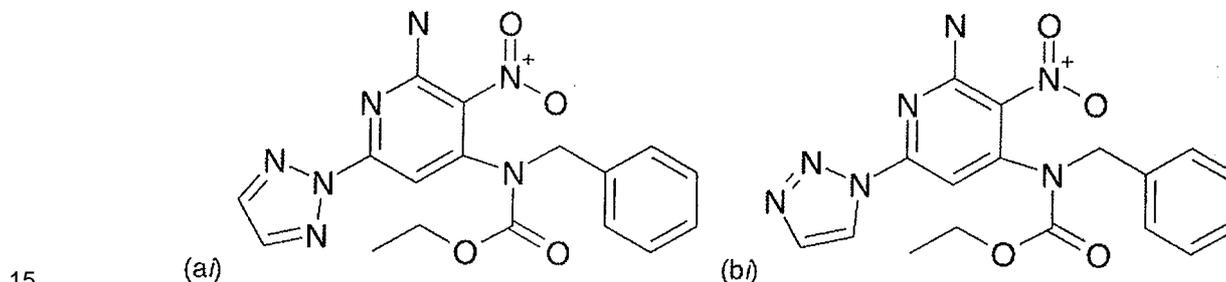
Éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-[1,2,4]triazol-1-il-piridin-4-il)-bencil-carbámico

El compuesto del título se preparó siguiendo el ejemplo de la preparación 116.

- 10 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,20 (t, 3H), 4,19 (cuadr., 2H), 5,00 (s a, 2H), 6,37 (s a, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,27-7,37 (m, 5H), 8,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H). EMBR (EN^+) m/z 384 (MH^+).

Preparación 118

(ai) Éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-[1,2,3]triazol-2-il-piridin-4-il)-bencil-carbámico y (bi) éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-[1,2,3]triazol-1-il-piridin-4-il)-bencil-carbámico



- 20 Se disolvió éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico (100 mg, 0,285 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió 1,2,3-triazol (39,4 mg, 0,570 mmol) seguido de carbonato potásico (78,8 mg, 0,570 mmol). La solución amarilla se agitó a 70°C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción naranja oscura resultante se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. Los 2 isómeros estructurales se aislaron por autopurificación (columna chiralpak, 50:50 de metanol:etanol), proporcionando 48,1 mg de (ai) éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-[1,2,3]triazol-2-il-piridin-4-il)-bencil-carbámico y 34,9 mg de (bi) éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-[1,2,3]triazol-1-il-piridin-4-il)-bencil-carbámico; los dos en forma de un sólido amarillo.

- 25 ^1H RMN (CDCl_3) (ai) δ 1,19 (t, 3H), 4,18 (d, 2H), 5,00 (s a, 2H), 6,62 (s a, 2H), 7,25-7,36 (m, 6H), 7,87 (s, 1H). EMBR (EN^+) m/z 384 (MH^+).

^1H RMN (CDCl_3) (bi) δ 1,21 (t, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,02 (s a, 2H), 6,35 (s a, 2H), 7,24-7,40 (m, 6H), 7,77 (s, 1H), 8,40 (d, 1H). EMBR (EN^+) m/z 384 (MH^+).

Preparación 119

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-fluoro-pirazol-1-il)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico

Se agitaron juntos éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico (100 mg, 0,285 mmol), 4-fluoropirazol (24,5 mg, 0,285 mmol) y carbonato potásico (118 mg, 0,855 mmol) en 5 ml de acetonitrilo, en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche.

- 35 El disolvente se evaporó y la porción soluble en diclorometano del residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con metanol al 1% en diclorometano. Las fracciones que contenían material limpio con un R_f de 0,66 en el mismo eluyente se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (106 mg) en forma de una goma amarilla.

- 40 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,20 (singlete ancho, 3H), 4,17 (singlete ancho, 2H), 4,95 (doblete ancho, 2H) 6,38 (singlete ancho, 2H) 7,15 (s, 1H) 7,35 (m, 5H) 7,58 (d, 1H) 8,23 (d, 1H).

EMBR (EN^+) m/z 401 (MH^+)

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento idéntico al descrito en la Preparación 119.

Preparación 120

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) \square 1,19 (singleto ancho, 3H), 2,24 (s, 3H) 2,62 (s, 3H) 4,16 (singleto ancho, 2H), 4,94 (doblete ancho, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,36 (singleto ancho, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,32 (m, 5H). EMBR (EN+) m/z 411 (MH+).

Preparación 121

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(4-metil-pirazol-1-il)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico.

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) \square 1,20 (singleto ancho, 3H), 2,14 (s, 3H) 4,16 (singleto ancho, 2H), 4,95 (doblete ancho, 2H) 6,39 (singleto ancho, 2H) 7,16 (s, 1H) 7,36 (m, 5H), 7,53 (s, 1H) 8,15 (s, 1H). EMBR (EN+) m/z 397 (MH+)

Preparación 122

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico.

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) \square 1,22 (singleto ancho, 3H), 4,20 (singleto ancho, 2H), 5,00 (doblete ancho, 2H), 6,33 (singleto ancho, 2H) 6,69 (d, 1H), 7,22 (s, 1 H), 7,35 (m, 5H), 8,45 (d, 1 H). EMBR (EN+) m/z 451 (MH+)

Preparación 123

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) \square 1,22 (singleto ancho, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,20 (singleto ancho, 2H), 5,00 (ancho, 2H), 6,29 (singleto ancho, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,33 (m, 5H). EMBR (EN+) m/z 465 (MH+).

15 Preparación 124

Éster etílico del ácido {2-amino-6-[4-(2-hidroxi-etil)-pirazol-1-il]-3-nitro-piridin-4-il}-bencil-carbámico.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) \square 1,20 (singleto ancho, 3H), 2,78 (t, 2H), 3,85 (c, 2H) 4,18 (singleto ancho, 2H), 4,98 (ancho, 2H), 6,37 (singleto ancho, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,61 (s, 1H), 8,28 (s, 1H). EMBR (EN+) m/z 427 (MH+)

20 Preparación 125

(1-Hidroxiimino-etil)-amida del ácido 1-bencil-4-bencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

A una solución de ácido 1-bencil-4-bencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (80 mg, 0,21 mmol) y base de Hunnig (83 μl , 0,64 mmol) en DMF seca se le añadió CDI (52 mg, 0,32 mmol) en un ReactiVial. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió N-hidroxiacetamida (24 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C en un bloque de aluminio. La mezcla se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 horas, después se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml). En este momento, precipitó algo de sólido y se dejó en el interior del embudo de decantación. Éste se lavó en la fase orgánica con MeOH y después los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se evaporaron, produciendo el producto final en forma de un sólido blanco (120 mg, 130%). El material contiene probablemente material inorgánico, pero se llevó a continuación para realizar la purificación después de la siguiente etapa.

^1H RMN CD_3OD \square 1,94 (s, 3H) 4,54 (s, 2H) 5,16 (s, 2H) 7,16 - 7,46 (m, 11H).

CLEM $T_r = 3,47$ m/z 431 $[\text{MH}]^+$

Preparación 126

35 N2,N2-Dibencil-6-bromo-3-nitro-piridina-2,4-diamina

Se disolvió 2,6-dibromo-4-amino-5-nitro-piridina (3,52 g) en 2-metil THF (40 ml) y la solución se enfrió a <5°C en un baño de hielo. A la solución de dibromopiridina se le añadió gota a gota una solución de dibencilamina (2,39 ml) y trietilamina (2,48 ml) en 2-metil THF (20 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se añadieron más dibencilamina (684 $\square\text{l}$) y trietilamina (496 $\square\text{l}$), la mezcla se dejó en agitación a TA durante 5 horas más, después se añadieron más dibencilamina (684 $\square\text{l}$) y trietilamina (496 $\square\text{l}$) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 16 h más.

La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y después se añadió agua (60 ml). Las fases se separaron y después la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se evaporaron, dando una goma naranja. La goma se cristalizó en MeOH:agua (90:10, \square 200 ml), dando un sólido que se filtró, se lavó con MeOH:agua (90:10) y después se secó al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino naranja (3,6 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) \square 4,45 (s, 4H), 5,95 (s a, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,21-7,35 (m, 6H). CLEM $T_r = 3,73$ m/z 415 $[\text{MH}]^+$

Preparación 127

50 N2,N2-Dibencil-6-bromo-N4-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-3-nitropiridina-2,4-diamina

A una solución enfriada (-18°C - baño de sal/hielo) de N2,N2-dibencil-6-bromo-3-nitro-piridina-2,4-diamina (1500 mg, 3,63 mmol) en THF (40 ml) se le añadió en porciones *tert*-butóxido potásico (448 mg) en atmósfera de nitrógeno. La

solución cambió de color amarillo a rojo/naranja oscuro después de la adición de la base. La solución se dejó en agitación en el baño de refrigeración durante 5 minutos.

5 Se repartió bromohidrato de 5-bromometil-2-metil-piridina (1160 mg) entre una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y 2-Me THF (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con 2-Me THF (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), después se añadieron gota a gota a la mezcla de aminopiridina y KOtBu a la mezcla mediante un embudo de adición. El color cambió de rojo/naranja a amarillo/naranja. La mezcla se dejó calentar lentamente a TA en el baño de refrigeración y después se dejó en agitación a TA en atmósfera de nitrógeno durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -18°C (baño de hielo/sal) y después se añadió KOtBu (102 mg) seguido de yoduro de tetra-*n*-butilamonio (670 mg). El baño de refrigeración se retiró, la mezcla se dejó calentar a TA y después se agitó durante 4 h más. La mezcla de reacción se pre-absorbió directamente sobre sílice, después se introdujo en una columna de sílice Isco Companion (80 g, Redisep), eluyendo con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 40:60 a 80:20 sobre 10 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,99 g).

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 2,58 (s, 3H), 4,38 (d, 2H), 4,45 (s, 4H), 6,19 (s, 1H) 7,05-7,15 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,21 -7,35 (m, 6H), 7,49 (dd, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,42 (d, 1H). CLEM T_r = 3,12 m/z 520 [MH]⁺

Preparación 128

N2,N2-Dibencil-N4-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-3-nitro-6-oxazol-2-il-piridina-2,4-diamina

20 A una solución agitada de oxazol (0,251 ml) en THF (5 ml) a -78°C (baño de hielo seco/acetona) se le añadió gota a gota butillitio (2,9 ml), manteniendo una velocidad de adición tal que la temperatura de reacción no superase -60°C. La solución se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y después se añadió gota a gota una solución de cloruro de cinc (1,56 g) en THF (7 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a -78°C, después el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA. Se añadió una alícuota (1,2 ml) de la solución de cinc oxazol mediante una jeringa a un vial para microondas pre-sellado y purgado con nitrógeno (Biotage, 0,5-2,0 ml) que contenía N2,N2-dibencil-6-bromo-N4-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-3-nitropiridina-2,4-diamina (90 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (24 mg). El vial se calentó por irradiación con microondas (Biotage, Initiator 8) durante 15 minutos a 130°C. Se hicieron reaccionar nueve alícuotas más de la solución de cinc oxazol con la bromopiridina en el microondas de una manera análoga.

30 Todas las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron al vacío, dando una goma parda. La goma se repartió entre EtOAc (20 ml) y una solución 2 M de amoniaco (20 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), después se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, dando una goma parda. El producto bruto se purificó sobre una columna de sílice de Isco Companion (120 g, Redisep), eluyendo con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 80:20 a 100:0 sobre 6 volúmenes de columna, después isocrático a EtOAc al 100% sobre 18 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido espumoso amarillo (0,43 g).

35 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 2,60 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 4,60 (s, 4H), 6,99 (s, 1H) 7,05-7,15 (m, 4H), 7,20-7,22 (d, 2H), 7,22-7,35 (m, 6H), 7,59 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,55 (d, 1H). CLEM T_r = 2,87 m/z 507 [MH]⁺

Preparación 129

N2,N2-Dibencil-N4-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-oxazol-2-il-piridina-2,3,4-triamina

40 Se disolvió N2,N2-dibencil-N4-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-3-nitro-6-oxazol-2-il-piridina-2,4-diamina (425 mg) en THF (60 ml) y después se añadió MeOH (60 ml). La solución se hidrogenó sobre níquel Raney (40 mg) en una atmósfera de hidrógeno (551,58 kPa (80 psi)) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y después se evaporó, produciendo el compuesto del título en forma de una goma amarilla bruta que se usó directamente en la siguiente etapa.

45 CLEM T_r = 2,42 m/z 477 [MH]⁺

Preparación 130

Éster etílico del ácido (2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico

50 A una solución enfriada (baño de hielo) de 2,6-dicloro-4-amino-5-nitro-piridina (5,00 g) y trietilamina (4,02 ml) en 2-metil THF (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (2,75 ml) en 2-metil THF (10 ml). La velocidad de adición fue tal que la temperatura de reacción no superó 5°C. Se formó un precipitado después de la adición del cloroformiato de etilo. La suspensión se dejó calentar a TA y después se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La suspensión se transfirió a un embudo de decantación y se añadió agua (50 ml). Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), después se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, dando una goma naranja que solidificó, dando un sólido amarillo después de un periodo de reposo. El sólido se re-cristalizó en MeOH:agua (70:30), proporcionando el compuesto del título en forma de agujas blancas que se recogieron por filtración (6,7 g).

55 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 1,25 (t, 3H), 4,31 (c, 2H), 8,10 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H). CLEM T_r = 4,16 m/z 280 [MH]⁺

Preparación 131

Éster etílico del ácido bencil-(2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico

A una suspensión agitada de éster etílico del ácido (2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico (4,57 g) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió gota a gota bromuro de bencilo (2,33 ml). La mezcla se dejó en agitación a TA en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml).
 5 Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con NH₄Cl saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, dando un aceite amarillo. Este material se pre-absorbió sobre sílice y después se introdujo en una columna de sílice Isco Companion (330 g, Redisep) eluyendo con EtOAc:heptano, isocrático a 10:90 para 1 volumen de columna (VC) aumentando después el gradiente de 10:90 a 30:70 sobre 6 VC. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (6,05 g).

10 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 1,25 (t, 3H), 4,19 (c, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 3H). CLEM T_r = 3,62 m/z 372 [MH]⁺

Preparación 132

Éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico

15 Se disolvió éster etílico del ácido bencil-(2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico (500 mg) en THF (3 ml) en un ReactiVial. Se añadió amoníaco (7 M en MeOH, 1 ml), el vial se cerró herméticamente y la reacción se dejó en agitación a TA durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se pre-absorbió directamente sobre sílice y se introdujo en una columna de sílice Isco Companion (40 g, Redisep), eluyendo con EtOAc:heptano, aumentando el gradiente linealmente de 10:90 a 40:60 sobre 10 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma amarilla que solidificó después del rascado (305 mg)

20 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 1,05 (t, 3H), 4,02 (c, 2H), 4,87 (s a, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H), 7,61 (s a, 1H). CLEM T_r = 3,24 m/z 351 [MH]⁺

Preparación 133

Éster etílico del ácido [2-amino-6-(2-metoxi-etoxi)-3-nitro-piridin-4-il]-bencil-carbámico

25 Se añadió en porciones hidruro sódico (21 mg) a 2-metoxietanol (0,5 ml). La solución resultante se añadió gota a gota a una solución de éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico (100 mg) en THF (1,0 ml). La mezcla de reacción cambió de color amarillo a una solución de color rojo/naranja oscuro y se dejó en agitación a TA durante 1 h. La mezcla naranja se concentró al vacío y después se repartió entre EtOAc (10 ml) y una solución saturada de NH₄Cl (10 ml). Las fases se separaron, los extractos orgánicos se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma amarilla bruta (111 mg). Esto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 CLEM T_r = 3,13 m/z 391 [MH]⁺

Preparación 134

4-Bencilamino-3-nitro-piridin-2-ol

35 Se suspendió 4-cloro-3-nitro-2-piridona (5 g, 28,65 mmol) en 150 ml de acetonitrilo, después se añadió bencilamina (3,15 ml, 28,65 mmol) seguido de carbonato potásico (4 g, 28,65 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se suspendió en agua (200 ml). Se añadió una solución de HCl 2 M hasta que se alcanzó pH ~6. El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando 4,75 g del compuesto del título en forma de un sólido beige. Un segundo cultivo de las aguas madre proporcionó 1,4 g del compuesto del título.

40 ¹H RMN (d₆ DMSO) □: 11,20 (s ancho, 1H), 9,35 (t, 1H), 7,40-7,20 (m, 6H), 5,85 (d, 1H), 4,60 (d, 2H).

EMBR (EN⁺) m/z 246 [MH]⁺

Preparación 135

Bencil-(2-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-amina

45 Se suspendió 4-bencilamino-3-nitro-piridin-2-ol (6,15 g, 25,07 mmol) en 100 ml de acetonitrilo, después se añadió oxiclورو de fósforo (12 ml, 125,40 mmol) seguido de cloruro de tetraetil amonio (4,15 g, 25,07 mmol) y la mezcla se agitó a 85°C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se suspendió en agua (300 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío, dando 5,9 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) □: 8,0 (d, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 6,9 (s ancho, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,5 (d, 2H).

50 EMBR (EN⁺) m/z 264[MH]⁺

Preparación 136

N-2,N-2,N-4,Tribencil-3-nitro-piridina-2,4-diamina

55 Se suspendió bencil-(2-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-amina (3,95 g, 14,99 mmol) en 50 ml de acetonitrilo, después se añadió dibencilamina (2,9 ml, 14,99 mmol) seguido de carbonato potásico (2 g, 14,99 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se suspendió en agua (100 ml) y se extrajo con

acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 15% en pentano, dando 6 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (d6 DMSO) \square : 8,1 (s ancho, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,40-7,10 (m, 15H), 6,10 (d, 1H), 4,55 (s, 4H), 4,5 (d, 2H).

5 EMBR (EN⁺) m/z 425[MH]⁺

Preparación 137

N-2,N-2,N-4,Tribencil-piridina-2,3,4-triamina

10 Se suspendió N-2,N-2,N-4,tribencil-3-nitro-piridina-2,4-diamina (6 g, 14,13 mmol) en 150 ml de etanol, se añadió níquel Raney (1,2 g, al 20% en peso) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente a 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 3 horas. Después de que se completara, la mezcla se filtró a través de arbocel y el disolvente se retiró al vacío, dando 5 g del compuesto del título en forma de una goma de color púrpura pálido.

^1H RMN (CDCl₃) \square : 7,80 (d, 1H), 7,40-7,15 (m, 15H), 6,35 (d, 1H), 4,35 (d, 2H), 4,15 (s, 4H), 3,5-3,25 (s ancho, 2H).

EMBR (EN⁺) m/z 395 [MH]⁺

Preparación 138

15 1-Bencil-4-dibencilamino-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona

Se disolvió N-2,N-2,N-4,tribencil-piridina-2,3,4-triamina (5 g, 12,67 mmol) en 100 ml de acetonitrilo, después se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (3 g, 19,701 mol) y la reacción se agitó a 80°C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo y después se secó al vacío, dando 4,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura claro.

20 ^1H RMN (d6 DMSO) \square : 10,9 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,40-7,10 (m, 15H), 6,70 (d, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,6 (s, 4H).

EMBR (EN⁺) m/z 421 [MH]⁺

Preparación 139

1-Bencil-7-bromo-4-dibencilamino-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona

25 Se suspendió 1-bencil-4-dibencilamino-1,3-dihidro-imidazo[4,5,c]piridina-2-ona (1 g, 2,4 mmol) en 20 ml de ácido acético y después se añadió acetato sódico (195 mg, 2,4 mmol) seguido de bromo (456 mg, 2,85 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se formó un precipitado pesado. La mezcla se diluyó en agua (50 ml) y el sólido se filtró y se lavó con agua. Después, se diluyó en acetato de etilo (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío, dando 1,29 g del compuesto del título en forma de un sólido naranja claro.

30 ^1H RMN (d6 DMSO) \square : 11,5 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40-7,10 (m, 15H), 5,30 (s, 2H), 4,55 (s, 4H). EMBR (EN⁺) m/z 499,501 [MH]⁺

Preparación 140

Éster metílico del ácido 1-bencil-4-dibencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5,c]piridina-7-carboxílico

35 Se suspendió 1-bencil-7-bromo-4-dibencilamino-1,3-dihidro-imidazo[4,5,c]piridina-2-ona (500 mg, 1 mmol) en 30 ml de metanol, después se añadió trietilamina (203 mg, 2 mmol) seguido de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio (82 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C a 689,48 kPa (100 psi) de CO durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Arbocel y se lavó con metanol. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 1% en diclorometano, dando 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

40 ^1H RMN (CDCl₃) \square : 8,4 (s, 1H), 8,0 (s ancho, 1H), 7,40-7,00 (m, 15H), 5,45 (s, 2H), 4,80 (s, 4H), 3,7 (s, 3H).

EMBR (EN⁺) m/z 479 [MH]⁺

Preparación 141

Ciclopropilmetil-amida del ácido 1-bencil-4-dibencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5,c]piridina-7-carboxílico

45 Se suspendió éster metílico del ácido 1-bencil-4-dibencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5,c]piridina-7-carboxílico (50 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de (aminometil)ciclopropano y la mezcla se agitó a 120°C durante una noche. El exceso de amina se retiró al vacío y la goma se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml), la fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano, dando 10 mg del compuesto del título en forma de una goma amarilla.

50 EMBR (EN⁺) m/z 518 [MH]⁺

Preparación 142

6-Cloro-2,4-dihidroxi-5-metil-piridina

5 Se combinaron dicloruro de malonilo (10 g, 71 mmol) y propionitrilo (12 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla heterogénea resultante se le añadieron 50 ml de dioxano y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con dioxano frío. El sólido recogido se disolvió en unos ml de metanol y se precipitó una vez más con dioxano. El sólido se recogió por filtración, se lavó con dioxano y se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 g, 53%).

EMBR: (EN⁺) m/z 160 [MH]⁺.

Preparación 1436-Cloro-2,4-dihidroxi-5-metil-3-nitro-piridina

10 Se recogió 6-cloro-2,4-dihidroxi-5-metil-piridina (500 mg, 3,1 mmol) en ácido acético (1 ml), se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota ácido nítrico (4 ml) con agitación. Después de que se completara la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se le añadió hielo, proporcionando un precipitado, que se recogió por filtración y se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (180 mg, 28%).

15 EMBR: (EN⁺) m/z 205 [MH]⁺

Preparación 144Malonato de difenilo

20 Se mezcló ácido malónico (11 g, 106 mmol) con fenol (20 g, 212 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno y a la mezcla sólida se le añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (11,5 ml, 123 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 min y después se calentó a reflujo durante 5 h, provocando la fusión del sólido y la formación de una solución naranja. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, dando un aceite naranja del compuesto del título. (27 g, 99%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 3,86 (s, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,27 (m, 2H), 7,41 (m, 4H). EMBR (EN) m/z 257 [MH]⁺

25 Preparación 145

Ciclopentanona-*terc*-butil imina

30 Se combinaron ciclopentanona (13,3 ml, 150 mmol) y *terc*-butilamina (47,4 ml, 450 mmol) en 110 ml de éter dietílico en una atmósfera de nitrógeno y después se enfriaron a -55°C en un baño de hielo seco/acetonitrilo. Se recogió tetracloruro de titanio (8,2 ml, 75 mmol) en 70 ml de pentano y se añadió gota a gota a la solución anterior, teniendo cuidado para mantener la temperatura a -40°C. Después, la reacción se agitó a -40°C durante 6 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite y se lavó con éter dietílico. El filtrado se evaporó al vacío, produciendo 15,9 g (76%) del producto del título en forma de un aceite transparente.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 1,26 (s, 9H), 1,67 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,36 (t, 2H).

35 Preparación 146

6,7-Dihidro-5*H*-[1]piridina-2,4-diol

40 Se combinaron ciclopentanona-*terc*-butil imina (2,78 g, 20 mmol) y malonato de difenilo (5,12 g, 20 mmol) en 40 ml de triglimes y se calentaron a 100°C durante 4 h y después a 200°C durante 2 h. Después, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de verse en 200 ml de éter dietílico y almacenarse en el congelador en un matraz cerrado herméticamente durante 4 días. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título (1,45 g, 50%) en forma de un sólido pardo claro.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 2,12 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 5,64 (s, 1H).

Preparación 1475,6-Dimetil-piridin-2,4-diol

45 Se disolvió 5,6-dimetil-4-hidroxi-2-oxo-2*H*-pirano (J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1980, 2272) (10 g, 71 mmol) en 66 ml de dioxano y una solución de 33 ml de de NH₃ 0,88 y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Después, la suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche, se filtró y el sólido se recogió y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (6,5 g). El filtrado se concentró a aproximadamente 10 ml al vacío y se recogió un segundo cultivo del sólido por filtración (1,0 g). Los dos cultivos se combinaron y se usaron en la siguiente etapa sintética.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,77 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 5,42 (s, 1H). EMBR m/z (IQPA⁺) 140 [MH]⁺.

Preparación 1485,6-Dimetil-3-nitro-piridin-2,4-diol

Se agitó 5,6-dimetil-piridin-2,4-diol (6,5 g, 47 mmol) en 30 ml de ácido sulfúrico y después se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (10 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 1 h después de que se completara la adición. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado y el sólido amarillo resultante se recogió por filtración, dando el compuesto del título (3,9 g, 46%).

5 ^1H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 2,04 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). EMBR m/z (IQPA⁺) 185 [MH]⁺.

Preparación 149

2,4-Dicloro-5,6-dimetil-3-nitro-piridina

10 Se disolvió 5,6-dimetil-3-nitro-piridin-2,4-diol (3,9 g, 21 mmol) en acetonitrilo (150 ml), se añadieron primero cloruro de tetraetilamonio (7,1 g, 42 mmol) y después oxiclورو de fósforo (19,9 ml, 210 mmol) y toda la mezcla se calentó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un sólido pardo. Este sólido se recogió en 2 ml de DCM y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice eluyendo con 2:1 de pentano:EtOAc. Después, el filtrado se evaporó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido pardo claro (3,5 g, 75%).

15 ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

Preparación 150

Bencil-(2-cloro-5,6-dimetil-3-nitro-piridin-4-il)-amina

20 Se disolvió 2,4-dicloro-5,6-dimetil-3-nitro-piridina (2 g, 9 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y bencilamina (1,0 ml, 9,5 mmol). Se añadió en una porción carbonato potásico (1,3 g, 9,5 mmol) y toda la mezcla se calentó a 55°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 50 ml de agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc, los extractos orgánicos se combinaron, después se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron, dando un residuo rojo oscuro. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 8:1 de pentano:EtOAc como eluyente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja brillante (1,2 g, 45%).

25 ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,09 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,25-4,27 (d, 2H), 4,52 (s a, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 3H)

EMBR m/z (IQPA⁺) 292 [MH]⁺.

Preparación 151

N2,N2-Dialil-N4-bencil-5,6-dimetil-3-nitro-piridina-2,4-diamina

30 Se disolvió bencil-(2-cloro-5,6-dimetil-3-nitro-piridin-4-il)-amina (1,2 g, 4,1 mmol) en etoxietanol (60 ml) y diisopropiletamina (1,1 ml, 6,2 mmol) y se añadió en una porción dialilamina (0,76 ml, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100°C durante una noche y después se concentró al vacío, dando un residuo naranja. Este residuo se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de 8:1 □ 1:1 de pentano:EtOAc como eluyente, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja brillante (938 mg, 65%).

35 ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,16 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,90-3,92 (d, 4H), 4,33-4,34 (d, 2H), 5,13-5,21 (m, 4H), 5,77-5,87 (m, 2H), 6,37-6,40 (t a, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H).

EMBR m/z (IQPA⁺) 353 [MH]⁺

Preparación 152

N2,N2-Dialil-N4-bencil-5,6-dimetil-piridina-2,3,4-triamina

40 Se disolvió N2,N2-dialil-N4-bencil-5,6-dimetil-3-nitro-piridina-2,4-diamina (828 mg, 2,4 mmol) en etanol (15 ml) y se añadieron en una porción HCl 2 N (15 ml) y polvo de hierro (527 mg, 9,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 50 ml de agua. La solución resultante se neutralizó con una solución 1 N de NaOH, dando una suspensión de color verde oscuro, que se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color verde oscuro (559 mg, 74%).

45 ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,95 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,73-3,74 (d, 4H), 4,21 (s, 2H), 5,07-5,23 (m, 4H), 5,86-5,96 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 5H). EMBR m/z (IQPA⁺) 323 [MH]⁺

Preparación 153

1-Bencil-4-dialilamino-6,7-dimetil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

50 Se recogió N2,N2-dialil-N4-bencil-5,6-dimetil-piridina-2,3,4-triamina (559 mg, 1,7 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (2,8 g, 17 mmol) y toda la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se concentró al vacío y se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 8:1 □ 4:1 de pentano:EtOAc como eluyente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (258, 59%).

55

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,99-4,01 (dt, 4H), 5,25-5,28 (m, 4H), 5,34-5,40 (d, 2H), 6,01-6,10 (m, 2H), 7,11-7,13 (d, 2H), 7,24-7,32 (m, 3H), 7,66 (s a, 1H). EMBR m/z (IQEN^+) 349 $[\text{MH}]^+$

Preparación 154

Ácido 4-metil-3-oxo-pentanoico

- 5 Se recogió ácido etilisobutirilacético (21 g, 132 mmol) en una solución 1,5 M de hidróxido sódico (15 g en 250 ml de agua) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo y después se acidificó con 35 ml de ácido clorhídrico conc. a pH 1-2. La solución resultante se saturó con cloruro sódico y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, después se filtraron y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (16,4 g, 95%).
- 10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, aprox. 4:1 de mezcla de tautómeros ceto y enol) \square (forma ceto principal) 1,15-1,16 (d, 6H), 2,75-2,71 (m, 1H), 3,56 (s, 2H).

Preparación 155

4-Hidroxi-3-isobutil-6-isopropil-piran-2-ona

- 15 Se recogió ácido 4-metil-3-oxo-pentanoico (16,4 g, 126 mmol) en THF (200 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (22,4 g, 138 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentró al vacío y el residuo se diluyó con DCM (200 ml). La solución se lavó con HCl 2 N (100 ml) y agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (11,7 g, 80%).
- 20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) \square 1,16-1,18 (d, 6H), 1,25-1,27 (d, 6H), 2,71-2,74 (m, 1H), 3,94-3,97 (m, 1H), 5,92 (s, 1H). EMBR (IQPA^+) m/z 225 $[\text{MH}]^+$

Preparación 156

4-Hidroxi-6-isopropil-piran-2-ona

- 25 Se recogió 4-hidroxi-3-isobutil-6-isopropil-piran-2-ona (11,7 g, 52 mmol) en ácido sulfúrico conc. (40 ml) y se agitó a 130°C durante 15 min. El aceite oscuro obtenido se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se enfrió más a 0°C en un baño de hielo antes de la adición de 200 ml de hielo picado con agitación. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío, dando un aceite de color pardo claro que se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de pentano en acetato de etilo de 3:1 \square 30:70 como eluyente, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro que solidificó después de un periodo de reposo (6,1 g, 77%).
- 30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) \square 1,20-1,22 (d, 6H), 2,70-2,80 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,99 (s, 1H). EMBR (IQPA^+) m/z 155 $[\text{MH}]^+$

Preparación 157

2,4-Diaminobencil-6-metil-3-carboxilato de etilo

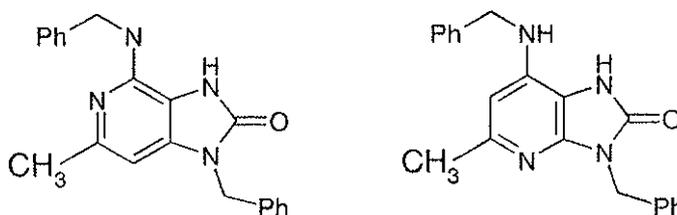
- 35 Se disolvió 2,4-dicloro-6-metil-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,43 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se trató primero con trietilamina (240 μl , 1,70 mmol) y después con bencilamina (112 μl , 1,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se evaporaron, dando un aceite bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 20:1 a 5:1. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite transparente, (98 mg, 61%).
- 40 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): \square 1,21 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,29 (c, 2H), 4,40, (d, 2H), 4,78, (d, 2H), 5,81 (s, 2H), 7,21-7,42 (m, 10H), 8,10 (s a, 1H), 8,30 (s a, 1H). EMBR m/z (IEN) 376 $[\text{MH}]^+$

Preparación 158

Ácido 2,4-diaminobencil-6-metil-3-carboxílico

- 45 Se disolvió 2,4-diaminobencil-6-metil-3-carboxilato de etilo (40 mg, 0,11 mmol) en metanol (1 ml), se trató con una solución 2 N de hidróxido sódico (60 μl , 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua, el pH se ajustó a 6-7 usando ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, (37 mg, rendimiento cuantitativo).
- 50 ^1H RMN (DMSO , 400 MHz): \square 2,22 (s, 3H), 4,59, (d, 2H), 4,64, (d, 2H), 6,20 (s, 2H), 7,20-7,39 (m, 10H). EMBR m/z (IEN) 348 $[\text{MH}]^+$, 346 $[\text{M-H}]^-$

Preparación 159

6-Bencilamino-9-bencil-2-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina y 4-Bencilamino-9-bencil-6-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina

5 Se combinaron ácido 2,4-diaminobencil-6-metil-3-carboxílico (30 mg, 0,09 mmol), difenilfosforil azida (25 mg, 0,09 mmol) y trietilamina (14 \square , 0,10 mmol) en tolueno y la reacción se calentó a 111°C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), dando un aceite bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, 1:1, proporcionando los compuestos del título separados, ambos en forma de un aceite transparente, (10 mg (I), 11 mg (II), rendimiento combinado del 68%).

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): (I) 02,39 (s, 3H), 4,7, (s, 4H), 6,04 (s, 2H), 7,15-7,39 (m, 10H). EMBR m/z (IEN) 354 $[\text{MH}]^+$; (II) \square 2,39 (s, 3H), 4,39, (d, 2H), 5,01, (s, 2H), 6,19 (s, 2H), 7,15-7,39 (m, 10H). EMBR m/z (IEN) 354 $[\text{MH}]^+$

Preparación 1601-Bencil-2-bromo-1H-imidazol-5-yodo-4-carbonitrilo

15 Se disolvió 5-amino-1-bencil-2-bromo-1H-imidazol-4-carbonitrilo (50 mg, 0,18 mmol) en diyodometano (1 ml) y la mezcla se calentó a 100°C. Después, se añadió gota a gota nitrito de isoamilo (97 \square , 0,72 mmol) mediante una jeringa a la mezcla de reacción calentada. Se observó desprendimiento de gas. Después de 30 minutos, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron a alto vacío. El residuo rojo bruto restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano al 100% a 7:3 de pentano:acetato de etilo. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (40 mg, 60%).

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): \square 5,22 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,28-7,40 (m, 3H). EMBR m/z (IEN) 388/390 $[\text{MH}]^+$

Preparación 161

25 1-Bencil-2-bromo-5-(4-hidroxi-but-1-in)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (I) y 2-(4-Amino-1-bencil-2-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-etanol (II)

30 Se disolvió 1-bencil-2-bromo-1H-imidazol-5-yodo-4-carbonitrilo (39 mg, 0,1 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y la mezcla se trató con trietilamina (20 \square , 0,15 mmol), $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (3,8 mg, 0,01 mmol) y but-1-in-4-ol (9 \square , 0,12 mmol). Después, la reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron al vacío. Después, al residuo de color marrón bruto restante se le añadió una solución 7 N de amoníaco en metanol y la reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 18 horas. Después, los componentes volátiles se retiraron al vacío, proporcionando un aceite pardo bruto. La EMBR de este material mostró que el componente principal era el material ciclado (II), m/z (IEN) 347/349 $[\text{MH}]^+$. Después, este aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano al 10% en acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (I) en forma de un aceite amarillo (6 mg). El compuesto (II) no se recuperó a partir de la columna de gel de sílice.

35 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): (I) \square 2,75 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,22-7,38 (m, 3H). EMBR m/z (IEN) 330/332 $[\text{MH}]^+$

Preparación 1621-Bencil-5-(but-4-hidroxi-2-ceto-1-il)-1H-imidazol-2-metoxi-4-carbonitrilo

40 Se disolvió 1-bencil-2-bromo-5-(4-hidroxi-but-1-in)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (6 mg, 0,02 mmol) en metanol (1 ml) y la mezcla se trató con metóxido sódico (5 mg, xs). Después, la reacción se calentó a 65°C durante 12 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron al vacío. Después, al residuo bruto restante se le añadió una solución 2 N de ácido clorhídrico y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se retiraron los componentes volátiles al vacío, proporcionando un sólido blanco bruto que contenía principalmente el compuesto del título.

45 EMBR m/z (IEN) 300 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 1632,6-Dicloro-4-(N-nitro)amino-piridina

5 Se recogió 2,6-dicloro-4-aminopiridina (1,58 g) en ácido sulfúrico (20 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota ácido nítrico (2,5 ml). Después de 30 min, la reacción se volvió de color naranja y se vertió lentamente en agua enfriada con hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y después se disolvió en acetato de etilo. Después, la solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (1,7 g) en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 7,40 (s, 2H), 10,4 (s, 1H).

Preparación 164

2,6-Dicloro-4-amino-5-nitro-piridina

10 Se recogió 2,6-dicloro-4-(N-nitro)amino-piridina (1,7 g) en ácido sulfúrico (10 ml) y se calentó a 90°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en agua enfriada con hielo produciendo un precipitado. El sólido amarillo se retiró por filtración, se recogió, se disolvió en acetato de etilo y después se lavó con una solución acuosa de Na₂CO₃. Después, los extractos orgánicos se lavaron adicionalmente con salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título (1,45 g) en forma de un sólido amarillo.

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 5,70 (s, 2H), 6,70 (s, 1H). EMBR (EN+) m/z 209 [MH]⁺

Preparación 165

2,6-Dibromo-4-amino-5-nitro-piridina

20 Se recogió 2,6-dicloro-4-amino-5-nitro-piridina (2 g) en una solución al 33% de HBr en ácido acético (20 ml) y se calentó a 90°C en una bomba recubierta de Teflón durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo, produciendo un precipitado. El sólido resultante se retiró por filtración, se recogió, se disolvió en acetato de etilo y después se lavó con una solución acuosa de K₂CO₃. Después, los extractos orgánicos se lavaron adicionalmente con salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título (2 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 5,60 (s, 2H), 6,90 (s, 1H). EMBR (EN+) m/z 295, 297, 299 [MH]⁺

Preparación 166

2,6-Dibromo-4-cloro-5-nitro-piridina

30 Se recogió 2,6-dibromo-4-amino-5-nitro-piridina (3 g) en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió nitrito sódico (3,5 g) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0°C durante 1 h. El baño de hielo se retiró, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h y después se interrumpió mediante la adición de acetato de etilo (50 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío, dando un aceite amarillo pálido, que se purificó por cromatografía en columna usando 35:1 de pentano:EtOAc como eluyente, dando el compuesto del título (2,2 g) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 7,65 (s, 1H).

Preparación 167

N-2,N-4-Dibencil-6-bromo-3-nitro-piridina-2,4-diamina

40 Se recogió 2,6-dibromo-4-amino-5-nitro-piridina (1,53 g) en THF (20 ml) y se añadieron primero K₂CO₃ sólido (100 mg) y después bencilamina (1,1 ml), cada uno en una porción. Después, la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en pentano como eluyente, dando el compuesto del título (1,2 g) en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 4,45 (d, 2H), 4,78 (d, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,20-7,41 (m, 10H), 9,41 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). EMBR (EN+) m/z 413, 415 [MH]⁺

Preparación 168

Éster metílico del ácido 4,6-bis-bencilamino-5-nitro-piridina-2-carboxílico

45 Se recogió N-2,N-4-dibencil-6-bromo-3-nitro-piridina-2,4-diamina (1 g) en una mezcla de metanol y DMF (2:1, 15 ml) y se añadieron primero trietilamina (0,7 ml), después trifetilfosfina (30 mg) y finalmente acetato de paladio (27 mg) y la mezcla se calentó a 60°C y a una presión de 689,48 kPa (100 psi) de monóxido de carbono durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho corto de Arbocel y se evaporó al vacío, dando un residuo amarillo. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 8:1 2:1 de pentano en acetato de etilo como eluyente, dando el compuesto del título (0,5 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

50 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 3,91 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,85 (d, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,05-7,25 (m, 10H), 9,3 (t, 1H), 9,55 (t, 1H). EMBR (EN+) m/z 393 [MH]⁺

Preparación 169

Éster metílico del ácido 5-amino-4,6-bencilamino-piridin-2-carboxílico

- 5 Se recogió éster metílico del ácido 4,6-*bis*-bencilamino-5-nitro-piridina-2-carboxílico (800 mg) en metanol (30 ml), se añadió en una porción níquel Raney (80 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h a una presión de 413,69 kPa (60 psi) de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Arbocel y el filtrado se evaporó al vacío, dando un residuo amarillo del compuesto del título (0,75 g) que se usó sin purificación adicional.

EMBR (EN+) m/z 363 [MH]⁺

Preparación 170Éster metílico del ácido 1-bencil-4-bencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

- 10 Se recogió éster metílico del ácido 5-amino-4,6-bencilamino-piridin-2-carboxílico (0,75 g) en acetonitrilo (40 ml), se añadió en una porción 1,1-carbonildiimidazol (500 mg) y la mezcla se calentó a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 1:1 de pentano en acetato de etilo como eluyente, dando el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido blanco.

- 15 ¹H RMN (d₆-DMSO, 400 MHz) □ 3,75 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,48 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22-7,47 (m, 10H). EMBR (EN+) m/z 389 [MH]⁺

Preparación 171Ácido 1-bencil-4-bencilamino-2-oxo-2,3-dihidro[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

- 20 Se recogió éster metílico del ácido 1-bencil-4-bencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico (0,03 g) en metanol (1 ml) y una solución 1 N de NaOH (2 ml) y la mezcla se agitaron a 40°C. Después de 2 h, se añadieron 2 ml de HCl 2 N, lo que provocó la precipitación de un sólido. Este sólido se retiró por filtración y se secó al vacío, dando el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 4,30 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,10-7,35 (m, 11H), 10,80 (s, 1H). EMBR (EN+) m/z 375 [MH]⁺

- 25 Preparación 172

Ciclopropilmetilamida del ácido 1-bencil-4-bencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico

- 30 Se recogió éster metílico del ácido 1-bencil-4-bencilamino-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-6-carboxílico (0,05 g) en ciclopropilmetilamina (1 ml) y se calentó en un ReactiVial a 80°C durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y se añadió éter dietílico, lo que provocó la precipitación de un sólido. Este sólido se retiró por filtración y se secó al vacío, dando 40 mg de un sólido blanco. Este sólido se purificó por HPLC preparativa usando mezclas de acetonitrilo, agua y dietilamina como eluyente, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18 mg).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 0,22 (c, 2H), 0,55 (c, 2H), 1,05 (m, 1H), 3,22 (t, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 5,90 (t, 1H), 7,10-7,35 (m, 11H), 7,85 (t, 1H). EMBR (EN+) m/z 428 [MH]⁺

Preparación 173

- 35 4-Bromo-2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina

- 40 Se suspendió 6-trifluorometil-piridin-3-ilamina (150 g, 925 mmol) en 500 ml de acetonitrilo. A la solución se le añadió *N*-clorosuccinimida (124 g, 925 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h, después de lo cual se añadió *N*-bromosuccinimida (165 g, 925 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 h más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se trituró en 100 ml de éter dietílico, retirando el precipitado por filtración. El filtrado resultante se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con Hept:EtOAc, 4:1, dando el compuesto del título en forma de un aceite rojo oscuro (220 g, 86%).

¹H RMN (CDCl₃) □ 4,90 (s a, 2H), 7,67 (s, 1H); EMBR (EN) m/z 275/277 [MH]⁺

Preparación 174*N**4*-Bencil-2-cloro-6-trifluorometil-piridina-3,4-diamina

- 45 Se agitó 4-bromo-2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina (84 g, 300 mmol) en 500 ml de DMSO en presencia de fluoruro de cesio (46,3 g, 305 mmol) y bencilamina (66,6 ml, 610 mmol). La suspensión parda resultante se calentó a 150°C durante 16 h. A la suspensión enfriada se le añadieron 1500 ml de agua y la mezcla se extrajo con 2 x 500 ml de éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con Hept:EtOAc, de 4:1 a 2:1, dando el compuesto del título (15,8 g, 17%) en forma de un sólido pardo pálido. El isómero no deseado se aisló de forma similar en forma de un aceite pardo (51,0 g, 48%).

- 50 ¹H RMN (CDCl₃) □ 3,76 (s a, 2H), 4,39-4,41 (d, 2H), 4,53 (s a, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 5H); EMBR (EN) m/z 302 [MH]⁺.

Preparación 175

Éster etílico del ácido 4,6-dihidroxi-2-trifluorometil-nicotínico

En un matraz de tres bocas se suspendió *tert*-butóxido potásico (5,8 g, 51,9 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano y se añadió lentamente una solución de 1,3-acetonadicarboxilato de dietilo (10 g, 49,5 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. En un segundo matraz de tres bocas equipado con una salida de gas unida al primer matraz de tres bocas, se disolvió 2,2,2-trifluoroacetamida (11,2 g, 98,9 mmol) en 80 ml de piridina y se añadió lentamente una solución premezclada de anhídrido trifluoroacético (20,8 g, 98,9 mmol) en 30 ml de piridina, el gas formado (2,2,2-trifluorometilacetónitrilo) se burbujeó directamente a través del primer matraz de tres bocas. Después de que se completara la adición, la mezcla del segundo matraz de tres bocas se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después el disolvente se retiró al vacío y el residuo se vertió en 100 ml de HCl 4 M. La mezcla se extrajo con 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró en diclorometano y el precipitado se filtró, dando 3 g del compuesto del título en forma de un sólido.

^1H RMN (MeOD): 12,5 (s, 1H), 12,4 (s ancho, 1H), 7,1 (s, 1H), 5,05 (c, 2H), 2,05 (t, 3H).

15 EMBR (EN⁺) m/z 252 [MH]⁺

Preparación 176Éster etílico del ácido 4,6-dihidroxi-5-nitro-2-trifluorometil-nicotínico

Se disolvió éster etílico del ácido 4,6-dihidroxi-2-trifluorometil-nicotínico (1 g, 3,9 mmol) en 10 ml de ácido sulfúrico concentrado y se añadieron gota a gota 2 ml de ácido nítrico fumante a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla se vertió en hielo picado y el precipitado blanco se recogió, se disolvió en 50 ml de acetato de etilo, se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío, dando 1,1 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (d6 DMSO): 4,25 (c, 2H), 1,20 (t, 3H).

25 Preparación 177

6-Trifluorometil-piridina-2,4-diol

Se disolvió éster etílico del ácido 4,6-dihidroxi-2-trifluorometil-nicotínico (15 g, 59,7 mmol) en 250 ml de HCl concentrado y la mezcla se agitó a 115°C durante 3 días. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió amoníaco 0,88 hasta que se alcanzó pH -7. El sólido formado se filtró, se lavó con agua, se destiló azeotrópicamente con tolueno y se secó al vacío, dando 9 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (d6 DMSO): 6,7 (s, 1H), 6,1 (s, 1H).

EMBR (EN⁺) m/z 180 [MH]⁺

Preparación 178Éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-vinil-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

Se combinaron éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (715 mg/1,955 mmol), viniltrifluoroborato potásico (415 mg/3,098 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-CH₂Cl₂ (90 mg/0,11 mmol) y trietilamina (0,28 ml/2,0 mmol) en ¹PrOH (8,0 ml) y la mezcla se calentó a 50°C en atmósfera de N₂ durante 24 h. Se pre-adsorbió directamente sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna, dando el compuesto del título (270 mg) en forma de una resina púrpura

40 ^1H RMN (CD₃OD, 400 MHz) □ 1,15-1,20 (multip., 3H), 2,50 (s, 3H), 4,05-4,15 (multip., 2H), 4,90-4,95 (multip., 2H), 5,60 (d, 1H), 6,20-6,30 (multip., 1H); 6,55-6,65 (multip., 2H), 7,20-7,25 (d, 1H), 7,70 (multip., 1H), 8,35 (s, 1H); EMBR (EN) m/z 358 [MH]⁺.

Preparación 179Éster etílico del ácido (2-amino-6-formil-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

45 Se disolvió éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-vinil-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (270 mg/0,755 mmol) en acetona (5 ml)/agua (5 ml) y se añadió tetróxido de osmio (al 2,5% en peso en ^tBuOH) (0,10 ml/0,008 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min, dando una solución parda y después se añadió metaperiodato sódico (500 mg/3,47 mmol). La suspensión naranja se agitó durante 1 hora. Se repartió entre EtOAc (100 ml) y tiosulfato sódico pentahidrato (al 20% en peso en H₂O) (50 ml). La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando una resina parda. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc dio el compuesto del título (220 mg) en forma de un aceite amarillo.

50 ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz) □ 1,15-1,20 (multip., 3H), 2,55 (s, 3H), 4,10-4,20 (multip., 2H), 4,95 (s, 2H), 6,06-6,15 (s a, 2H), 7,05 (s, 1H); 7,10-7,15 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,35-8,40 (s, 1H), 9,75 (s, 1H); EMBR (PA) m/z 360 [MH]⁺.

Preparación 180

55 Éster etílico del ácido (2-amino-3-nitro-6-oxazol-5-il-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

5 Se disolvió éster etílico del ácido (2-amino-6-formil-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (190 mg/0,529 mmol) en MeOH (5 ml). Se añadió (4-tolilsulfonil)metilisocianuro (124 mg/0,634 mmol) seguido de carbonato potásico anhidro (200 mg/1,45 mmol). Se agitó en atmósfera de N₂ durante 1 h y después se concentró al vacío. Se repartió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando una resina negra. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con 90:10 de DCM/MeOH dio el compuesto del título (135 mg) en forma de un sólido pardo bruto.

EMBR (EN) m/z 399 [MH]⁺.

Datos biológicos

10 Se demostró la capacidad de los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de modular la actividad del receptor TLR7 con un bioensayo de replicón de PBL/HCV como se detalla a continuación, en el que pueden usarse las siguientes abreviaturas:

EMCV: virus de la encefalomiocarditis

IRES: sitio de entrada ribosomal interno

15 Huh: línea celular 7 del hepatoma humano Huh-7 (se usaron células parenterales para generar líneas celulares de replicón de HCV).

luc : luciferasa

ubi: ubiquitina

neo: neomicina

ET: ácido glutámico, treonina (mutaciones adaptativas del cultivo celular en el replicón usado en el ensayo).

20 RPMI-FCS: Roswell Park Memorial Institute (medio de cultivo celular para PBL) - Suero fetal de ternera

PBL: linfocitos de la sangre periférica

25 Los PBL contienen como una subpoblación células dendríticas plasmocitoides que son las células que producen interferones naturales durante una infección y como tales son un modelo excelente en el que perfilar los inductores de interferones. Como un bioensayo antivírico extremadamente sensible, se analizó la actividad antivírica del sobrenadante tomado de PBL en el sistema del replicón de HCV. Los valores de CE₅₀ antivíricos se definen como la concentración de un compuesto de ensayo aplicada a PBL que produce el 50% de reducción de los niveles de replicón de HCV en la transferencia de una cantidad definida de medio de cultivo de PBL a una línea celular que contiene replicón de HCV. Aunque las células que contienen replicón de HCV son completamente sensibles al medio acondicionado de PBL, no responden directamente a agonistas de TLR conocidos tales como Resiquimod e Imiquimod.

35 El replicón de HCV (Huh-5-2[1389luc-ubi-neo-NS3-3'/ET]) es un modelo *in vitro* de la replicación de HCV en el que se incorpora el informador luciferasa en las secuencias de HCV y se mantiene de forma estable en la línea celular Huh-7 de hepatoma humano. El informador luciferasa de luciérnaga se expresa como una proteína de fusión luciferasa-ubiquitina-neomicina-fosfotransferasa que se escinde con proteasas del huésped para liberar la luciferasa. El replicón contiene también un IRES de EMCV interno, que dirige la traducción de la poliproteína NS3-5B de HCV, que alberga mutaciones adaptadas a cultivo celular para permitir eficacia de clonación alta. Se ha mostrado que la producción de luciferasa es directamente proporcional al nivel de ARN de HCV presente en la célula huésped. La actividad de la luciferasa de luciérnaga se detecta usando un sistema de ensayo de la luciferasa Bright-GloTM fabricado por Promega.

40 Típicamente, se disuelven 1 - 3 mg de compuesto de ensayo en DMSO al 100% (v/v) hasta una concentración final de normalmente 1, 4 o 10 mM, o mayor dependiendo de la concentración de partida requerida en el ensayo. Se prepara una serie inicial de diluciones en serie 3x de compuestos en DMSO al 100% a partir de las disoluciones madre. La dilución en serie se diluye adicionalmente después 100 veces con RPMI-FCS completo. La concentración final de DMSO en el ensayo es de esta manera el 0,1% y la del compuesto de ensayo es 1/1000 en la dilución en serie de DMSO al 100%.

45 Se preparan los PBL sembrando a 5x10⁵/pocillo/90 µl en las placas de ensayo que contienen el compuesto preparadas previamente (de 96 pocillos, de fondo transparente, calidad TC) y se incubaron durante 24 h.

50 Se siembran células de replicón de HCV LucUbiNeo a 10⁴/pocillo/90 µl. Éstas se incuban durante 24 h. Después de 24 h, se transfieren 10 µl de medio desde las placas de ensayo de PBL a las placas con replicón HCV y se incuban durante 48 h adicionales.

Ejemplo N ^o	1	2	3	4	12	15	16	17	18	19	20	21	22
CE ₅₀ (nM)	933	1540	266	497	240	252	104	955	107	355	700	215	450

ES 2 374 455 T3

Ejempl o N°	23	24	25	26	27	31	32	34	36	37	38	39	40
CE ₅₀ (nM)	1080	1600	1000	926	453	3260	1710	1300	368	786	848	2200	427

Ejemplo N°	49	50	54	55	56	60	61	70	78	82	83	86
EC ₅₀ (nM)	2170	1970	302	2002	1300	445	1680	656	100	127	470	550

5 Es deseable que los compuestos de la invención tengan selectividad por el receptor TLR7 sobre uno o más de otros receptores similares a Toll conocidos. Es deseable también que los compuestos de la invención tengan selectividad por el receptor TLR7 sobre una o más quinasas celulares y/o uno o más receptores purinérgicos tales como receptores de adenosina o fosfodiesterasa.

Se analizaron los Ejemplos 1, 2, 12 y 15 y se descubrió que eran selectivos por el receptor TLR7 sobre todos los otros receptores similares a Toll conocidos.

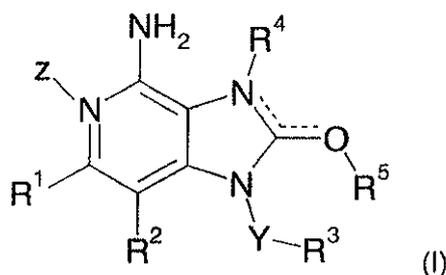
10 Además, se analizaron los ejemplos 1, 2, 12 y 15 y se descubrió que eran selectivos por el receptor TLR7 sobre las siguientes dianas: MEK (proteína quinasa activada por mitógeno/quinasa quinasa regulada por señal extracelular), CDK1 (quinasa 1 dependiente de ciclina), CDK2 (quinasa 2 dependiente de ciclina) JNK (proteína quinasa activada por estrés), MSK (proteína quinasa activada por mitógeno y estrés), MSK-1, SGK, AMPK, MLCK, CHK-2 y enzimas fosfodiesterasas PDE3, PDE4 y PDE5.

15 Además, se analizaron los ejemplos 12 y 15 y se descubrió que eran selectivos por el receptor TLR7 sobre MAP (proteína quinasa activada por mitógeno).

Además, se examinó el ejemplo 15 y se descubrió que era selectivo por el receptor TLR7 sobre todos los receptores de adenosina conocidos A1, A2a, A2b y A3.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que

- 5 (a) Y es un enlace directo, y R³ se selecciona entre arilo, alquilo (C₁-C₆) y alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄); o
 (b) Y es alquileno (C₁₋₄), y R³ se selecciona entre arilo, cicloalquilo (C₃-C₇) y un heterociclilo de 3 a 10 miembros;
 Z es un oxígeno o está ausente;
- R¹ se selecciona entre H, halógeno, OH, CN, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷,
 -C(O)R⁶, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶SO₂R⁸, arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- 10 R² se selecciona entre H, halógeno, OH, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), -NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -
 C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶SO₂R⁸, y heterociclilo de 3 a 10 miembros; o
- R¹ y R² pueden unirse para formar una unión de tipo alquileno (C₂-C₅), incorporando dicha unión opcionalmente 1 ó
 2 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O y S;
- 15 R⁵ está ausente y R⁴ se selecciona entre H, cicloalquilo (C₃-C₇), arilo, -(CH₂)arilo, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -alquilen (C₁-C₆)-
 O-C(O)R⁹, -alquilen (C₁-C₆)-O-CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -alquilen (C₁-C₆)-O-C(O)NR⁹R¹⁰ y -alquilen (C₁-C₆)-O-
 P(O)(OH)₂; o
- R⁴ está ausente y R⁵ se selecciona entre R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -alquilen (C₁-C₆)-O-C(O)R⁹, -alquilen (C₁-C₆)-O-
 CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -alquilen (C₁-C₆)-O-C(O)NR⁹R¹⁰ y -alquilen (C₁-C₆)-O-P(O)(OH)₂;
- 20 cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), y -alquilen (C₁-
 C₆)cicloalquilo (C₃-C₇); o R⁶ y R⁷ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado
 de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;
- R⁸ se selecciona entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y fenilo;
- cada uno de R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo, -
 (CH₂)arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros; o
- 25 R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C₁-C₆); o R¹¹ y R¹² junto con el N al que están unidos
 forman un heterociclilo saturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales
 seleccionados entre N, O y S;
- 30 estando dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno o más
 átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, oxo, CF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo
 (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -alquilen (C₁-C₆)-OH, -NR¹¹R¹², -alquilen (C₁-C₆)-
 NR¹¹R¹², arilo y heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- con la condición de que cuando R¹ y R² son H, y Z y R⁵ están ausentes, entonces
- (a) R⁴ no es metilo cuando Y-R³ es etilo; y
- 35 (b) R⁴ no es H o metilo cuando Y-R³ es metilo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R¹ se selecciona entre metilo o etilo sustituido
 con uno a tres átomos de fluor; ciclopropilo; -alquilen (C₁-C₂)-O-alquilo (C₁-C₂); alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente
 sustituido con OH o ciclopropilo; -COCH₃; -CH₂OCH₃; y -CO₂CH₃.
- 40 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que el R¹ es ciclopropilo o CF₃.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R² es H o metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que Z está ausente.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que Y es metileno; y R³ se selecciona entre fenilo, piridilo, pirimidilo, piridizinilo y pirazinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos o grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁-C₄) y CF₃.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que Y es metileno; y R³ se selecciona entre fenilo, piridin-3-ilo y 6-metil-piridin-3-ilo.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R⁴ es H y R⁵ está ausente.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Y es metileno; R¹ se selecciona entre CF₃; ciclopropilo; y oxazol; R² es H; R³ se selecciona entre fenilo, piridin-3-ilo y 6-metil-piridin-3-ilo.
- R⁴ es H; y R⁵ está ausente.
10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre 4-Amino-1-bencil-6-ciclopropil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona; 4-Amino-1-bencil-6-oxazol-2-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona; y 4-Amino-1-bencil-6-trifluorometil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridina-2-ona; o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.
13. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto para usar como un medicamento.
14. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto para el tratamiento de un trastorno o afección en el que está implicada la modulación del receptor TLR7.
15. Un compuesto de la reivindicación 14 en el que el trastorno o afección es hepatitis C.