

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 217**

51 Int. Cl.:

C07D 401/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2008 E 08743755 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2069324**

54 Título: **Aminopiridina condensada como inhibidores de HSP90**

30 Prioridad:

20.03.2007 US 895921 P
20.12.2007 US 15288

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2013

73 Titular/es:

CURIS, INC. (100.0%)
4 Maguire Road
Lexington, MA 02421, US

72 Inventor/es:

CAI, XIONG;
QIAN, CHANGGENG y
ZHAI, HAIXIAO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 430 217 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

Aminopiridina condensada como inhibidores de HSP90

Antecedentes de la invención

5 Las HSP90 son proteínas chaperonas ubicuas que están implicadas en el adecuado plegamiento y estabilización de una gran variedad de proteínas, incluyendo proteínas clave implicadas en la transducción de señales, el control del ciclo celular y la regulación transcripcional. Los investigadores han publicado que las proteínas chaperonas HSP90 están asociadas con importantes proteínas de señalización, tales como receptores de hormonas esteroides y proteína quinasa, incluyendo, por ejemplo, Raf-1, EGFR, la familia de quinasas v-Src, Cdk4, y ErbB-2, la mayoría de las cuales se sobreexpresan o mutan en diversos cánceres (Buchner J. *TTBS*, 1999, 24, 136-141; Stepanova, L. y *col.* *Genes Dev.* 1996, 10, 1491-502; Dai, K. y *col.* *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 22030-4). Otros estudios indican que 10 ciertas co-chaperonas, por ejemplo, HSP70, p60/Hop/Sti1, Hip, Bag1, HSP40/Hdj2/Hsj1, inmunofilinas, p23, y p50, pueden ayudar a la HSP90 en su función (Caplan, A. *Trends in Cell Biol.* 1999, 9, 262-68).

Se ha demostrado mediante análisis mutacional que la HSP90 es necesaria para la supervivencia de las células eucariotas normales. Sin embargo, la HSP90 se sobreexpresa en numerosos tipos de tumor indicando que 15 desempeña un importante papel en la supervivencia de las células tumorales y que las células cancerosas pueden ser más sensibles a la inhibición de HSP90 que las células normales. Por ejemplo, las células cancerosas tienen habitualmente un gran número de oncoproteínas mutadas y sobreexpresadas que dependen de las HSP90 para su plegamiento. Además, debido a que el entorno de un tumor es habitualmente hostil debido a la hipoxia, privación de nutrientes, acidosis, etc., las células tumorales pueden ser especialmente dependientes de las HSP90 para su 20 supervivencia. Además, la inhibición de la HSP90 causa la inhibición simultánea de diversas oncoproteínas clientes, así como receptores hormonales y factores de transcripción, haciéndola una diana atractiva para un agente anticancerígeno. De hecho, las ansamicinas de benzoquinona, una familia de productos naturales que inhiben la HSP90, han mostrado evidencias de actividad terapéutica en ensayos clínicos. En la actualidad, se encuentran en ensayos clínicos varios inhibidores de HSP90 relacionados con ansamicina, en concreto, 17-alilamino 17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), 17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-DMAG) e IPI-504. Otra clase de inhibidor de HSP90 son los armazones de purina sintéticos de molécula pequeña. En la actualidad, muchos de los inhibidores de HSP90 de armazón de purina muestran resultados preclínicos positivos; siendo el pionero CNF-2024, que se encuentra en la actualidad en fase 1 de ensayos clínicos.

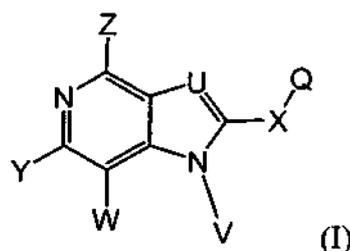
Los estudios recientes sugieren que las proteínas de choque térmico (HSP) desempeñan un importante papel en 30 trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson (PD), Enfermedad de Alzheimer (AD), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington (HD) (Luo, G-R. *Int. J. Biol. Sci.*, 2007, 3(1), 20-26; Dickey, C., *J. Clin. Invest.*, 2007, 117(3), p. 648-658). Se ha demostrado que la manipulación de las HSP, tales como la regulación negativa de HSP90 o la regulación positiva de HSP70, proporcionan efectos beneficiosos en varios trastornos neurodegenerativos reduciendo la agregación de proteínas o facilitando el plegamiento apropiado de 35 proteínas para restaurar su función.

Los fármacos que se dirigen a la proteína HSP90 son bastante novedosos en las terapias de cáncer y de enfermedades neurodegenerativas. La investigación relacionada con la HSP90 se desarrolla con rapidez y, por lo tanto, existe la necesidad de compuestos nuevos y activos. Como tal, la presente invención se refiere a compuestos de aminopiridina condensada que son útiles como inhibidores de HSP90.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores de HSP90 que contienen un núcleo de aminopiridina condensada que son útiles como inhibidores de HSP90 y a su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con HSP90 tales como cáncer, una enfermedad autoinmune o una enfermedad neurodegenerativa.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula general I:



45 o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de los mismos, en la que

U es N o CH;

W es hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, tior, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF₃, NO₂, CN, N₃, sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, o cicloalquilo sustituido;

X es O, S, S(O), S(O)₂, N(R₈) o C(O) en la que R₈ es hidrógeno, acilo, alifático o alifático sustituido;

Y es independientemente hidrógeno, halógeno, NO₂, CN, o alquilo inferior;

Z es amino, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquilcarbonilamino sustituido o sin sustituir;

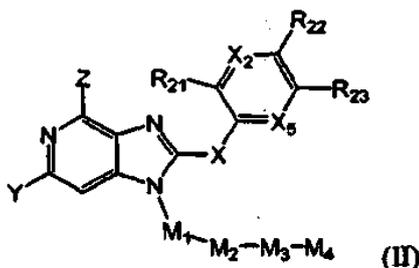
Q es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

V es hidrógeno, alquilo sustituido sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, lineales o ramificados, en los que uno o más metilenos pueden estar interrumpidos o terminados con O, S, S(O), SO₂, N(R₈), C(O), arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocíclico sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir; en la que R₈ es hidrógeno, acilo, alifático o alifático sustituido.

Descripción detallada de la invención

En una primera realización, los compuestos de la presente invención son compuestos representados por la fórmula (I) como se ha ilustrado anteriormente, o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos.

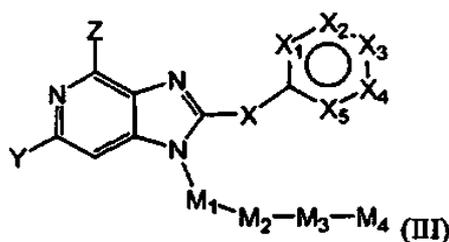
En una segunda realización, los compuestos de la presente invención son compuestos representados por la fórmula (II) como se ilustra a continuación, o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos:



en la que X₂ y X₅ son independientemente CR₂₁ o N; R₂₁-R₂₃ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, amino sustituido, hidroxilo, hidroxilo sustituido, tior, tior sustituido, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF₃, NO₂, CN, N₃, carbonilo sustituido, sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, o cicloalquilo sustituido; R₂₂ y R₂₃ se pueden tomar junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo cíclico de 5-8 miembros condensado saturado o insaturado opcionalmente sustituido con 0-3 heteroátomos; M₁ está ausente, o es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo o heteroarilo; M₂ está ausente, o es O, S, SO, SO₂, N(R₈), o C=O; M₃ está ausente, o es C=O, O, S, SO, SO₂ o N(R₈); M₄ es hidrógeno, halógeno, CN, N₃, hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino sustituido, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y X, Y y Z son como se han definido anteriormente.

En un ejemplo, X₂ y X₅ son independientemente CH o N; R₂₁-R₂₃ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, tior, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF₃, NO₂, CN, N₃, sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, o cicloalquilo sustituido; R₂₂ y R₂₃ se pueden tomar junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo cíclico de 5-8 miembros condensado saturado o insaturado opcionalmente sustituido con 0-3 heteroátomos; M₁ está ausente, o es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo o heteroarilo; M₂ está ausente, o es O, S, SO, SO₂, N(R₈), o C=O; M₃ está ausente, o es C=O, O, S, SO, SO₂ o N(R₈); M₄ es hidrógeno, halógeno, CN, N₃, hidroxilo, amino, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y X, Y y Z son como se han definido anteriormente.

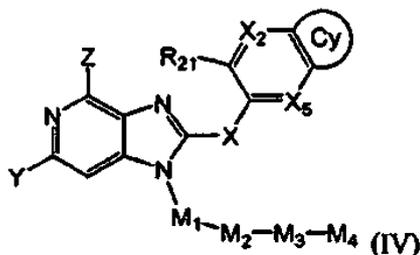
En una tercera realización, los compuestos de la presente invención son compuestos representados por la fórmula (III) como se ilustra a continuación, o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos:



5 en la que X_1 - X_5 son independientemente N o CR_{21} , en la que R_{21} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, amino sustituido, hidroxilo, hidroxilo sustituido, tiol, tiol sustituido, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF_3 , NO_2 , CN, N_3 , carbonilo sustituido, sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, o cicloalquilo sustituido; M_1 está ausente, o es alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , arilo o heteroarilo; M_2 está ausente, o es O, S, SO, SO_2 , $N(R_8)$, o C=O; M_3 está ausente, o es C=O, O, S, SO, SO_2 o $N(R_8)$; M_4 es hidrógeno, halógeno, CN, N_3 , hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino sustituido, CF_3 , alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y X, Y y Z son como se han definido anteriormente. En un ejemplo, X es S; Y es hidrógeno; Z es amino; M_1 - M_4 y X_1 - X_5 son como se han definido anteriormente.

15 En un ejemplo, X_1 - X_5 son independientemente N o CR_{21} , en la que R_{21} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, tiol, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF_3 , NO_2 , CN, N_3 , sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, o cicloalquilo sustituido; M_1 está ausente, o es alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , arilo o heteroarilo; M_2 está ausente, o es O, S, SO, SO_2 , $N(R_8)$, o C=O; M_3 está ausente, o es C=O, O, S, SO, SO_2 o $N(R_8)$; M_4 es hidrógeno, halógeno, CN, N_3 , hidroxilo, amino, CF_3 , alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y X, Y y Z son como se han definido anteriormente. En un ejemplo, X es S; Y es hidrógeno; Z es amino; M_1 - M_4 y X_1 - X_5 son como se han definido anteriormente.

25 En una cuarta realización, los compuestos de la presente invención son compuestos representados por la fórmula (IV) como se ilustra a continuación, o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos:

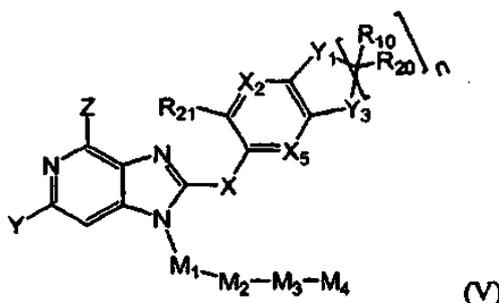


30 en la que X_2 y X_5 son independientemente CH o N; R_{21} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, amino sustituido, hidroxilo, hidroxilo sustituido, tiol, tiol sustituido, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF_3 , NO_2 , CN, N_3 , carbonilo sustituido, sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, o cicloalquilo sustituido; Cy es un anillo cíclico de 5-8 miembros condensado saturado o insaturado opcionalmente sustituido con 0-3 heteroátomos; M_1 está ausente, o es alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , arilo o heteroarilo; M_2 está ausente, o es O, S, SO, SO_2 , $N(R_8)$, o C=O; M_3 está ausente, o es C=O, O, S, SO, SO_2 o $N(R_8)$; M_4 es hidrógeno, halógeno, CN, N_3 , hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino sustituido, CF_3 , alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y X, Y y Z son como se han definido anteriormente. En un ejemplo, X es S; Y es hidrógeno; Z es amino; R_{21} , M_1 - M_4 y X_2 , X_5 son como se han definido anteriormente.

40 En un ejemplo, X_2 y X_5 son independientemente CH o N; R_{21} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, tiol, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF_3 , NO_2 , CN, N_3 , sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, o cicloalquilo sustituido; Cy es un anillo cíclico de 5-8 miembros condensado saturado o insaturado opcionalmente sustituido con 0-3 heteroátomos; M_1 está ausente, o es alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , arilo o heteroarilo; M_2 está ausente, o es O, S, SO, SO_2 , $N(R_8)$, o

C=O; M₃ está ausente, o es C=O, O, S, SO, SO₂ o N(R₈); M₄ es hidrógeno, halógeno, CN, N₃, hidroxilo, amino, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y X, Y y Z son como se han definido anteriormente. En un ejemplo, X es S; Y es hidrógeno; Z es amino; R₂₁, M₁-M₄ y X₂, X₅ son como se han definido anteriormente.

- 5 En una quinta realización, los compuestos de la presente invención son compuestos representados por la fórmula (V) como se ilustra a continuación, o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos:



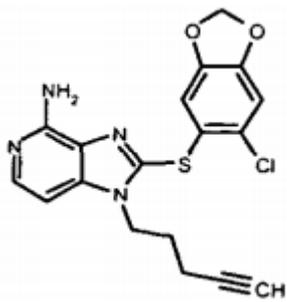
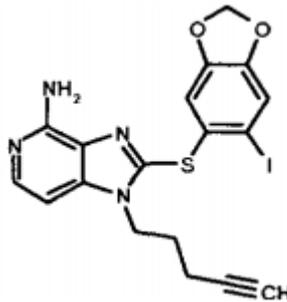
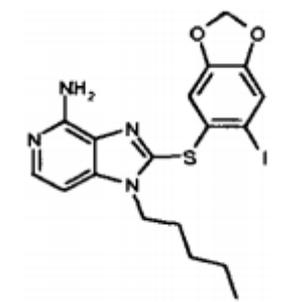
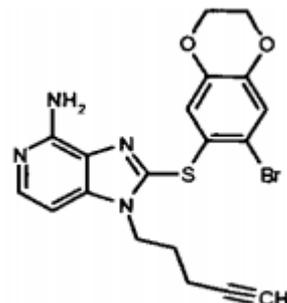
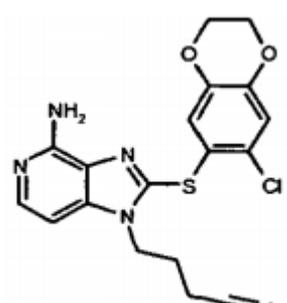
- 10 en la que X₂ y X₃ son independientemente CH o N; R₂₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, amino sustituido, hidroxilo, hidroxilo sustituido, tiol, tiol sustituido, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF₃, NO₂, CN, N₃, carbonilo sustituido, sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, o cicloalquilo sustituido; Y₁ e Y₃ son independientemente O, S, N(R₈), CH(R₂₁); n es 1, 2 ó 3; M₁ está ausente, o es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo o heteroarilo; M₂ está ausente, o es O, S, SO, SO₂, N(R₈), o C=O; M₃ está ausente, o es C=O, O, S, SO, SO₂ o N(R₈); M₄ es hidrógeno, halógeno, CN, N₃, hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino sustituido, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; R₁₀ y R₂₀ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido; y X, Y y Z son como se han definido anteriormente. En un ejemplo, X es S; Y es hidrógeno; Z es amino; n, R₂₁, M₁-M₄, X₂, X₅, Y₁ e Y₃ son como se han definido anteriormente.

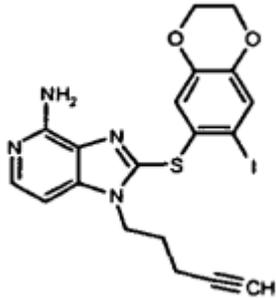
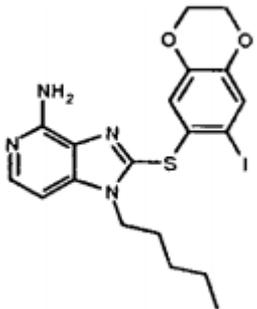
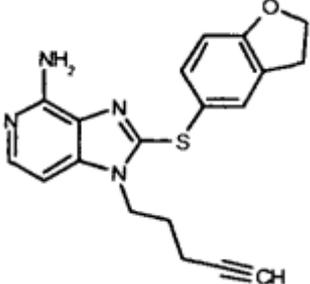
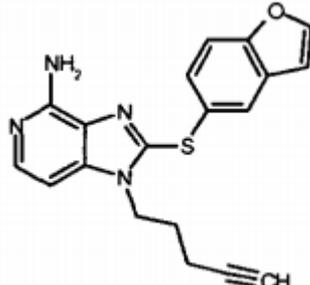
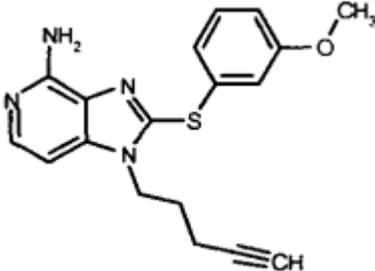
- 25 En un ejemplo, X₂ y X₅ son independientemente CH o N; R₂₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, tiol, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF₃, NO₂, CN, N₃, sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, o cicloalquilo sustituido; Y₁ e Y₃ son independientemente O, S, N(R₈), CH(R₂₁); n es 1, 2 o 3; M₁ está ausente, o es alquilo C₁-C₆, alqueno C₇-C₆, alquino C₂-C₆, arilo o heteroarilo; M₂ está ausente, o es O, S, SO, SO₂, N(R₈), o C=O; M₃ está ausente, o es C=O, O, S, SO, SO₂ o N(R₈); M₄ es hidrógeno, halógeno, CN, N₃, hidroxilo, amino, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; R₁₀ y R₂₀ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido; y X, Y y Z son como se han definido anteriormente. En un ejemplo, X es S; Y es hidrógeno; Z es amino; n, R₂₁, M₁-M₄, X₂, X₅, Y₁ e Y₃ son como se han definido anteriormente.

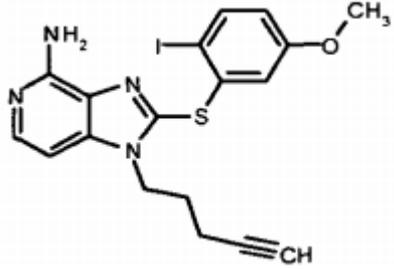
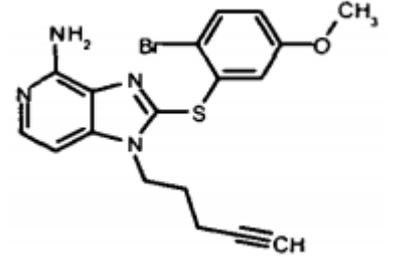
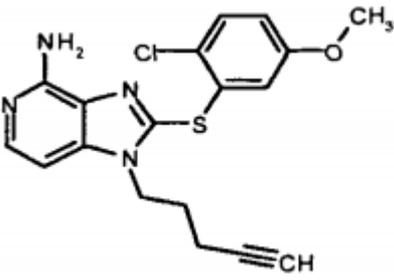
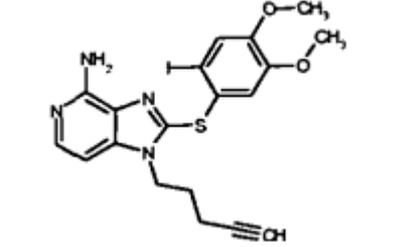
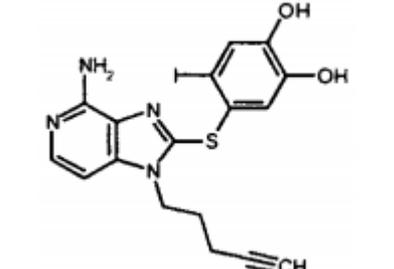
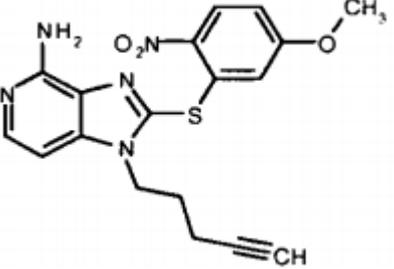
- 35 Los compuestos representativos de acuerdo con la invención son los que se seleccionan a partir de la siguiente Tabla A o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos:

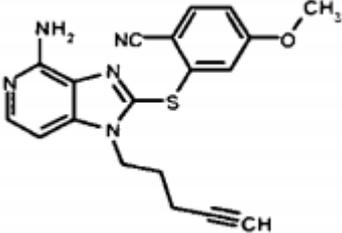
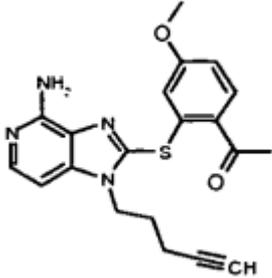
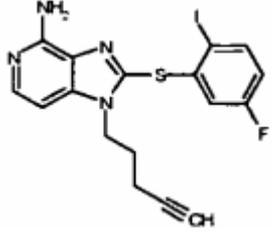
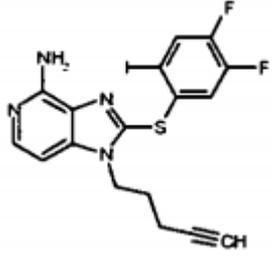
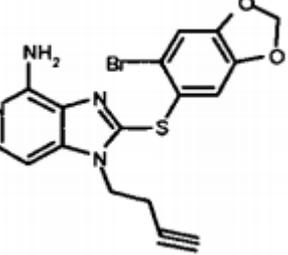
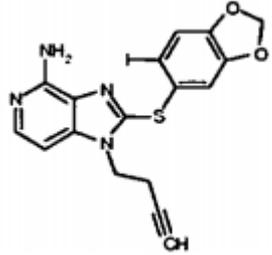
TABLA A

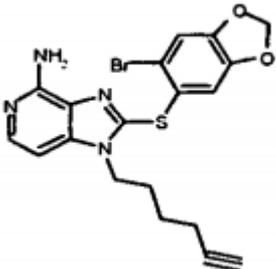
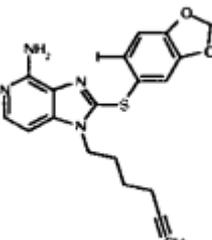
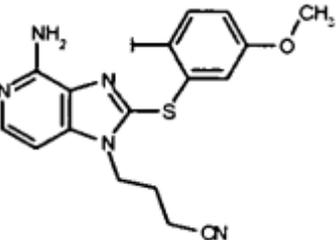
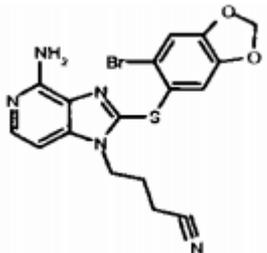
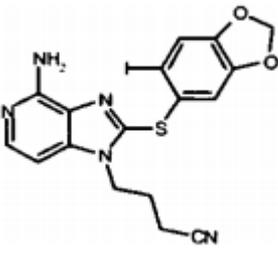
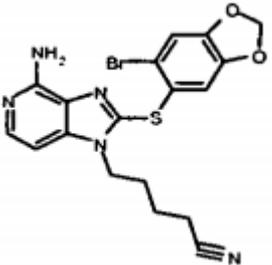
Compuesto Nº	Estructura
1	

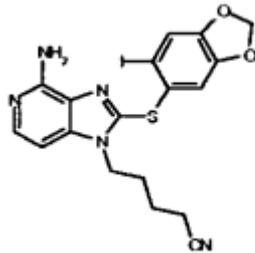
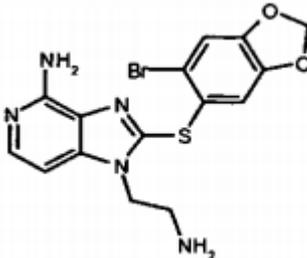
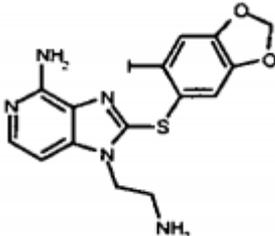
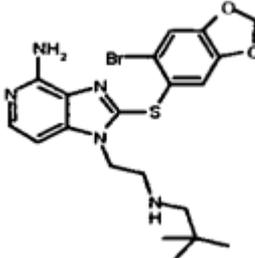
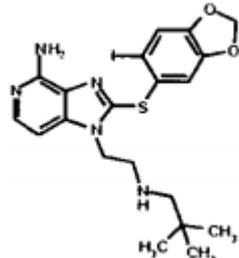
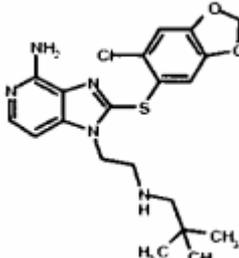
2	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1SC3=CC=C(C=C3)C4OCOC4ClCCCC#C</chem>
3	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1SC3=CC=C(C=C3)C4OCOC4ICCCC#C</chem>
4	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1SC3=CC=C(C=C3)C4OCOC4ICCCC</chem>
5	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1SC3=CC=C(C=C3)C4OCOC4BrCCCC#C</chem>
6	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1SC3=CC=C(C=C3)C4OCOC4ClCCCC#C</chem>

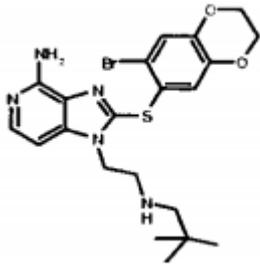
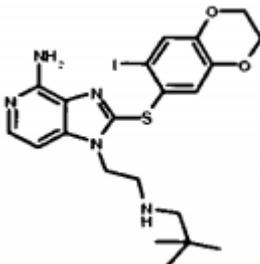
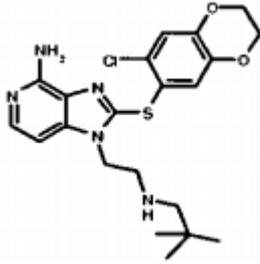
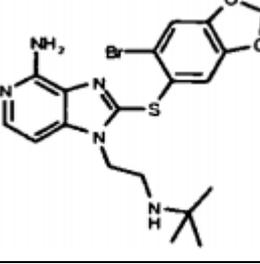
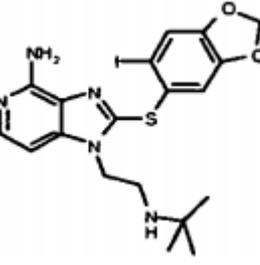
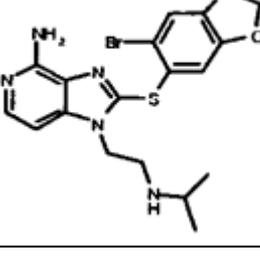
<p>7</p>	
<p>8</p>	
<p>9</p>	
<p>10</p>	
<p>11</p>	

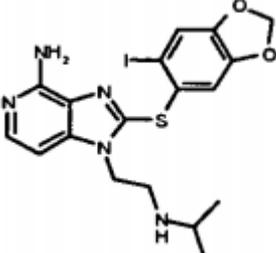
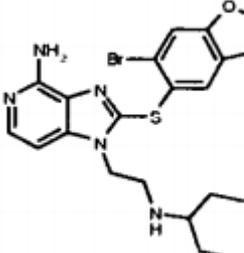
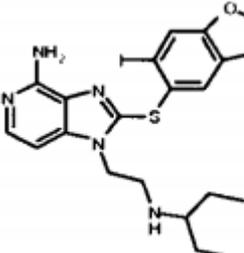
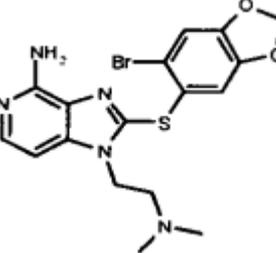
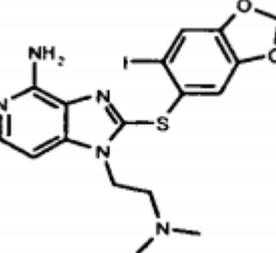
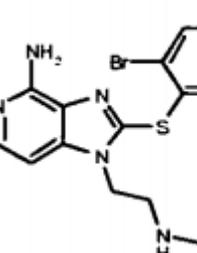
12	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1C#CCCCIc3ccc(OC)cc3</chem>
13	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1C#CCCCBrC3=CC=C(OC)C=C3</chem>
14	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1C#CCCCClC3=CC=C(OC)C=C3</chem>
15	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1C#CCCCOC1=CC=C(OC)C=C1</chem>
16	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1C#CCCCOC1=CC(O)=C(O)C=C1</chem>
17	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1C#CCCCOC1=CC=C(OC)C=C1[N+](=O)[O-]</chem>

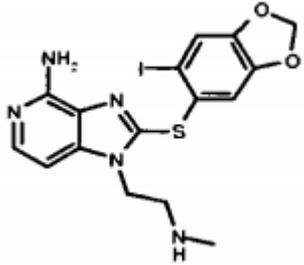
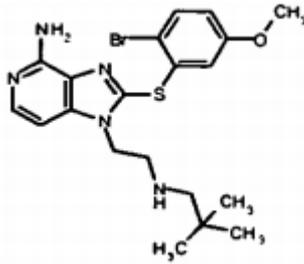
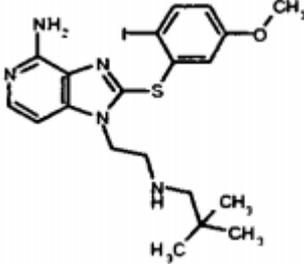
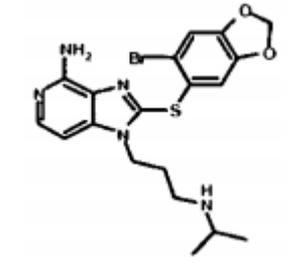
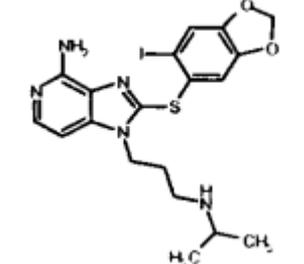
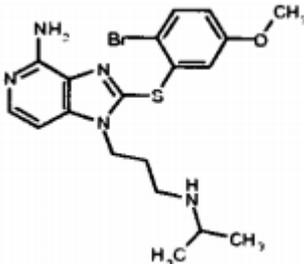
<p>18</p>	
<p>19</p>	
<p>20</p>	
<p>21</p>	
<p>22</p>	
<p>23</p>	

24	
25	
26	
27	
28	
29	

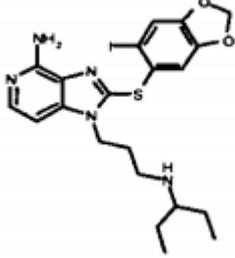
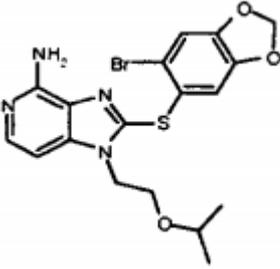
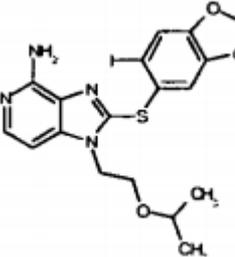
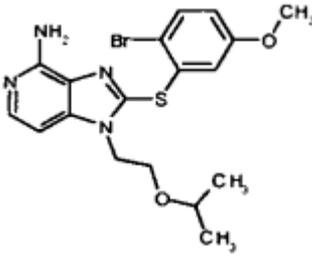
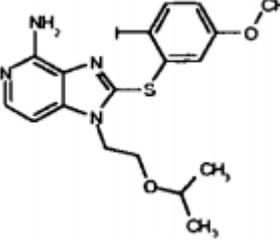
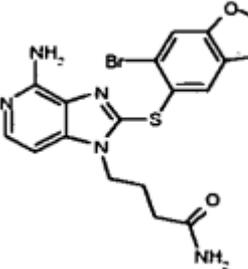
30	
31	
32	
33	
34	
35	

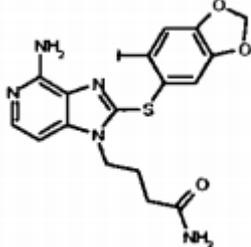
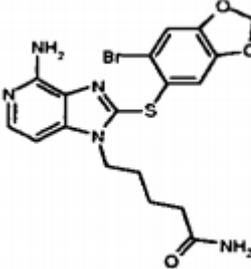
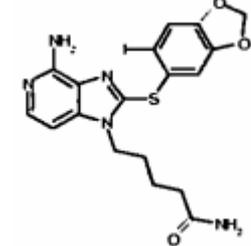
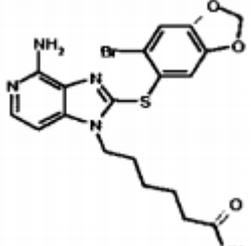
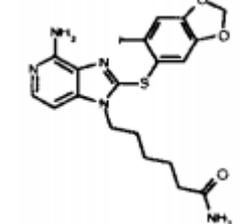
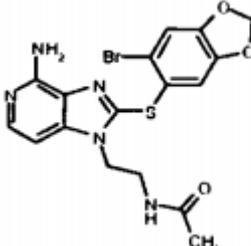
36	
37	
38	
39	
40	
41	

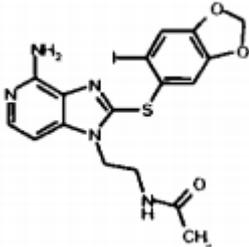
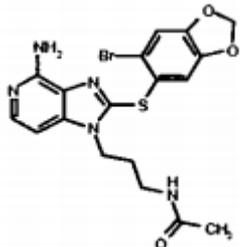
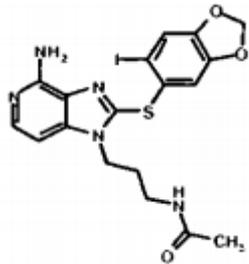
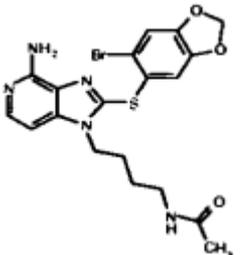
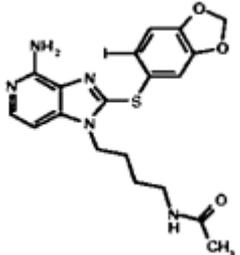
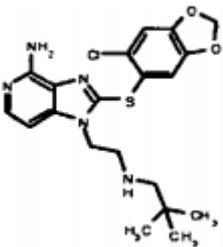
42	
43	
44	
45	
46	
47	

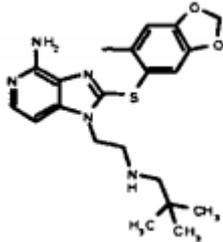
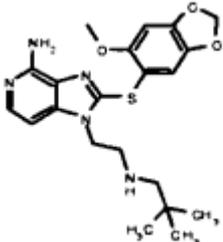
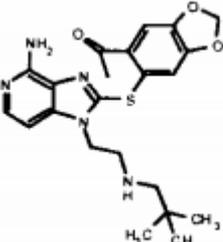
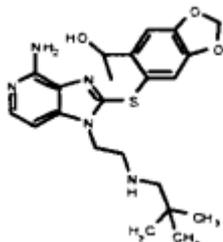
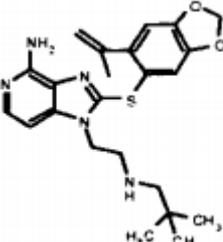
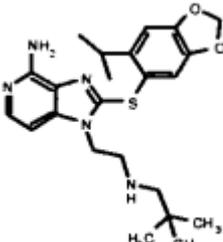
48	 <chem>CN(C)CCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c3ccc(I)c(OC)c3</chem>
49	 <chem>CC(C)(C)CN(C)CCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c3ccc(Br)c(OC)c3</chem>
50	 <chem>CC(C)(C)CN(C)CCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c3ccc(I)c(OC)c3</chem>
51	 <chem>CC(C)N(C)CCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c3ccc(Br)c(OC)c3</chem>
52	 <chem>CC(C)N(C)CCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c3ccc(I)c(OC)c3</chem>
53	 <chem>CC(C)N(C)CCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c3ccc(Br)c(OC)c3</chem>

54	
55	
56	
57	
58	
59	

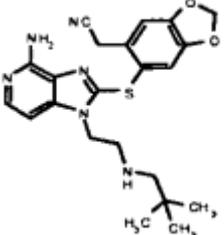
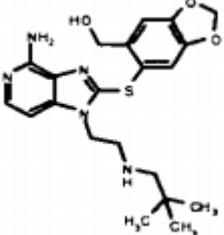
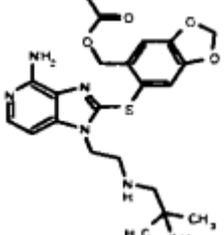
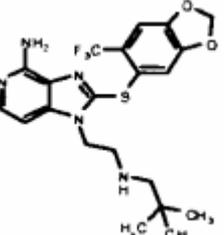
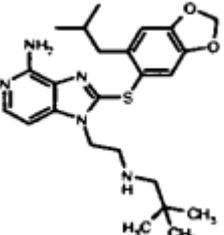
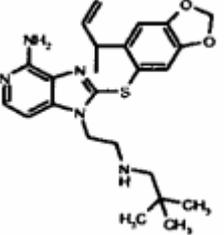
60	 <chem>CCN(CC)CCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c3cc(OC)c(I)cc3</chem>
61	 <chem>CC(C)OCCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c3cc(OC)c(Br)cc3</chem>
62	 <chem>CC(C)OC(C)CCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c3cc(OC)c(I)cc3</chem>
63	 <chem>CC(C)OC(C)CCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c3ccc(OC)c(Br)c3</chem>
64	 <chem>CC(C)OC(C)CCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c3ccc(OC)c(I)c3</chem>
65	 <chem>NC(=O)CCCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c3cc(OC)c(Br)cc3</chem>

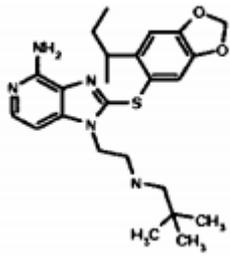
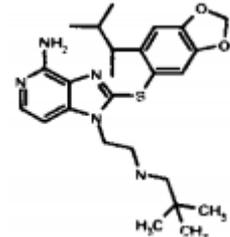
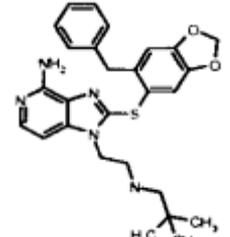
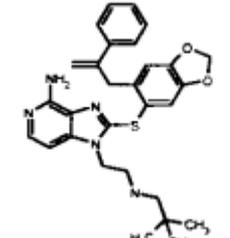
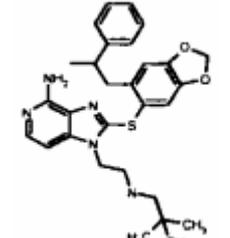
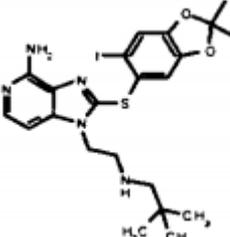
66	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1CCCC(=O)Nc3cc(OC)cc(Br)c3</chem>
67	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1CCCC(=O)Nc3cc(OC)c(Br)cc3</chem>
68	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1CCC(=O)Nc3cc(OC)cc(Br)c3</chem>
69	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1CCCCC(=O)Nc3cc(OC)cc(Br)c3</chem>
70	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1CCCCC(=O)Nc3cc(OC)cc(Br)c3</chem>
71	 <chem>Nc1nc2ccncc2n1CCNC(=O)Cc3cc(OC)cc(Br)c3</chem>

72	
73	
74	
75	
76	
77	

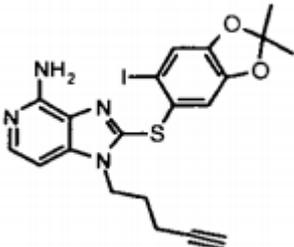
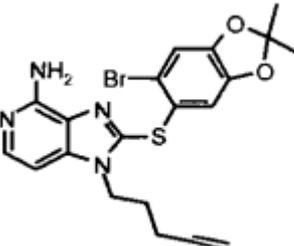
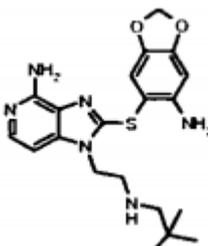
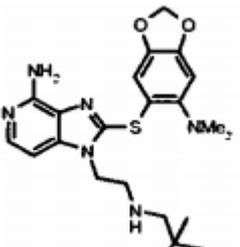
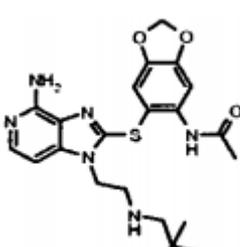
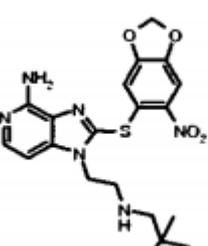
78	 <chem>CC(C)(C)NCCN1C2=CN=C(N)C=C2S1c1ccc2c(c1)OCO2</chem>
79	 <chem>COc1ccc2c(c1)OCO2N1C2=CN=C(N)C=C2S1c1ccc2c(c1)NCCN(C)C(C)(C)C</chem>
80	 <chem>CC(C)(C)NCCN1C2=CN=C(N)C=C2S1C(=O)c1ccc2c(c1)OCO2</chem>
81	 <chem>CC(C)(C)NCCN1C2=CN=C(N)C=C2S1Oc1ccc2c(c1)OCO2</chem>
82	 <chem>CC(C)(C)NCCN1C2=CN=C(N)C=C2S1C=Cc1ccc2c(c1)OCO2</chem>
83	 <chem>CC(C)(C)NCCN1C2=CN=C(N)C=C2S1C(C)c1ccc2c(c1)OCO2</chem>

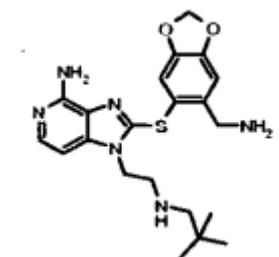
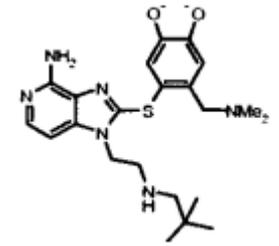
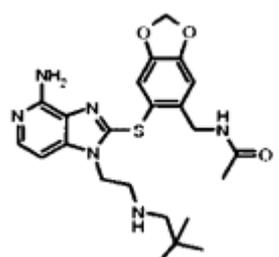
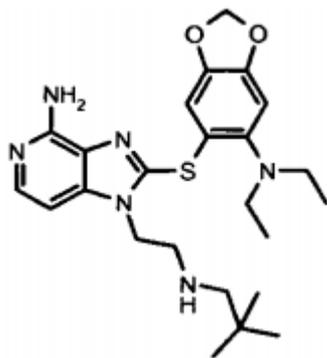
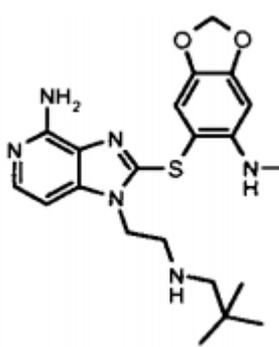
<p>84</p>	
<p>85</p>	
<p>86</p>	
<p>87</p>	
<p>88</p>	
<p>89</p>	

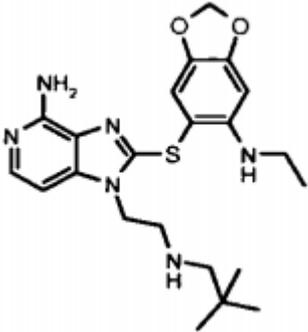
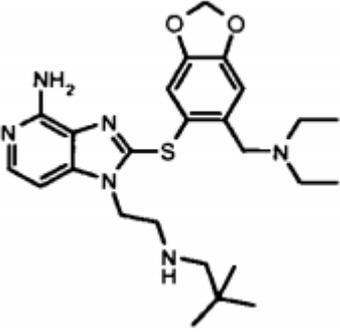
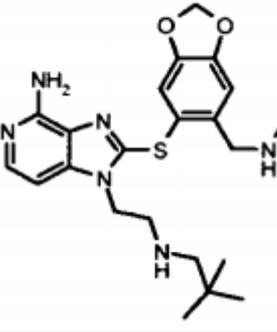
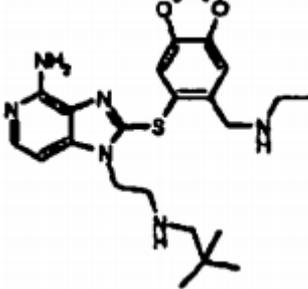
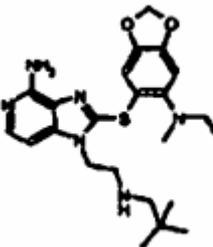
<p>90</p>	
<p>91</p>	
<p>92</p>	
<p>93</p>	
<p>94</p>	
<p>95</p>	

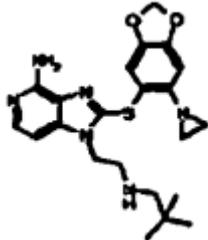
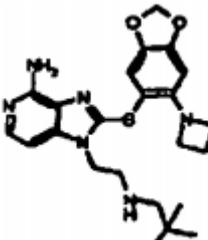
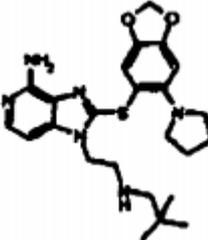
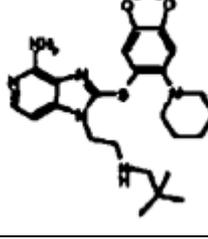
96	
97	
98	
99	
100	
101	

<p>102</p>	
<p>103</p>	
<p>104</p>	
<p>105</p>	
<p>106</p>	
<p>107</p>	

108	
109	
110	
111	
112	
113	

114	
115	
116	
117	
118	

119	
120	
121	
122	
123	

124	
125	
126	
127	

La invención también proporciona los compuestos de la invención para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican proliferación, diferenciación o supervivencia aberrante de células. En una realización, la invención también proporciona el uso de uno o más compuestos de la invención en la preparación de un medicamento para detener o reducir enfermedades que implican proliferación, diferenciación, o supervivencia aberrante de células. En realizaciones preferentes, la enfermedad es neurodegenerativa o cáncer. En una realización, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto con necesidad del tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, la invención se refiere al tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto con necesidad del tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención.

El término "cáncer" se refiere a cualquier cáncer causado por la proliferación de células neoplásicas malignas, tales como tumores, neoplasmas, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y similares. Por ejemplo, los cánceres incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, leucemias y linfomas tales como linfomas cutáneos de células T (CTCL), linfomas no cutáneos periféricos de células T, linfomas asociados con virus linfotrópicos de células T humanas (HTLV) tales como leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL), linfoma de células B, leucemias agudas no linfocíticas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, linfomas, y mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia/linfoma de células T del adulto, leucemia mielóide aguda (AML), leucemia mielóide crónica (CML), o carcinoma hepatocelular. Otros ejemplos incluyen síndrome mielodisplásico, tumores sólidos de la infancia tales como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores óseos, y sarcomas de tejido blando, tumores sólidos comunes de adultos tales como cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, oral, faríngeo, nasofaríngeo y esofágico), cánceres genitourinarios (por ejemplo, de próstata, vejiga, riñón, útero, ovarios, testículo), cáncer de pulmón (por ejemplo, microcítico y no microcítico), cáncer de mama,

cáncer pancreático, melanoma y otros cánceres de la piel, cáncer de estómago, tumores cerebrales, tumores relacionados con el síndrome de Gorlin (por ejemplo, meduloblastoma, meningioma, etc.), y cáncer de hígado. Formas a modo de ejemplo adicionales de cáncer que se pueden tratar mediante los compuestos objeto incluyen, pero no se limitan a, cáncer de esqueleto o músculo liso, cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, carcinoma de recto, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de endometrio, cáncer adrenal, cáncer anal, cáncer rectal, cáncer paratiroideo, y cáncer de pituitaria.

Cánceres adicionales para los que los compuestos que se describen en el presente documento pueden ser útiles en la prevención, el tratamiento y el estudio son, por ejemplo, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario no poliposo o melanoma. Además, los cánceres incluyen, pero no se limitan a, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, cáncer de tiroides (carcinoma de tiroides medular y papilar), carcinoma renal, carcinoma del parénquima renal, carcinoma cervical, carcinoma del cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, coriocarcinoma, carcinoma testicular, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma bronquial, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma de coroides, seminoma, rhabdomyosarcoma, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma. En un aspecto de la invención, la presente invención proporciona el uso de uno o más compuestos de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

En una realización, la presente invención incluye el uso de uno o más compuestos de la invención en la preparación de un medicamento que previene además la proliferación, diferenciación, o supervivencia aberrante de células. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para prevenir que los tumores aumenten de tamaño o que alcancen un estado metastásico. Los compuestos objeto se pueden administrar para detener el desarrollo o el avance del cáncer. Además, la presente invención incluye el uso de los compuestos objeto para prevenir la reaparición del cáncer.

La presente invención incluye además el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos celulares tales como hiperplasias, displasias y lesiones precancerosas. La displasia es la forma más temprana de una lesión precancerosa reconocible por un patólogo en una biopsia. Los compuestos objeto se pueden administrar con el fin de prevenir que dichas hiperplasias, displasias o lesiones precancerosas continúen aumentando o se vuelvan cancerosas. Ejemplos de lesiones precancerosas pueden producirse en la piel, tejido esofágico, mama y tejido cervical intraepitelial.

"Terapia de combinación" incluye la administración de los compuestos objeto en combinación adicional con otros principios biológicamente activos (tales como, pero no limitados a, un segundo y diferente agente antineoplásico) y terapias no farmacológicas (tales como, pero no limitadas a, cirugía o tratamiento de radiación). Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferentemente compuestos que son capaces de aumentar el efecto de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención se pueden administrar simultáneamente (en forma de una preparación única o una preparación separada) o secuencialmente a otra terapia farmacológica. En general, una terapia de combinación prevé la administración de dos o más fármacos durante un ciclo único o el curso de la terapia.

En un aspecto de la invención, los compuestos objeto se pueden administrar en combinación con uno o más agentes separados que modulan las proteína quinasas implicadas en diversas patologías. Ejemplos de tales quinasas pueden incluir, pero no se limitan a: serina/treonina quinasas específicas, tirosina quinasas específicas receptoras y tirosina quinasas específicas no receptoras. Las serina/treonina quinasas incluyen proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK), quinasas específicas de meiosis (MEK), RAF y aurora quinasa. Ejemplos de familias de quinasas receptoras incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo, HER2/neu, HER3, HER4, ErbB, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Xmrk, DER, Let23); el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (por ejemplo, FGF-R1, GFF-R2/BEK/CEK3, FGF-R3/CEK2, FGF-R4/TKF, KGF-R); el receptor del factor de crecimiento/dispersión de hepatocitos (HGFR) (por ejemplo, MET, RON, SEA, SEX); el receptor de insulina (por ejemplo, IGF1-R); Eph (por ejemplo, CEK5, CEK8, EBK, ECK, EEK, EHK-1, EHK-2, ELK, EPH, ERK, HEK, MDK2, MDK5, SEK); Axl (por ejemplo, Mer/Nyk, Rse); RET; y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (por ejemplo, PDGF α -R, PDGF β -R, CSF1-R/FMS, SCF-R/C-KIT, VEGF-R/FLT, NEK/FLK1, FLT3/FLK2/STK-1). Las familias de tirosina quinasas no receptoras incluyen, pero no se limitan a, BCR-ABL (por ejemplo, p43^{abl}, ARG); BTK (por ejemplo, ITK/EMT, TEC); CSK, FAK, FPS, JAK, SRC, BMX, FER, CDK y SYK.

En otro aspecto de la invención, los compuestos objeto se pueden administrar en combinación con uno o más agentes separados que modulan dianas o procedimientos biológicos no quinasas. Tales dianas incluyen histona desacetilasas (HDAC), ADN metiltransferasa (DNMT), proteínas de choque térmico (por ejemplo, HSP90), y proteasomas.

En una realización preferente, los compuestos objeto se pueden combinar con agentes antineoplásicos (por ejemplo, moléculas pequeñas, anticuerpos monoclonales, ARN antisentido, y proteínas de fusión) que inhiben una o más dianas biológicas tales como Zolanza, Tarceva, Iressa, Tykerb, Gleevec, Sutent, Sprycel, Nexavar, Sorafinib,

CNF2024, RG108, BMS387032, Affinitak, Avastin, Herceptin, Erbitux, AG24322, PD325901, ZD6474, PD 184322, Obatodax, ABT737 y AEE788. Tales combinaciones pueden aumentar la eficacia terapéutica con respecto a la eficacia conseguida por cualquiera de los agentes solo y puede prevenir o retrasar la aparición de variantes mutacionales resistentes.

5 En ciertas realizaciones preferentes, los compuestos de la invención se administran en combinación con agentes quimioterapéuticos. Los agentes quimioterapéuticos incluyen una amplia variedad de tratamientos terapéuticos en el campo de la Oncología. Estos agentes se administran en diversas etapas de la enfermedad con el fin de reducir los tumores, destruir las células cancerosas remanentes que quedan después de una cirugía, inducir la remisión, mantener la remisión y/o aliviar los síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento. Los ejemplos de tales
10 agentes incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes tales como los derivados del gas mostaza (mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, ifosfamida), etileniminas (tiotepa, hexametilmelanina), sulfonatos de aralquilo (busulfan), hidrazinas y triazinas (altretamina, procarbazona, dacarbazina y temozolomida), nitrosoureas (carmustina, lomustina y estreptozocina), ifosfamida y sales metálicas (carboplatino, cisplatino, y oxaliplatino); alcaloides de plantas tales como podofilotoxinas (etopósido y tenipósido), taxanos (paclitaxel y docetaxel), alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), y análogos de camptotecina (irinotecán y topotecán); antibióticos antitumorales tales como cromomicinas (dactinomicina y plicamicina), antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, mitoxantrona, valrubicina e idarrubicina), y diversos antibióticos tales como mitomicina, actinomicina y bleomicina; antimetabolitos tales como antagonistas del ácido fólico (metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, aminopterina), antagonistas de pirimidina (5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, capecitabina, y gemcitabina), antagonistas de purina (6-mercaptopurina y 6-tioguanina) e inhibidores de la adenosina desaminasa (cladribina, fludarabina, mercaptopurina, clofarabina, tioguanina, nelarabina y pentostatina); inhibidores de la topoisomerasa tales como inhibidores de la topoisomerasa I (irinotecán, topotecán) e inhibidores de la topoisomerasa II (amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido); anticuerpos monoclonales (alemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, rituximab, trastuzumab, ibritumomab tioxetano, cetuximab, panitumumab, tositumomab, bevacizumab); y diversos antineoplásicos tales como inhibidores de la ribonucleótido reductasa (hidroxiurea); inhibidores de esteroides adrenocorticales (mitotano); enzimas (asparaginasa y pegaspargasa); agentes antimicrotúbulos (estramustina); y retinoides (bexaroteno, isotretinoína, tretinoína (ATRA)).

En ciertas realizaciones preferentes, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente quimio protector. Los agentes quimio protectores actúan para proteger el cuerpo o minimizar los efectos secundarios de la quimioterapia. Ejemplos de tales agentes incluyen, pero no se limitan a, amfostina, mesna, y dexrazoxano.
30

En un aspecto de la invención, los compuestos objeto se administran en combinación con terapia de radiación. La radiación se suministra habitualmente de forma interna (implante de material radioactivo cerca del sitio del cáncer) o de forma externa desde una máquina que emplea fotones (rayos X o rayos gamma) o partículas de radiación. Cuando la terapia de combinación comprende además tratamiento de radiación, el tratamiento de radiación se
35 puede realizar en cualquier momento adecuado siempre que se consiga un efecto beneficioso a partir de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento de radiación. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso se consigue aún cuando el tratamiento de radiación se retire temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, posiblemente durante días o incluso semanas.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos tales como, pero no limitados a: trastornos antiproliferativos (por ejemplo, cánceres); enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de Huntington, enfermedad de poliglutamina, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, convulsiones, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, distonía de torsión, torticollis espasmódica y disquinesia, temblores familiares, síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, hemorragia intracerebral, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, polineuropatía intersticial hipertrófica, retinosis pigmentaria, atrofia óptica hereditaria, paraplejía espástica hereditaria, ataxia progresiva y síndrome de Shy-Drager; enfermedades metabólicas incluyendo diabetes de tipo 2; enfermedades degenerativas del ojo incluyendo glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma rubeótico; enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmune incluyendo artritis reumatoide (RA), osteoartritis, artritis crónica juvenil, enfermedad del injerto frente al huésped, psoriasis, asma, espondiloartropatía, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, hepatitis alcohólica, diabetes, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, glomerulopatía membranosa, dolor discogénico, lupus eritematoso sistémico; enfermedades que implican angiogénesis incluyendo cáncer, psoriasis, artritis reumatoide; trastornos psicológicos incluyendo enfermedad bipolar, esquizofrenia, manía, depresión y demencia; enfermedades cardiovasculares incluyendo la prevención y el tratamiento de daño tisular vascular y de miocardio relacionado con isquemia o relacionado con reperusión, insuficiencia cardíaca, reestenosis y arteriosclerosis; enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis hepática, fibrosis quística y angiofibroma; enfermedades infecciosas incluyendo infecciones fúngicas, tales como candidiasis o *Candida albicans*, infecciones bacterianas, infecciones virales, tales como herpes simplex, poliovirus, rinovirus y coxsackievirus, infecciones por protozoos, tales como malaria, infección por leishmania, infección por *Trypanosoma brucei*, toxoplasmosis y coccidiosis y trastornos hematopoyéticos incluyendo talasemia, anemia y anemia falciforme.
60

En una realización, los compuestos de la invención se pueden usar para inducir o inhibir la apoptosis, un procedimiento de muerte celular fisiológico crítico para el desarrollo y la homeostasis normales. Las alteraciones de las rutas apoptóticas contribuyen a la patogénesis de diversas enfermedades humanas. Los compuestos de la invención, como moduladores de la apoptosis, serán útiles en el tratamiento de diversas enfermedades humanas con aberraciones en la apoptosis incluyendo cáncer (particularmente, pero no limitados a, linfomas foliculares, carcinomas con mutaciones de p53, tumores dependientes de hormonas de la mama, próstata y ovario, y lesiones precancerosas tales como poliposis adenomatosa familiar), infecciones virales (incluyendo, pero no limitadas a, herpesvirus, poxvirus, virus del Epstein-Barr, virus de Sindbis y adenovirus), enfermedades autoinmunes (incluyendo, pero no limitadas a, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis de mediación inmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero no limitados a, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinosis pigmentaria, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar), SIDA, síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, infartos del miocardio asociados con lesión isquémica, apoplejía y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero no limitadas a, anemia crónica y anemia aplásica), trastornos degenerativos del sistema musculoesquelético (incluyendo, pero no limitados a, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales, y ciertos dolores.

Además de la actividad anticancerígena y antitumorígenica, los inhibidores de HSP90 también se han visto implicados en una gran diversidad de otras utilidades, incluyendo el uso como agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos, agentes para el tratamiento de autoinmunidad, agentes para el tratamiento de apoplejía, isquemia, esclerosis múltiple, trastornos cardíacos, trastornos relacionados con el sistema nervioso central y agentes útiles para la estimulación de la regeneración nerviosa (véase, por ejemplo, Rosen y *col.* documento WO 02/09696 (PCT/US01/23640); Degranco y *col.* documento WO 99/51223 (PCT/US99/07242); Gold, documento de Patente de Estados Unidos N° 6.210.974 B1; DeFranco y *col.*, documento de Patente de Estados Unidos N° 6.174.875). Se ha documentado en la bibliografía que los trastornos fibrogenéticos que incluyen, pero no se limitan a, esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial, y fibrosis pulmonar, también se pueden tratar con inhibidores de HSP90.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de compuestos de la invención para el tratamiento y/o la prevención de la respuesta inmune o respuestas y enfermedades mediadas por inmunidad, tales como la prevención o el tratamiento del rechazo después del trasplante de materiales de injerto sintéticos u orgánicos, células, órganos o tejidos para reemplazar total o parcialmente la función de tejidos, tales como corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, vasos, pulmón, páncreas, intestino, miembros, músculos, tejido nervioso, duodeno, intestino delgado, islotes pancreáticos, incluyendo xenotransplantes, etc.; para el tratamiento o la prevención de enfermedad del injerto frente al huésped, enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I uveítis, diabetes mellitus de aparición juvenil o aparición reciente, uveítis, enfermedad de Graves, psoriasis, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, vasculitis, enfermedades mediadas por auto-anticuerpos, anemia aplásica, síndrome de Evan, anemia hemolítica autoinmune, y similares; y además para el tratamiento de enfermedades infecciosas que causan respuesta y/o activación inmune aberrante, tales como desregulación inmune inducida por traumatismo o patógenos, incluyendo, por ejemplo, las que están causadas por infecciones de hepatitis B y C, VIH, infección por *Staphylococcus aureus*, encefalitis viral, sepsis, enfermedades parasitarias en las que la lesión se induce por una respuesta inflamatoria (por ejemplo, lepra); y para la prevención o el tratamiento de enfermedades circulatorias, tales como arteriosclerosis, aterosclerosis, vasculitis, poliarteritis nodosa y miocarditis. Además, la presente invención se puede usar para prevenir/suprimir una respuesta inmune asociada con un tratamiento de terapia génica, tal como la introducción de genes extraños en células autólogas y la expresión del producto codificado. Por lo tanto, en una realización, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno de respuesta inmune o una respuesta o trastorno mediado por inmunidad en un sujeto con necesidad del tratamiento que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de compuestos de la invención para el tratamiento de diversas enfermedades neurodegenerativas, de las que una lista no exhaustiva es: I. Trastornos caracterizados por demencia progresiva en ausencia de otros signos neurológicos destacados, tales como enfermedad de Alzheimer; demencia senil de tipo Alzheimer; y enfermedad de Pick (atrofia lobar); II. Síndromes que combinan demencia progresiva con otras anomalías neurológicas destacadas tales como A) síndromes que aparecen principalmente en adultos (por ejemplo, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica que combina demencia con ataxia y/o manifestaciones de enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva (Steel-Richardson-Olszewski), enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, y degeneración corticodentatonigral); y B) síndromes que aparecen principalmente en niños o adultos jóvenes (por ejemplo, enfermedad de Hallervorden-Spatz y epilepsia mioclónica familiar progresiva); III. Síndromes que desarrollan gradualmente anomalías de la postura y el movimiento tales como parálisis agitante (enfermedad de Parkinson), degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, distonía de torsión (espasmo de torsión; distonía musculorum deformans), torticolis espasmódica y disquinesia, temblores familiares, síndrome de Gilles de la Tourette; IV. Síndromes de ataxia progresiva tales como degeneraciones cerebelosas (por

ejemplo, degeneración cerebelosa cortical y atrofia olivopontocerebelosa (OPCA)); y degeneración espinocerebelosa (ataxia de Friedreich y trastornos relacionados); V. Síndrome de fallo del sistema nervioso central autónomo (síndrome de Shy-Drager); VI. Síndromes de debilidad muscular y debilitación sin cambios sensoriales (enfermedades de motoneuronas tales como esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal (por ejemplo, atrofia muscular espinal infantil (Werdnig-Hoffman), atrofia muscular espinal juvenil (Wohlfart-Kugelberg-Welander) y otras formas de atrofia muscular espinal familiar), esclerosis lateral primaria, y paraplejía espástica hereditaria); VII. Síndromes que combinan debilidad muscular y debilitación con cambios sensoriales (atrofia muscular neuronal progresiva; polineuropatías familiares crónicas) tales como atrofia muscular peroneal (Charcot-Marie-Tooth), polineuropatía intersticial hipertrófica (Dejerine-Sottas), y diversas formas de neuropatía progresiva crónica; VIII. Síndromes de pérdida visual progresiva tales como degeneración pigmentaria de la retina (retinosis pigmentaria), y atrofia óptica hereditaria (enfermedad de Leber). Además, los compuestos de la invención se pueden implicar en la remodelación de la cromatina.

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención como se han descrito anteriormente. La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden hidratos de los compuestos de la invención. El término "hidrato" incluye, pero no se limitan a, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato y similares. La invención incluye además composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier forma física sólida o líquida del compuesto de la invención. Por ejemplo, los compuestos pueden estar en forma cristalina, en forma amorfa, y tener cualquier tamaño de partícula. Las partículas pueden estar micronizadas, o pueden ser aglomerados, gránulos de partículas, polvos, aceites, suspensiones aceitosas o cualquier otra forma de forma física sólida o líquida.

Los compuestos de la invención, y los derivados, fragmentos, análogos, homólogos, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos se pueden incorporar en las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones comprenden habitualmente una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la cantidad eficaz cuando se trata cáncer es una cantidad eficaz para inducir selectivamente la diferenciación terminal de células neoplásicas adecuadas y menos de la cantidad que causa toxicidad en el paciente.

Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con un agente inmunoterapéutico. Una forma de inmunoterapia es la generación de una respuesta inmune sistémica activa específica del tumor originada en el huésped mediante la administración de una composición de vacuna en un sitio alejado del tumor. Se han propuesto diversos tipos de vacunas, incluyendo vacunas de antígeno tumoral aislado y vacunas anti-idiotipo. Otro enfoque es usar células tumorales del sujeto que se va a tratar, o un derivado de tales células (revisado por Schirrmacher y *col.* (1995) *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 121:487). En el documento de Patente de Estados Unidos N° 5.484.596, Hanna Jr. y *col.* reivindican un procedimiento para el tratamiento de un carcinoma reseccionable para prevenir la reaparición o la metástasis, que comprende la retirada quirúrgica del tumor, dispersar las células con colagenasa, irradiar las células, y vacunar al paciente con al menos tres dosis consecutivas de aproximadamente 10^6 células.

Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden usar ventajosamente en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Ejemplos de agentes adecuados para terapia conjunta incluyen un antagonista de 5HT₁, tal como un triptán (por ejemplo, sumatriptán o naratriptán); un agonista de adenosina A1; un ligando de EP; un modulador de NMDA, tal como un antagonista de glicina; un bloqueante de los canales de sodio (por ejemplo, lamotrigina); un antagonista de sustancia P (por ejemplo, un antagonista de NK₁); un cannabinoide; acetaminofeno o fenacetina; un inhibidor de la 5-lipooxigenasa; un antagonista del receptor de leucotrieno; un DMARD (por ejemplo, metotrexato); gabapentina y compuestos relacionados; un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina); un fármaco antiepiléptico estabilizador neuronal; un inhibidor de la captación monoaminérgica (por ejemplo, venlafaxina); un inhibidor de metaloproteinasas de matriz; un inhibidor de la óxido nítrico sintasa (NOS), tal como un inhibidor de iNOS o de nNOS; un inhibidor de la liberación, o de la acción, del factor de necrosis tumoral alfa; una terapia de anticuerpo, tal como una terapia de anticuerpo monoclonal; un agente antiviral, tal como un inhibidor de nucleósido (por ejemplo, lamivudina) o un modulador del sistema inmune (por ejemplo, interferón); un analgésico opioide; un anestésico local; un estimulante, incluyendo cafeína; un antagonista de H₂ (por ejemplo, ranitidina); un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol); un antiácido (por ejemplo, aluminio o hidróxido de magnesio); un agente antiflatulencia (por ejemplo, simeticona); un descongestivo (por ejemplo, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxiefedrina); un antitusivo (por ejemplo, codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, o dexametorfano); un diurético; o un antihistamínico sedativo o no sedativo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, incluyendo, sin limitación, administración parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, por implante, oral, sublingual, bucal, nasal, pulmonar, transdérmica, atópica, vaginal, rectal, y transmucosa o similares. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches trasdérmicos o dispositivos de iontoforesis. Las preparaciones farmacéuticas incluyen una preparación sólida, semisólida o líquida (comprimido, microgránulo, trocisco, cápsula, supositorio, crema, pomada, aerosol, polvo, líquido, emulsión, suspensión, jarabe, inyección, etc.) que contiene un compuesto de la invención como principio activo, que es adecuada para la vía de administración

seleccionada. En una realización, las composiciones farmacéuticas se administran por vía oral, y por lo tanto se formulan en una forma adecuada para la administración oral, es decir, en forma de una preparación sólida o líquida. Las formulaciones orales sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, microgránulos, sobrecitos y efervescentes, polvos, y similares. Las formulaciones orales líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En una realización de la presente invención, la composición se formula en una cápsula. De acuerdo con esta realización, las composiciones de la presente invención comprenden además del compuesto activo y del vehículo o diluyente inerte, una cápsula de gelatina dura.

Cualquier excipiente inerte que se use habitualmente como vehículo o diluyente se puede usar en las formulaciones de la presente invención, tal como, por ejemplo, una goma, un material celulósico, un acrilato, o las mezclas de los mismos. Un diluyente preferente es celulosa microcristalina. Las composiciones pueden comprender además un agente disgregante (por ejemplo, croscarmelosa sódica) y un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), y además pueden comprender uno o más aditivos seleccionados entre un aglutinante, un tampón, un inhibidor de proteasa, un tensioactivo, un agente solubilizante, un plastificante, un emulgente, un agente estabilizante, un agente de aumento de la viscosidad, un edulcorante, un agente formador de película, o cualquier combinación de los mismos. Además, las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de formulaciones de liberación controlada o de liberación inmediata.

Para formulaciones líquidas, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones o aceites. Ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo medios salinos y tamponados. Ejemplos de aceites son los de origen de petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol, y aceite de hígado de pescado. Las soluciones o suspensiones también pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiamintetraacético (AEDT); tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido sódico.

Además, las composiciones también pueden comprender aglutinantes (por ejemplo, goma arábica, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etil celulosa, goma de guar, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, povidona), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma de guar, almidón glicolato sódico, Primogel), tampones (por ejemplo, tris-HCl., acetato, fosfato) de diversos valores de pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para evitar la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasa, tensioactivos (por ejemplo, sulfato de laurilo y sodio), potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicerol), una sustancia de deslizamiento (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, hidroxianisol butilado), estabilizantes (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa), agentes de aumento de la viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicio coloidal, etil celulosa, goma de guar), edulcorantes (por ejemplo, sacarosa, aspartamo, ácido cítrico), agentes saporíferos (por ejemplo, menta, salicilato de metilo, o sabor de naranja), conservantes (por ejemplo, timerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, sulfato de laurilo y sodio), adyuvantes de fluidez (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), plastificantes (por ejemplo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulgentes (por ejemplo, carbómero, hidroxipropil celulosa, sulfato de laurilo y sodio), revestimientos poliméricos (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes de revestimiento y de formación de película (por ejemplo, etil celulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán al compuesto frente a la rápida eliminación del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Los procedimientos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la materia. Los materiales también se pueden obtener comercialmente en Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También se pueden usar suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales frente a antígenos virales) como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en el documento de Patente de Estados Unidos N° 4.522.811.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificación unitaria para el sujeto que se va a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el vehículo farmacéutico necesario. Las especificaciones para las formas de dosificación unitaria de la invención vienen determinadas y dependen directamente de las características únicas del

compuesto activo y del efecto terapéutico particular que se va a conseguir, y de las limitaciones inherentes en la técnica de formación de compuestos de tal compuesto activo para el tratamiento de individuos.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar incluidas en un recipiente, envase o dispensador junto con las instrucciones para su administración.

- 5 La administración diaria se puede repetir continuamente durante un periodo de varios días a varios años. El tratamiento oral puede continuar de una semana a la vida del paciente. Preferentemente, la administración puede tener lugar durante cinco días consecutivos después de lo que se puede evaluar al paciente para determinar si se necesita administración adicional. La administración puede ser continua o intermitente, por ejemplo, un tratamiento durante un número de días consecutivos seguido de un periodo de reposo. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía intravenosa en el primer día de tratamiento, con administración oral en el segundo día y todos los demás días consecutivos posteriores.

- 15 La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo se conoce bien en la técnica, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación, o formación de comprimidos. El principio activo terapéutico se mezcla a menudo con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el principio activo. Para la administración oral, los agentes activos se mezclan con los aditivos habituales para este fin, tales como vehículos, estabilizantes, o diluyentes inertes, y se convierten mediante los procedimientos habituales en las formas adecuadas para administración, tales como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones acuosas, alcohólicas o aceitosas y similares como se ha detallado anteriormente.

- 20 La cantidad del compuesto administrado al paciente es menos de la cantidad que podría causar toxicidad en el paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto que se administra al paciente es menos de la cantidad que causa una concentración del compuesto en el plasma del paciente que iguala o excede el nivel tóxico del compuesto. Preferentemente, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 10 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 25 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 50 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 100 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 500 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 1000 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 2500 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 5000 nM. La cantidad óptima del compuesto que se debería administrar al paciente en la práctica de la presente invención dependerá del compuesto usado en particular y del tipo de cáncer que se está tratando.

DEFINICIONES

- 35 A continuación se listan las definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se limite de otro modo en ejemplos específicos, bien individualmente o bien como parte de un grupo mayor.

- 40 Un "grupo alifático" o "alifático" es un resto no aromático que puede estar saturado (por ejemplo, enlaces sencillos) o contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico, contener carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o sin sustituir. Un grupo alifático, cuando se usa como engarce, contiene preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos, más preferentemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 24 átomos, más preferentemente entre aproximadamente 4-12 átomos, más habitualmente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 átomos. Un grupo alifático, cuando se usa como sustituyente, contiene preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos, más preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 átomos, más preferentemente entre aproximadamente 1-8 átomos, más habitualmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos. Además de grupos hidrocarburo alifático, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas, y poliiminas, por ejemplo. Tales grupos alifáticos pueden estar además sustituidos. Se entiende que tales grupos alifáticos incluyen los grupos alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, y alquinilo sustituido que se describen en el presente documento.

- 55 El término "carbonilo sustituido" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno, y las formas tautoméricas de los mismos. Los ejemplos de restos que contienen un carbonilo sustituido incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc. El término "resto carbonilo" se refiere a grupos tales como grupos "alquilcarbonilo" en los que un grupo alquilo se enlaza covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "alquenilcarbonilo" en los que un grupo alquenilo se enlaza covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "alquinilcarbonilo" en los que un grupo alquinilo se enlaza covalentemente a un grupo carbonilo, y grupos "arilcarbonilo" en los que un grupo arilo se une covalentemente al grupo carbonilo. Además, el término también se refiere a grupos en los que uno o más heteroátomos se unen covalentemente al resto carbonilo. Por ejemplo, el término incluye restos tales como, por ejemplo, restos

aminocarbonilo, (en los que un átomo de nitrógeno está enlazado al carbono del grupo carbonilo, por ejemplo, una amida).

5 El término "acilo" se refiere a grupos carbonilo sustituidos con hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o completamente saturado, heterociclo parcialmente saturado o completamente saturado, arilo, y heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanilo (C_1-C_6) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquilcarbonilo (C_3-C_6) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), heterocíclico carbonilo (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-on-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranoilcarbonilo, etc.), aroilo (por ejemplo, benzoílo) y heteroaróilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1H-pirroil-2-carbonilo, 1H-pirroil-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, la parte alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser uno cualquiera de los grupos que se describen en las respectivas definiciones. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (habitualmente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes que se listan a continuación en la definición para "sustituido" o la parte alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede estar sustituida como se ha descrito anteriormente en la lista de sustituyentes preferentes y más preferentes, respectivamente.

15 El término "alquilo" incluye radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales alquilo más preferentes los radicales "alquilo inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferentes son radicales alquilo inferior que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo y similares.

20 El término "alqueno" incluye radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferentemente, de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales alqueno más preferentes los radicales "alqueno inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de radicales alqueno incluyen etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos "alqueno", y "alqueno inferior", incluyen radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, de forma alternativa, orientaciones "E" y "Z".

25 El término "alquino" incluye radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferentemente, de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales alquino más preferentes los radicales "alquino inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquino incluyen propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butinilo y 1-pentinilo.

30 El término "cicloalquilo" incluye radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales cicloalquilo más preferentes los radicales "cicloalquilo inferior" que tienen de tres a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo.

35 El término "cicloalqueno" incluye radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen de tres a doce átomos de carbono. Los radicales cicloalqueno que son radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que contienen dos dobles enlaces (que pueden estar o no estar conjugados) se pueden denominar "cicloalquendieno". Son radicales cicloalqueno más preferentes los radicales "cicloalqueno inferior" que tienen de cuatro a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclobutenilo, ciclohexenilo y ciclohexenilo.

40 El término "alcoxi" incluye radicales lineales o ramificados que contienen oxígeno teniendo cada uno de las partes alquilo de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales alcoxi más preferentes los radicales "alcoxi inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferentemente que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y terc-butoxi.

45 El término "alcoxilquilo" incluye radicales alquilo que tienen uno o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, es decir, para formar radicales monoalcoxilquilo y dialcoxilquilo.

50 El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos juntos de forma colgante o pueden estar condensados. El término "arilo" incluye radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo.

55 Los términos "heterociclilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" incluyen radicales con forma de anillo que contienen heteroátomos, saturados, parcialmente insaturados e insaturados, que consecuentemente también se pueden denominar "heterociclilo", "heterocicloalqueno" y "heteroarilo", en los que los heteroátomos se pueden

seleccionar entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de radicales heterociclilo saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.); grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etc.); grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, tiazolidinilo, etc.). Ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente insaturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol. Los radicales heterociclilo pueden incluir un nitrógeno pentavalente, tales como en los radicales tetrazolio y piridinio. El término "heterociclo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclilo están condensados con radicales arilo o cicloalquilo. Ejemplos de tales radicales bicíclicos condensados incluyen benzofurano, benzotiofeno, y similares.

El término "heteroarilo" incluye radicales heterociclilo insaturados. Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; grupos heterociclilo insaturados condensados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), etc.; grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros insaturados que contienen un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros insaturados que contienen un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) etc.; grupos heterociclilo insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.), etc.; grupos heterociclilo insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares.

El término "heterocicloalquilo" incluye radicales alquilo sustituido con heterociclo. Son radicales heterocicloalquilo más preferentes los radicales "heterocicloalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono en los radicales heterocicloalquilo.

El término "alquiltio" incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado de uno a aproximadamente diez átomos de carbono unido a un átomo de azufre divalente. Son radicales alquiltio preferentes los radicales alquiltio de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales alquiltio más preferentes que tienen radicales alquilo los radicales "alquiltio inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los radicales alquiltio más preferentes son los radicales alquiltio que tienen radicales alquilo inferior de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquiltio inferior son metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" incluyen radicales alquilo sustituidos con arilo tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo, y difeniletilo.

El término "ariloxi" incluye radicales arilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

Los términos "aralcoxi" o "arilalcoxi" incluyen radicales aralquilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

El término "aminoalquilo" incluye radicales alquilo sustituidos con radicales amino. Los radicales aminoalquilo preferentes tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente doce átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales aminoalquilo más preferentes los radicales "aminoalquilo inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferentes son radicales aminoalquilo que tienen radicales alquilo inferior que tienen de uno a ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, y similares.

El término "alquilamino" representa grupos amino que están sustituidos con uno o dos radicales alquilo. Los radicales alquilamino preferentes tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales alquilamino más preferentes los radicales "alquilamino inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferentes son los radicales alquilamino que tienen radicales alquilo inferior que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los alquilamino inferior adecuados pueden ser N-alquilamino monosustituidos o N,N-alquilamino disustituidos, tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o similares.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales hidrógeno de una estructura determinada con el radical de un sustituyente especificado incluyendo, pero no limitados a: halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo,

heterociclilo, tiol, alquiltio, oxo, tioxi, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y alifático. Se entiende que el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

Por simplicidad, los restos químicos que se definen y a los que se hace referencia en el presente documento pueden ser restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o restos multivalentes en circunstancias estructurales adecuadas claras para los expertos en la materia. Por ejemplo, un resto "alquilo" se puede referir a un radical monovalente (por ejemplo, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$) o, en otros ejemplos, "alquilo" puede ser un resto de unión divalente, en cuyo caso los expertos en la materia entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término "alquilenilo". De forma análoga, en las circunstancias en las que se requieren restos divalentes y se indica que son "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático", o "cicloalquilo", los expertos en la materia entenderán que los términos "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático", o "cicloalquilo" se refieren al correspondiente resto divalente.

Los términos "halógeno" o "halo", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "proliferación aberrante" se refiere a un crecimiento celular anormal.

La expresión "terapia adyuvante" incluye el tratamiento de un sujeto con agentes que reducen o evitan los efectos secundarios asociados a la terapia de combinación de la presente invención, incluyendo, pero no limitados a, los agentes, por ejemplo, que reducen el efecto tóxico de fármacos anticancerígenos, por ejemplo, inhibidores de la reabsorción ósea, agentes cardioprotectores; previenen o reducen la incidencia de náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia, radioterapia o intervención quirúrgica; o reducen la incidencia de infección asociada con la administración de fármacos anticancerígenos mielosupresores.

El término "angiogénesis", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación de vasos sanguíneos. Específicamente, la angiogénesis es un procedimiento de múltiples etapas en el que las células endoteliales degradan e invaden focalmente su propia membrana basal, migran a través del estroma intersticial hacia un estímulo angiogénico, proliferan en las proximidades del extremo de migración, se organizan en vasos sanguíneos, y se unen de nuevo para sintetizar una nueva membrana basal (véase Folkman y *col.*, Adv. Cancer Res., Vol. 43, pp. 175-203 (1985)). Los agentes antiangiogénicos interfieren este procedimiento. Ejemplos de agentes que interfieren varias de estas etapas incluyen trombospondina-1, angiostatina, endostatina, interferón alfa y compuestos tales como inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz (MMP) que bloquean las acciones de las enzimas que limpian y crean rutas para que continúe la nueva formación de vasos sanguíneos; compuestos tales como inhibidores de $\alpha_v\beta_3$, que interfieren con las moléculas que usan las células de los vasos sanguíneos para hacer de puente entre el vaso sanguíneo precursor y un tumor; agentes, tales como inhibidores específicos de COX-2, que evitan el crecimiento de las células que forman nuevos vasos sanguíneos; y compuestos basados en proteínas que interfieren simultáneamente con varias de estas dianas.

El término "apoptosis", como se usa en el presente documento, se refiere a la muerte celular programada como queda señalado por el núcleo para el funcionamiento normal de las células humanas y animales cuando la edad o la salud y las condiciones celulares así lo dictan. Un "agente que induce la apoptosis" desencadena el procedimiento de muerte celular programada.

El término "cáncer" como se usa en el presente documento representa una clase de enfermedades o trastornos caracterizados por la división incontrolada de células y la capacidad de estas células para invadir otros tejidos, bien por crecimiento directo en los tejidos adyacentes a través de la invasión o bien por implantación en sitios distantes por metástasis.

El término "compuesto" se define en el presente documento para incluir sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiómeros, diaestereoisómeros, racematos y similares de los compuestos que tienen una fórmula como se establece en el presente documento.

El término "dispositivos" se refiere a cualquier aparato, habitualmente mecánico o eléctrico, diseñado para realizar una función en particular.

Como se usa en el presente documento, el término "displasia" se refiere un crecimiento celular anormal.

El término "hiperplasia", como se usa en el presente documento, se refiere a división o crecimiento celular excesivo.

La expresión "agente inmunoterapéutico" se refiere a agentes que se usan para transferir la inmunidad de un donante inmune, por ejemplo, otra persona o animal, a un huésped mediante inoculación. El término incluye el uso

de suero o gamma globulina que contiene anticuerpos realizados producidos por otro individuo o animal; estimulación sistémica no específica; adyuvantes; inmunoterapia específica activa; e inmunoterapia adoptiva. Inmunoterapia adoptiva se refiere al tratamiento de una enfermedad mediante terapia o agentes que incluyen la inoculación al huésped de linfocitos sensibilizados, factores de transferencia, ARN inmune, o anticuerpos en suero o gamma globulina.

5 El término "inhibición", en el contexto de neoplasia, crecimiento tumoral o crecimiento celular tumoral, se puede evaluar mediante la obstrucción de la aparición de tumores primarios o secundarios, la ralentización del desarrollo de tumores primarios o secundarios, la disminución de la incidencia de tumores primarios o secundarios, la ralentización o disminución de la gravedad de los efectos secundarios de la enfermedad, la detención del crecimiento tumoral y la regresión de tumores, entre otros. En un extremo, en el presente documento inhibición completa hace referencia a prevención o quimioprevención.

El término "metástasis", como se usa en el presente documento, se refiere a la migración de células cancerosas desde el sitio del tumor original a través de los vasos sanguíneos y linfáticos para producir cánceres en otros tejidos. Metástasis también es el término que se usa para un cáncer secundario que crece en un sitio distante.

15 El término "neoplasma", como se usa en el presente documento, se refiere a una masa anormal de tejido que es resultado de la excesiva división celular. Los neoplasmas pueden ser benignos (no cancerígenos), o malignos (cancerígenos) y también se pueden denominar tumor. El término "neoplasia" es el procedimiento patológico que es resultado de la formación tumoral.

20 Como se usa en el presente documento, el término "precanceroso" se refiere a una afección que no es maligna, pero que es probable que se convierta en maligna si se mantiene sin tratar.

El término "proliferación" se refiere a células que experimentan mitosis.

25 La expresión "enfermedad o trastorno relacionado con HSP90" se refiere a una enfermedad o trastorno caracterizado por una actividad inapropiada de HSP90 o una sobre-actividad de HSP90. Actividad inapropiada se refiere a; (i) la expresión de HSP90 en células que normalmente no expresan HSP90; (ii) el aumento de la expresión de HSP90 que conduce a proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseados; o, (iii) la disminución de la expresión de HSP90 que conduce a una reducción no deseada en la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. La sobre-actividad de HSP90 se refiere a la amplificación de la codificación génica de una HSP90 en particular o a la producción de un nivel de actividad de HSP90 que se puede correlacionar con un trastorno de proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular (es decir, a medida que el nivel de HSP90 aumenta, 30 la gravedad de uno o más de los síntomas del trastorno celular aumenta).

La expresión "agente radioterapéutico" se refiere al uso de radiación electromagnética o de partículas en el tratamiento de una neoplasia.

35 El término "reaparición", como se usa en el presente documento, se refiere al regreso de un cáncer después de un periodo de remisión. Esto se puede deber a la retirada incompleta de células del cáncer inicial y puede ocurrir de forma local (el mismo sitio del cáncer inicial), regional (en la vecindad del cáncer inicial, posiblemente en los nodos linfáticos o en el tejido), y/o distal como resultado de una metástasis.

El término "tratamiento" se refiere a cualquier procedimiento, acción, aplicación, terapia, o similar, en la que un mamífero, incluyendo ser humano, es objeto de asistencia médica con el objeto de mejorar las condiciones del mamífero, directa o indirectamente.

40 El término "vacuna" incluye agentes que inducen al sistema inmune del paciente a desencadenar una respuesta inmune frente al tumor atacando las células que expresan antígenos asociados al tumor (Teas).

45 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz de los compuestos objeto", con respecto al procedimiento objeto de tratamiento, se refiere a una cantidad del compuesto objeto que, cuando se suministra como parte de un régimen de dosificación deseado, produce aproximadamente, por ejemplo, un cambio en la tasa de proliferación celular y/o estado de diferenciación y/o tasa de supervivencia de una célula hasta los estándares clínicamente aceptables. Esta cantidad también puede aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas de un trastorno de neoplasia, incluyendo, pero no limitados a: 1) reducción del número de células cancerosas; 2) reducción del tamaño del tumor; 3) inhibición (es decir, ralentización hasta cierto punto, preferentemente detención) de la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; 4) inhibición (es decir, ralentización hasta cierto punto, preferentemente detención) de la metástasis tumoral; 5) inhibición, hasta cierto punto, del crecimiento tumoral; 6) alivio o reducción hasta cierto punto de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno; y/o 7) alivio o reducción de los efectos secundarios asociados con la administración de agentes anticancerígenos.

55 Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del ámbito del juicio médico razonable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin indebidas toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y correlaciona con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por

ejemplo, S. M. Berge, y *col.* describe con detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o de forma separada por reacción de la función libre de base con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido lactobiónico o ácido malónico o mediante el uso de otros procedimientos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y arilsulfonato.

Como se usa en el presente documento, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para liberar el compuesto precursor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los que se obtienen a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en los que ventajosamente el resto alquilo o alquenoilo tiene no más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir cualquiera o todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica, tales como agua estéril libre de pirógenos. Los vehículos adecuados se describen en la edición más reciente de Remington's Pharmaceutical Sciences, un texto de referencia estándar en el campo. Ejemplos preferentes de tales vehículos o diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, solución de ringer, solución de dextrosa, y albúmina de suero humano al 5 %. También se pueden usar liposomas y vehículos no acuosos tales como aceites no volátiles. El uso de tales medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas se conocen bien la técnica. Siempre que cualquier medio o agente convencional sea compatible con el compuesto activo, se contempla el uso del mismo en las composiciones. También se pueden incorporar en las composiciones compuestos activos suplementarios.

Como se usa en el presente documento, el término "precanceroso" se refiere a una afección que no es maligna, pero que es probable que se convierta en maligna si se mantiene sin tratar.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal. Preferentemente el animal es un mamífero. Más preferentemente el mamífero es un ser humano. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas, peces, pájaros y similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden modificar mediante la adición de funcionalidades adecuadas para aumentar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la técnica y pueden incluir las que aumentan la penetración biológica en un determinado sistema biológico (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

Los compuestos sintetizados se pueden separar de la mezcla de reacción y purificar adicionalmente mediante un procedimiento tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización. Como apreciará un experto en la materia, los procedimientos adicionales de síntesis de los compuestos de las fórmulas del presente documento serán evidentes para los expertos habituales en la materia. Además, las diversas etapas sintéticas se pueden realizar en una secuencia u orden alternativo para obtener los compuestos deseados. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de protección de grupos (protección y desprotección) útiles para la síntesis de los compuestos que se describen en el presente documento se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las que se describen en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Ed., John Wiley y Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley y Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley y Sons (1995), y las ediciones posteriores de los mismos.

Los compuestos que se describen en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de

estereoquímica absoluta, como (R) o (S), o como (D) o (L) para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir la totalidad de tales isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos se pueden preparar a partir de sus precursores ópticamente activos respectivos mediante los procedimientos que se han descrito anteriormente, o por resolución de las mezclas racémicas. La resolución se puede realizar en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o por cristalización repetida o por alguna combinación de estas técnicas que conocen los expertos en la materia. Se pueden encontrar detalles adicionales con respecto a las resoluciones en Jacques, y *col.*, Enantiomers, Racemates, y Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos que se describen en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos, otra insaturación, u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen los isómeros geométricos E y Z y/o los isómeros cis y trans. De forma análoga, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparezca en el presente documento se selecciona únicamente por conveniencia y no se pretende designar una configuración en particular a menos que el texto así lo indique; por lo tanto, un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-heteroátomo representado arbitrariamente en el presente documento como *trans* puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en el presente documento, el término "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa una carga, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación o de cualquier tipo, inerte, no tóxico, sólido, semisólido o líquido. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículo farmacéuticamente aceptable son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; ciclodextrinas tales como alfa- (α), beta- (β) y gamma- (γ) ciclodextrinas; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como sulfato de sodio y laurilo y estearato de magnesio, así como también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, saporíferos y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el juicio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado, preferentemente mediante administración oral o administración mediante inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable no tóxico. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasnovial, intrastemal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y las mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulgentes y agentes de suspensión, edulcorantes, saporíferos, y agentes perfumantes.

Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables acuosas u oleaginosas, de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. Las preparaciones inyectables estériles también pueden ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, solución de cloruro sódico U.S.P. e isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil sin sabor incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan en la preparación de inyectables ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

5 Para prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con una mala solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y de la forma cristalina. De forma alternativa, la absorción retrasada de un fármaco administrado por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo aceitoso. Las formas inyectables de liberación prolongada se preparan formando matrices
10 microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción del fármaco con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero en particular que se emplea, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan capturando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

15 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mediante la mezcla de los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que es sólida a temperatura ambiente pero es líquida a la temperatura corporal y por lo tanto se funde en el recto o en la cavidad vaginal y libera el compuesto activo.

20 Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetil celulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como
25 glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes de retardo de disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, sulfato de sodio y laurilo, y las mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

35 Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser una composición en la que se liberan el principio o principios activos únicamente, o preferencialmente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar
40 incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalaciones o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que se pueda necesitar. También se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas
45 de oídos, pomadas, polvos y soluciones para los ojos, dentro del ámbito de la presente invención.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de la presente invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o las mezclas de los mismos.

50 Los polvos y las pulverizaciones pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y poliamida en polvo, o las mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarbonos.

Los parches trasdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto en un medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de
55 la piel. La tasa se puede controlar proporcionando una membrana de control de liberación o dispersando el compuesto en una matriz del polímero o gel.

5 Para el suministro pulmonar, una composición terapéutica de la invención se formula y administra al paciente en forma de partículas sólidas o líquidas mediante la administración directa, por ejemplo, mediante inhalación en el sistema respiratorio. Las formas de partículas sólidas o líquidas de los compuestos activos preparados para la práctica de la presente invención incluyen partículas de tamaño respirable, es decir, partículas de un tamaño lo suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y la laringe después de la inhalación y al interior de los bronquios y alvéolos de los pulmones. El suministro de compuestos terapéuticos aerosolizados, en particular antibióticos aerosolizados, se conoce en la técnica (véase, por ejemplo el documento de Patente de Estados Unidos N° 5.767.068 de VanDevanter y *col.*, el documento de Patente de Estados Unidos N° 5.508.269 de Smith y *col.*, y el documento WO 98/43,650 de Montgomery). También se encuentra una discusión del suministro pulmonar de antibióticos en el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.014.969.

10 Por "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se pretende incluir una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico al sujeto tratado, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

15 El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, que se puede medir mediante algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación o siente un efecto). Una cantidad eficaz del compuesto que se ha descrito anteriormente puede variar de aproximadamente 0,1 mg/Kg a aproximadamente 500 mg/Kg, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/Kg. Las dosis eficaces también variarán dependiendo de la vía de administración, así como de la posibilidad del uso conjunto con otros agentes. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención lo decidirá el médico asistente dentro del ámbito del juicio médico razonable. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se va a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el período de administración, y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

20 La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrada a un ser humano u otro animal en una dosis única o en dosis divididas puede ser una cantidad, por ejemplo, de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal o más habitualmente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas que componen la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente con necesidad de tal tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto o compuestos de la presente invención por día en dosis individuales o múltiples.

30 Los compuestos de las fórmulas que se describen en el presente documento se pueden administrar, por ejemplo, mediante inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular, o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosificación que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, de forma alternativa dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco en particular. Los procedimientos del presente documento contemplan la administración de una cantidad eficaz del compuesto o composición de compuesto para conseguir el efecto deseado o indicado. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o, de forma alternativa, en forma de una infusión continua. Tal administración se puede usar como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que se puede combinar con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables para producir una forma de dosificación unitaria variarán dependiendo del huésped tratado y de la vía particular de administración. Una preparación habitual puede contener de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % de compuesto activo (p/p). De forma alternativa, tales preparaciones pueden contener de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % de compuesto activo.

45 Se pueden requerir dosis inferiores o superiores a las que se han indicado anteriormente. La dosificación específica y los regímenes de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, período de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, gravedad y curso de la enfermedad, afección o síntomas, disposición del paciente frente a la enfermedad, afección o síntomas, y el juicio del médico que lo trata.

50 Después de la mejora del estado del paciente, se puede administrar, si fuera necesario, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente invención. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, se puede reducir, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga el estado de mejora cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Sin embargo, los pacientes pueden necesitar un tratamiento intermitente a largo plazo después de cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

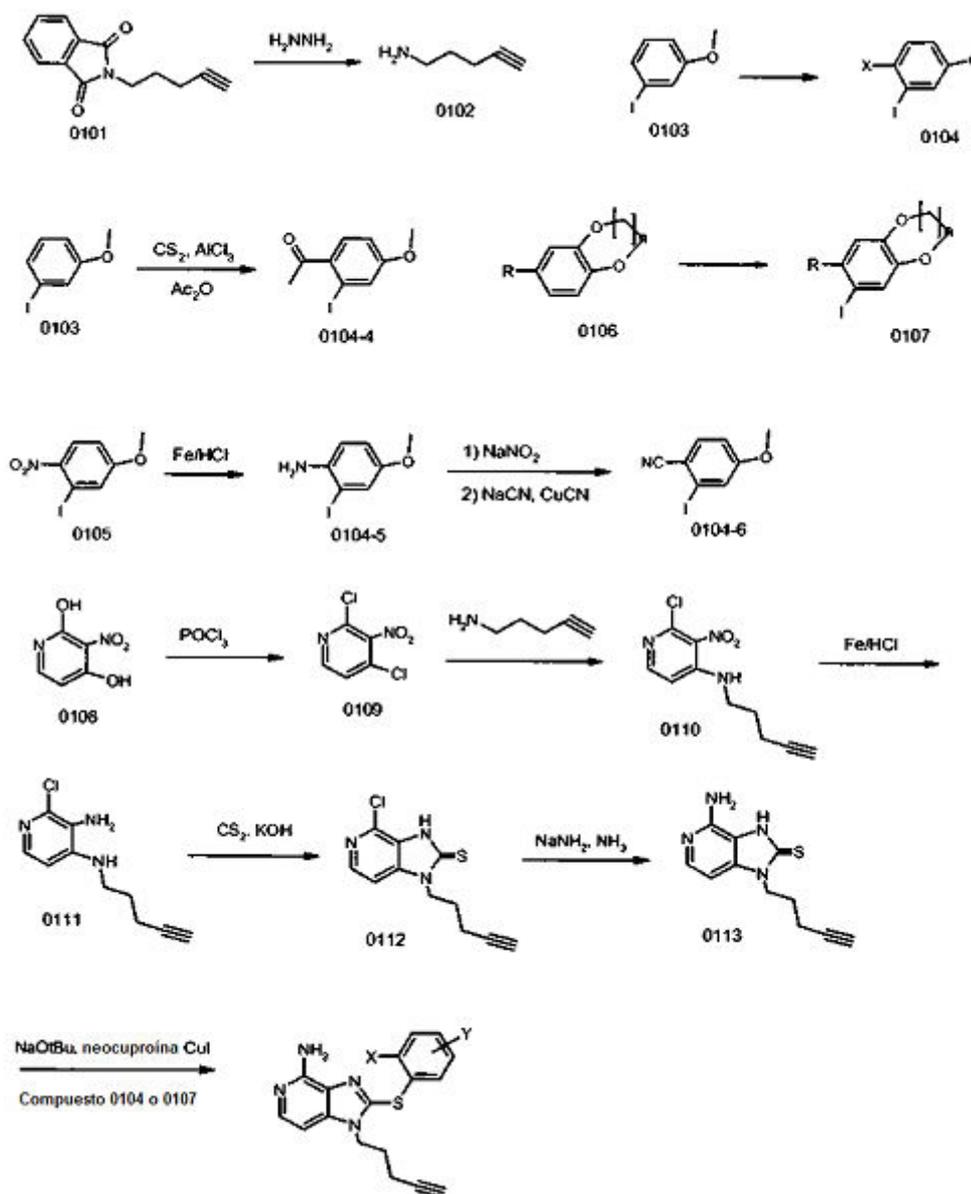
55

Procedimientos de síntesis

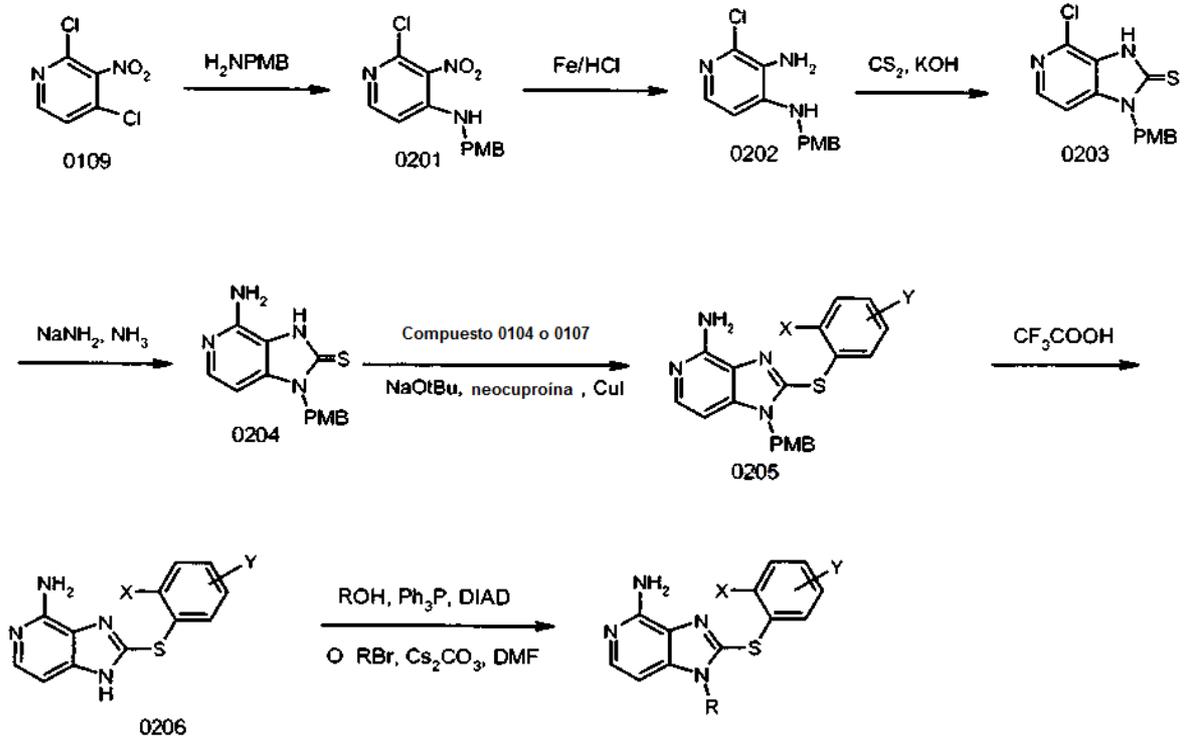
Los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido que sea aplicable a la preparación de compuestos relacionados químicamente. Los procedimientos adecuados para la preparación de ciertos productos intermedios incluyen, por ejemplo, los que se ilustran en los documentos de publicación PCT con números WO02/36075, WO03/037860 y WO2006084030. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en los Ejemplos no limitantes anexos. De forma alternativa, los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los que se ilustran que se encuentren dentro de las capacidades habituales de un químico.

10 Los compuestos y procedimientos de la presente invención se comprenderán mejor con relación a los siguientes esquemas de síntesis representativos que ilustran los procedimientos mediante los que se preparan los compuestos de la presente invención, que se pretende que sean únicamente ilustrativos y no limitantes del ámbito de la invención.

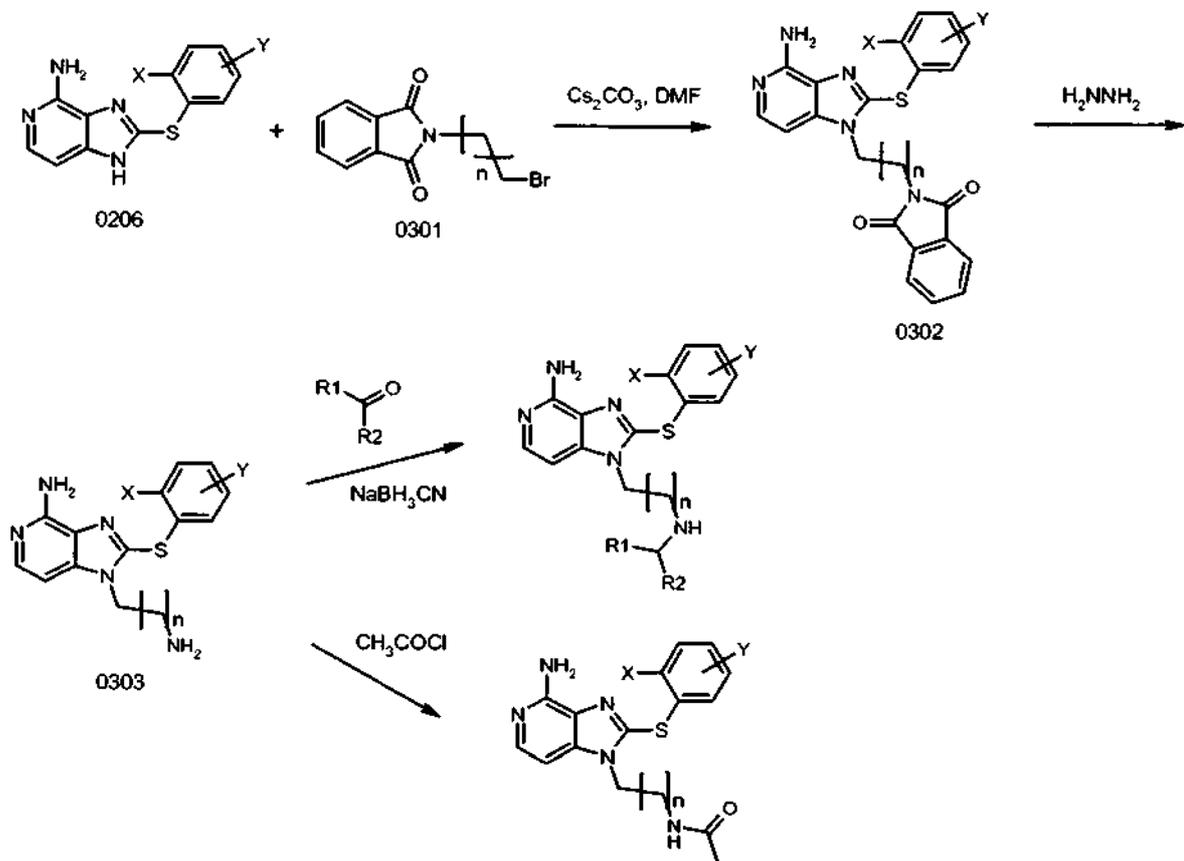
Esquema 1

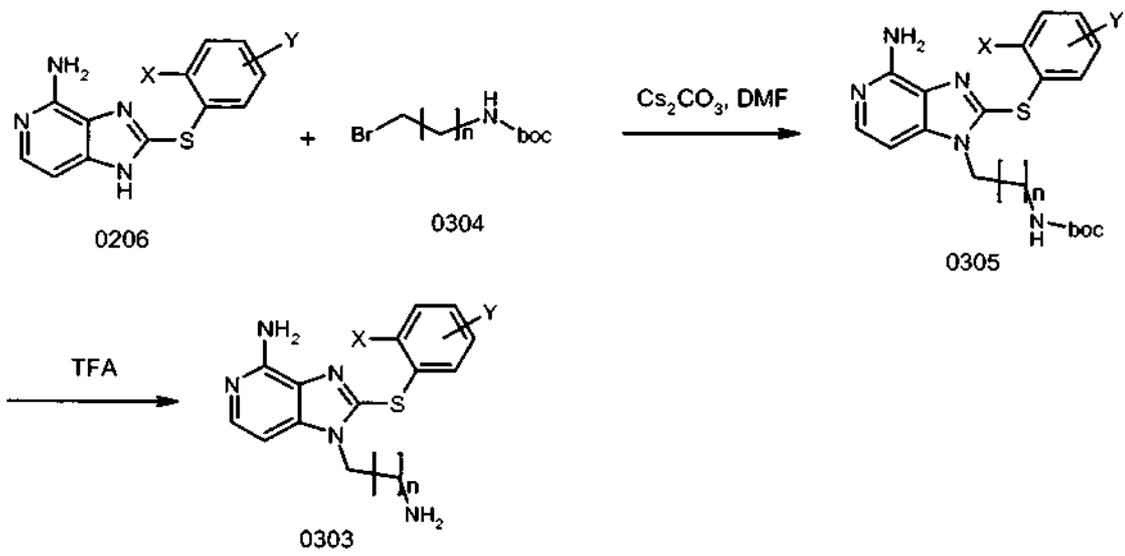


Esquema 2

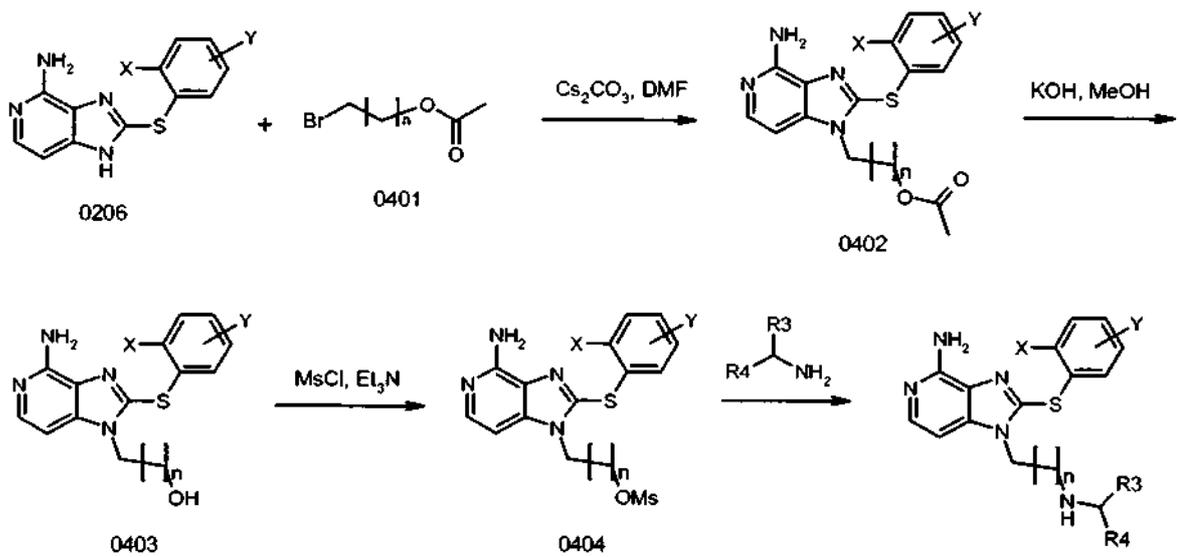


Esquema 3

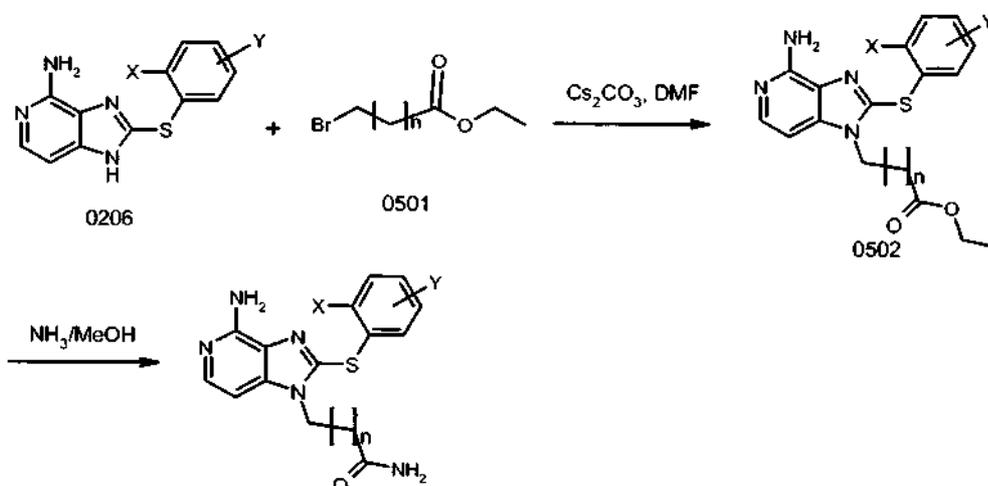




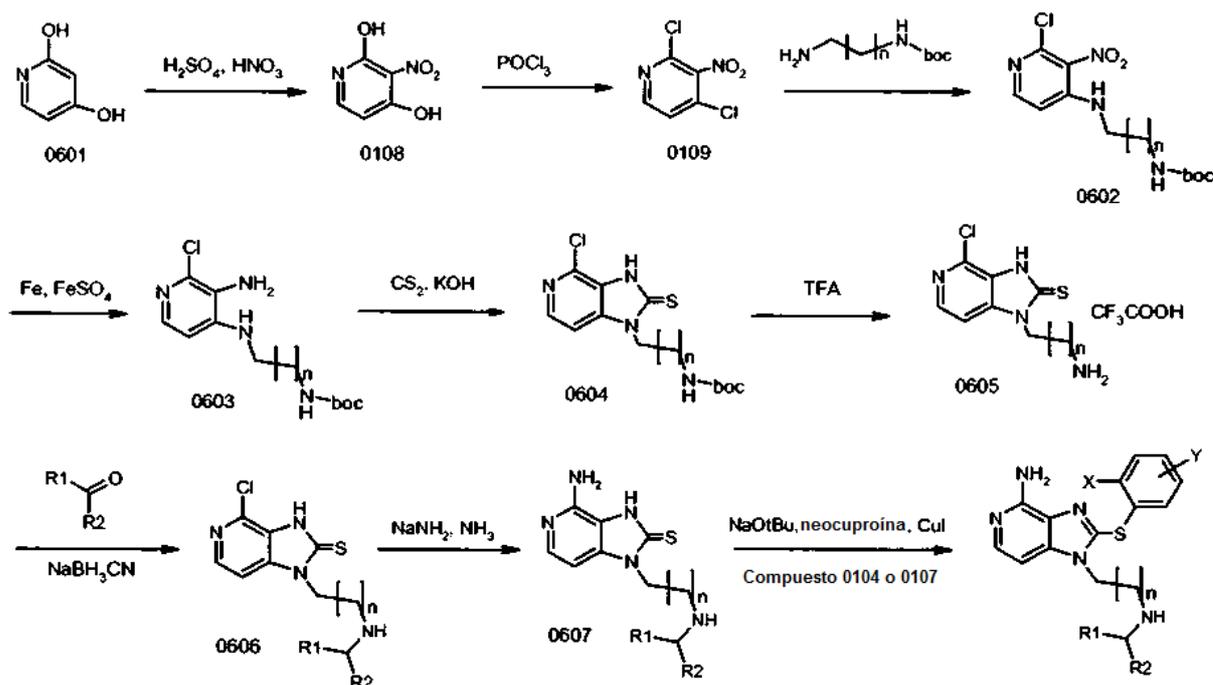
Esquema 4



Esquema 5



Esquema 6



5 Ejemplos

Los compuestos y procedimientos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que se pretende que sean únicamente ilustrativos y no limitantes del ámbito de la invención. Diversos cambios y modificaciones a lo que se desvela en las realizaciones serán evidentes para los expertos en la materia y se pueden realizar tales cambios y modificaciones incluyendo, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o procedimientos de la invención sin apartarse del ánimo de la invención ni del ámbito de las reivindicaciones anexas.

EJEMPLO 1: Preparación de 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 1)

Etapas 1a. Pent-4-in-1-amina (Compuesto 0102)

15 A una solución del compuesto 0101 (6,0 g, 28,14 mmol) en una mezcla disolventes de cloruro de metileno y etanol

(10:1, 220 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (14,1 g, 281,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y a continuación se enfrió y se filtró. Se añadió agua (200 ml) y el pH se ajustó a 2 con HCl 6 N. La mezcla se agitó debidamente y se separó la fase de cloruro de metileno. La fase acuosa se ajustó a pH 13 y se extrajo con dos porciones de cloruro de metileno. La fase orgánica se recogió y se evaporó a presión atmosférica para obtener el producto 0102 del título en forma de un aceite de color pardo (4,4 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: 84 [M+1]⁺.

Etapa 1b. 2,4-Dicloro-3-nitropiridina (Compuesto 0109)

Se disolvió el compuesto 0108 (10,0 g, 64,0 mmol) en POCl₃ (70 ml) y se calentó durante una noche a 85 °C. Se evaporó el exceso de POCl₃ a presión atmosférica. El residuo se neutralizó (pH 7) con NaHCO₃ saturado. El precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto 0109 del título en forma de un sólido de color amarillo (9,95 g, 80,5 %): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,47 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Etapa 1c. 2-Cloro-3-nitro-N-(pent-4-inil)piridin-4-amina (Compuesto 0110)

A una solución del compuesto 0109 (8,9 g, 46,12 mmol) en DMF (177 ml) se añadió el compuesto 0102 (5,8 g) y trietilamina (5,6 g, 55,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó para retirar la DMF y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/petróleo = 10:1) para obtener el compuesto 0110 del título en forma de un sólido de color amarillo (8,6 g, 77,8 %): LCMS: 240 [M+1]⁺; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,89 (m, 2H), 2,06 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,35 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,69 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 6,3 Hz, 1H).

Etapa 1d. 2-Cloro-N⁴-(pent-4-inil)piridina-3,4-diamina (Compuesto 0111)

A una solución del compuesto 0110 (8,6 g, 35,88 mmol) en metanol (430 ml) se añadió agua (43 ml), polvo de hierro (20,04 g) y solución concentrada de HCl (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se ajustó a pH 11 con NaOH 6 N y se filtró y se lavó con metanol (50 ml). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/petróleo = 2:1) para obtener el compuesto 0111 del título en forma de un sólido de color amarillo claro (5,5 g, 73,1 %). LCMS: 210 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,75 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,83 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 3,19 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,73 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Etapa 1e. 4-Cloro-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2(3H)-tione (Compuesto 0112)

Una mezcla del compuesto 0111 (3,64 g, 17,36 mmol), disulfuro de carbono (6,6 g, 86,8 mmol), e hidróxido potásico (4,87 g 86,8 mmol) en etanol (22 ml) y agua (3,3 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (60 ml). La mezcla se ajustó a pH 7 con ácido acético y a continuación se extrajo con cloruro de metileno (100 ml x 2). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/petróleo de 5:1) para obtener el compuesto 0112 del título en forma de un sólido de color amarillo claro (3,9 g, 89 %): LCMS: 252 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,91 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,83 (t, J = 2,7 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 13,64 (s, 1H).

Etapa 1f. 4-Amino-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2(3H)-tione (Compuesto 0113)

Una mezcla del compuesto 0112 (1,0 g, 4,0 mmol) y amida sódica (3,0 g, 77,0 mmol) en 25 ml de amoniaco líquido se cargó en un tubo de cierre hermético sin aire y se agitó a 0 °C durante 30 horas. El tubo se abrió después de enfriarse a -40 °C y se añadió cuidadosamente etanol para terminar la reacción hasta que cesó la generación de gas. Se añadieron 200 ml de agua y la mezcla se ajustó a pH 7 con ácido acético y a continuación se extrajo con dos porciones de cloruro de metileno. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol = 50:1) para obtener el compuesto 0113 del título en forma de un sólido de color gris (497 mg, 54 %). LCMS: 233 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,86 (s, 1H), 4,19 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,12 (s, 2H), 6,75 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 12,50 (s, 1H).

Etapa 1 g. 5-Bromo-6-yodobenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107-1)

Una solución del compuesto 0106 (10,0 g, 50,0 mmol), acetonitrilo anhidro (150 ml), TFA (11,4 g, 100,0 mmol) y NIS (33,7 g, 150,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (petróleo) para proporcionar el compuesto 0107-1 del título en forma de un sólido de color blanco (18,5 g, 91 %): RMN ¹H (DMSO-d₆) 5,99 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,26 (s, 1H).

Etapa 1h. 2-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 1)

Una mezcla del compuesto 0113 (150,0 mg, 0,65 mmol), 5-Bromo-6-yodobenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107) (633,0 mg, 1,94 mmol), hidrato de neocuproína (13,0 mg, 0,065 mmol), CuI (12,0 mg, 0,065 mmol) y NaOt-Bu (124,0

mg, 1,29 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se agitó durante 24 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para obtener el compuesto 1 del título en forma de un sólido de color naranja (117 mg, 42 %): p.f. 52,9 ~ 60,5 °C, LCMS : 432 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,81 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,83 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,71 (s 1H), 6,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,72 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

EJEMPLO 2: Preparación de 2-(6-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 2)

Etapas 2a. 5-Cloro-6-yodobenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107)

- 10 Una solución del compuesto 0106 (2,0 g, 12,77 mmol), acetonitrilo (80 ml), TFA (2,9 g) y NIS (8,6 g, 38,3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (petróleo) para proporcionar el compuesto 0107 del título en forma de un sólido de color blanco (3,27 g, 90,6 %): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,10 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

Etapas 2b. 2-(6-Clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 2)

- 15 Una mezcla del compuesto 0113 (100 mg, 0,43 mmol), 5-Cloro-6-yodobenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107) (364 mg, 1,29 mmol), hidrato de neocuproína (9 mg, 0,043 mmol), CuI (8 mg, 0,043 mmol) y NaOt-Bu (83 mg, 0,86 mmol) en DMF anhidra (4,6 ml) se agitó durante 24 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH de 100/1) para obtener el compuesto 1 del título en forma de un sólido de color amarillo claro (52 mg, 31 %): LCMS: 387 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,81 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,85 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,09 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 6,76 (s 1H), 6,82 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

EJEMPLO 3: Preparación de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 3)

Etapas 3a. 5,6-Diyodobenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107)

- 25 Una solución del compuesto 0106 (1,0 g, 8,19 mmol), acetonitrilo (51 ml), TFA (1,867 g) y NIS (4,05 g, 18,02 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (petróleo) para proporcionar el compuesto 0107 del título en forma de un sólido de color blanco (1,48 g, 48 %): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,05 (s, 2H), 7,46 (s, 2H).

Etapas 3b. 2-(6-Yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 3)

- 30 Una mezcla del compuesto 0113 (200 mg, 0,86 mmol), 5,6-Diyodobenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107) (483 mg, 1,29 mmol), hidrato de neocuproína (18 mg, 0,086 mmol), CuI (16 mg, 0,086 mmol) y NaOt-Bu (83 mg, 0,86 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se agitó durante 24 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH de 100/1) para obtener el compuesto 3 del título en forma de un sólido de color blanco (82 mg, 20 %): LCMS: 479 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,81 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,84 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 6,69 (s 1H), 6,82 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

EJEMPLO 3 (Procedimiento 2): Preparación de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 3)

Etapas 3a'. 2-Cloro-N-(4-metoxibencil)-3-nitropiridin-4-amina (Compuesto 0201)

- 40 A una solución del compuesto 0109 (1 g, 5,18 mmol) en DMF (8,6 ml) se añadió (4-metoxifenil)metanamina (0,71 g, 5,18 mmol) y trietilamina (0,644 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó para retirar la DMF. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/petróleo de 10:1) para obtener el compuesto 0201 del título en forma de un sólido de color amarillo (1,32 g, 87 %): LCMS: 294 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,72 (s, 3H), 4,40 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,02 (t, 1H, J = 5,7 Hz).

Etapas 3b'. 2-Cloro-N⁴-(4-metoxibencil)piridina-3,4-diamina (Compuesto 0202)

- 50 A una mezcla del compuesto 0201 (1,32 g, 4,49 mmol) en metanol (66 ml) y agua (6,6 ml) se añadió polvo de hierro (2,51 g, 44,9 mmol) y solución concentrada de HCl (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y a continuación a reflujo durante una noche. La mezcla se ajustó a pH 11 con NaOH 6 N y se filtró. El precipitado se lavó con metanol (10 ml). El filtrado combinado y la solución de lavado se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/petróleo de 2:1) para obtener el compuesto 0202 del título en forma de un sólido de color verde claro (712 mg, 60 %): LCMS: 264 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,73 (s, 3H), 4,31 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,81 (s, 2H), 6,33 (m, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 9,0 Hz),

7,34 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

Etapa 3c'. 4-Cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2(3H)-tiona (Compuesto 0203)

Una mezcla de 0202 (2 g, 7,6 mmol), disulfuro de carbono (2,88 g, 37,9 mmol), e hidróxido potásico (2,12 g, 37,9 mmol) en etanol (11,5 ml) y agua (1,5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió agua (100 ml) después de que se dejara enfriar la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH 7 con ácido acético y a continuación se extrajo con dos porciones de cloruro de metileno. La fase orgánica se recogió y se concentró a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/petróleo de 5:1) para obtener el compuesto 0203 del título en forma de un sólido de color blanco (2 g, 86 %): LCMS: 306 [M]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,68 (s, 3H), 6,41 (s, 2H), 6,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,36 (m, 3H), 8,07 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 13,74 (s, 1H).

Etapa 3d'. 4-Amino-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2(3H)-tiona (Compuesto 0204)

Una mezcla de 0203 (1 g, 3,25 mmol) y amida sódica (3 g, 77 mmol) en 25 ml de amoníaco líquido se cargó en un tubo de cierre hermético sin aire. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla se enfrió a -40 °C y a continuación se abrió el tubo. Se añadió cuidadosamente etanol para terminar la reacción hasta que cesó la generación de gas. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla se ajustó a pH 7 con ácido acético. El sólido resultante se filtró para obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol de 50:1) para obtener el compuesto 0204 del título en forma de un sólido de color blanco (718 mg, 77 %): LCMS: 287 [M]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,68 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,06 (s, 2H), 6,59 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 12,53 (s, 1H).

Etapa 3e'. 2-(6-Yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0205-3)

Una mezcla de 0204 (725 mg, 2,53 mmol), 5,6-Diyodobenzo[d][1,3]dioxol (0107) (1,89 g, 5,06 mmol), hidrato de neocuproína (53 mg, 0,253 mmol), CuI (48 mg, 0,253 mmol) y NaOt-Bu (365 mg, 3,80 mmol) en DMF anhidra (32 ml) se agitó durante 24 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH de 100/1) para obtener el compuesto 0205-3 del título en forma de un sólido de color pardo (734 mg, 55 %): LCMS: 533 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,69 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,80 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,06 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,41 (s, 1H).

Etapa 3f'. 2-(6-Yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-3)

Una solución del compuesto 0205-3 (730 mg, 1,37 mmol) en TFA (4,8 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C. A continuación se evaporó el TFA y el aceite resultante se ajustó a pH 7 con NaHCO₃ saturado. El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH de 30/1) para obtener el compuesto 0206-3 del título en forma de un sólido de color amarillo (526 mg, 93 %): LCMS: 413 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,09 (s, 2H), 6,73 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 12,45 (s, 1H).

Etapa 3g'. 2-(6-Yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 3)

Una mezcla de 0206-3 (1 g, 2,426 mmol), 5-cloropent-1-ino (373 mg, 3,639 mmol) y Cs₂CO₃ (1,34 g, 4,124 mmol) en DMF (35 ml) se agitó a 85 °C durante 4 h. Se evaporó la DMF al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol de 100:1) para proporcionar el compuesto 3 del título en forma de un sólido de color blanco (564 mg, 49 %): p.f. 142 ~ 145 °C. 479 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,81 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,85 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,36 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

EJEMPLO 4: Preparación de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-pentil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 4)

Una mezcla del compuesto 0206 (200 mg, 0,485 mmol), 1-bromopentano (110 mg, 0,728 mmol) y Cs₂CO₃ (268 mg, 0,825 mmol) en DMF (7 ml) se agitó a 85 °C durante 2 h. Se evaporó la DMF al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol de 100:1) para proporcionar el compuesto 4 del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 17 %): p.f. 155 ~ 160 °C. LCMS: 483 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,783 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 1,22 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 4,15 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,04 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

EJEMPLO 5: Preparación de 2-(7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 7)

Etapa 5a. 6,7-Diyodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (Compuesto 0107-7)

A una solución del compuesto 0106 (R = H, n = 1) (2 g, 14,7 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió NIS (9,92 g,

44,1 mmol) seguido de CF₃COOH (3,35 g, 29,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar el compuesto 0107-7 del título en forma de un sólido de color blanco (0,7 g, 12 %): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,21 (s, 4H), 7,34 (s, 2H).

5 **Etapa 5b.** 2-(7-Yodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 7)

10 Una mezcla del compuesto 0113 (150 mg, 0,65 mmol), 6,7-Diyodo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina (0107-7) (Compuesto 0107) (500 mg, 1,29 mmol), NaOt-Bu (93 mg, 0,97 mmol), hidrato de neocuproína (13 mg, 0,065 mmol) y CuI (12 mg, 0,065 mmol) en DMF seca (6 ml) se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó en primer lugar por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) y a continuación por HPLC prep para obtener el compuesto 7 del título en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 14 %): p.f. 110-118 °C RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,88 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,85 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,36 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 2H), 13,01 (s, 1H).

15 **EJEMPLO 6: Preparación de 2-(2,3-dihidrobenczofuran-5-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 9)**

Etapa 6a. 4-Amino-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2(3H)-tione (Compuesto 0205-9)

20 Una mezcla del compuesto 0204 (1,0 g, 3,5 mmol), 5-yodo-2,3-dihidrobenczofurano (0,86 g, 3,5 mmol), hidrato de neocuproína (73 mg, 0,35 mmol), CuI (67 mg, 0,35 mmol) y NaOt-Bu (403 mg, 4,2 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se agitó durante 24 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 50/1) para obtener el compuesto 0205-9 del título en forma de un sólido de color amarillo (0,38 g, 27 %): LCMS: 405 [M+1]⁺.

Etapa 6b. 2-(2,3-Dihidrobenczofuran-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-9)

25 Una mezcla del compuesto 0205-9 (370 mg, 0,915 mmol) y ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en solución acuosa saturada de NaHCO₃. El sólido resultante se recogió y se secó para obtener el compuesto 0206-9 del título en forma de un sólido de color amarillo (210 mg, 81 %): LCMS: 285 [M+1]⁺.

Etapa 6c. 2-(2,3-Dihidrobenczofuran-5-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 9)

30 Una mezcla del compuesto 0206-9 (204 mg, 0,72 mmol), Cs₂CO₃ (469 mg, 1,44 mmol), 5-cloropent-1-ino (111 mg, 1,08 mol) y DMF anhidra (5 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para obtener el compuesto 9 del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (41 mg, 16 %): p.f. 150 ~ 157 °C, LCMS: 351 [M+1]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,70 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,87 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,31 (s, 2H), 6,77 (m, 2H), 7,20 (dd, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,65 (d, J = 4,2 Hz, 1H).

35 **EJEMPLO 7: Preparación de 2-(benzofuran-5-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 10)**

Etapa 7a. 2-(Benzofuran-5-iltio)-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0205-10)

40 Una mezcla del compuesto 0204 (1,0 g, 3,5 mmol), 5-yodobenzofurano (1,2 g, 4,92 mmol), hidrato de neocuproína (73 mg, 0,35 mmol), CuI (67 mg, 0,35 mmol) y NaO-t-Bu (403 mg, 4,2 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se agitó durante 24 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 50/1) para obtener el compuesto 0205-10 del título en forma de un sólido de color amarillo (0,44 g, 31 %): LCMS: 403 [M+1]⁺.

Etapa 7b. 2-(Benzofuran-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-10)

45 Una mezcla del compuesto 0205-10 (430 mg, 1,07 mmol) y ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en solución acuosa saturada de NaHCO₃. El sólido resultante se recogió y se secó para obtener el compuesto 0206-10 del título en forma de un sólido de color amarillo (270 mg, 89 %): LCMS: 283 [M+1]⁺.

Etapa 7c. 2-(Benzofuran-5-iltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 10)

50 Una mezcla del compuesto 0206-10 (270 mg, 0,96 mmol), Cs₂CO₃ (623 mg, 1,91 mmol), 5-cloropent-1-ino (147 mg, 1,44 mol) y DMF anhidra (10 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para obtener el compuesto 10 del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (21 mg, 6 %). LCMS: 349 [M+1]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ

1,73 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,87 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,32 (s, 2H), 6,78 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

EJEMPLO 8: Preparación de 2-(3-metoxifeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 11)

Una mezcla del compuesto 0113 (300 mg, 1,29 mmol), 1-yodo-3-metoxibenceno (0103) (907 mg, 3,87 mmol), hidrato de neocuproína (27 mg, 0,129 mmol), CuI (25 mg, 0,129 mmol) y NaOt-Bu (248 mg, 2,58 mmol) en DMF anhidra (12 ml) se agitó durante 24 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para obtener un compuesto en bruto que se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto 11 del título en forma de un sólido de color blanco (190 mg, 43,5 %): p.f. 139,2 ~ 140,6 °C, LCMS: 339 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,74 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,85 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,85 (m, 4H), 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 9: Preparación de 2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 12)

Etapa 9a. 1,2-Diyodo-4-metoxibenceno (Compuesto 0104-12)

Una mezcla del compuesto 103 (2,0 g, 8,5 mmol), TFA (1,94 g) y NIS (5,74 g, 25,5 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar el compuesto 104-12 del título en forma de un líquido incoloro (1,2 g, 38 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,75 (s, 3H), 6,77 (m, 1H), 7,49 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,760 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Etapa 9b. 2-(2-Yodo-5-metoxifeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 12)

Una mezcla del compuesto 0113 (230,0 mg, 0,99 mmol), el compuesto 104-12 (535,0 mg, 1,49 mmol), hidrato de neocuproína (21,0 mg, 0,10 mmol), CuI (19,0 mg, 0,10 mmol) y NaOt-Bu (95,0 mg, 1,0 mmol) en DMF anhidra (9,2 ml) se agitó durante 24 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para obtener el compuesto 12 del título en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 16,3 %): p.f. 114,5 ~ 115,2 °C, LCMS: 465 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,80 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,81 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,68 (m 1H), 6,84 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

EJEMPLO 10: Preparación de 2-(2-bromo-5-metoxifeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 13)

Etapa 10a. 1-Bromo-2-yodo-4-metoxibenceno (Compuesto 0104-13)

Se añadió gota a gota bromo (0,206 ml, 4,0 mmol) a una solución del compuesto 0103 (1,0 g, 3,20 mmol) en ácido acético (4,5 ml) con agitación constante durante una noche. A continuación se añadió agua (15 ml) a la mezcla de reacción, y el producto se extrajo en hexano (3 x 7,5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sulfito sódico al 5 % (7,5 ml) y salmuera (7,5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dejar un sólido aceitoso que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (petróleo) para proporcionar el producto 0104-13 del título en forma de un aceite incoloro (0,5 g, 37 %): RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,769 (s, 3H), 6,77 (dd, 1H, J₁ = 3,0 Hz, J₂ = 8,7 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 9,0 Hz).

Etapa 10b. 2-(2-Bromo-5-metoxifeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 13)

Una mezcla del compuesto 0113 (174 mg, 0,75 mmol), el compuesto 0104-13 (469 mg, 1,5 mmol), hidrato de neocuproína (16 mg, 0,075 mmol), CuI (14 mg, 0,075 mmol) y NaOt-Bu (96 mg, 1,0 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se agitó durante 24 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH de 100/1) para obtener el compuesto 13 del título en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 19 %): LCMS: 417 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,88 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,81 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 3,68 (s, 3H), 4,39 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,91 (dd, 1H, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 9,3 Hz), 7,31 (d 1H, J = 6,9 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,63 (s, 2H), 13,248 (s, 1H).

EJEMPLO 11: Preparación de 2-(2-cloro-5-metoxifeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 14)

Etapa 11a. 1-Cloro-2-yodo-4-metoxibenceno (Compuesto 0104-14)

Una solución de 0103 (1 g, 4,27 mmol) y NCS (2,25 g, 17,09 mmol) en DMF anhidra (24 ml) se agitó a temperatura

ambiente durante 2,5 h. Después de la reacción, se retiró el disolvente y el producto en bruto se purificó por purificación en columna de gel de sílice (petróleo) para obtener el producto 0104-14 del título en forma de un aceite incoloro (440 mg, 38 %): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,76 (s, 3H), 7,00 (dd, 1H, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 8,4 Hz), 7,47 (m, 2H).

Etapa 11b. 2-(2-Cloro-5-metoxifeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 14)

- 5 Una mezcla del compuesto 0113 (150 mg, 0,646 mmol), el compuesto 0104-14 (260 mg, 0,969 mmol), hidrato de neocuproína (13 mg, 0,065 mmol), CuI (12 mg, 0,065 mmol) y NaOt-Bu (62 mg, 0,646 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se agitó durante 24 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH de 100/1) para obtener el compuesto 14 del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 10 %). LCMS: 373 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,80 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,83 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,26 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,48 (s, 2H), 6,85 (d 1H, J = 6,6 Hz), 6,91 (dd, 1H, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 7,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

EJEMPLO 12: Preparación de 2-(2-yodo-4,5-dimetoxifeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 15)

- 15 **Etapa 12a.** 1,2-Diyodo-4,5-dimetoxibenceno (Compuesto 0104-15)

A una solución de 1,2-dimetoxibenceno (2 g, 14,5 mmol) en DMF anhidra (60 ml) se añadió NCS (9,67 g, 43,4 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (3,3 g, 28,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar el compuesto 0104-15 del título en forma de un sólido de color blanco (1,9 g, 34 %): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,71 (s, 6H), 7,31 (s, 2H).

Etapa 12b. 2-(2-Yodo-4,5-dimetoxifeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 15)

- 25 Una mezcla de 0113 (150 mg, 0,65 mmol), compuesto 0104-15 (503 mg, 1,29 mmol), NaOt-Bu (93 mg, 0,97 mmol), hidrato de neocuproína (13 mg, 0,065 mmol), y CuI (12 mg, 0,065 mmol) en DMF seca (6 ml) se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó en primer lugar por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) y a continuación por HPLC prep para obtener el producto 15 del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 13 %): p.f. 134-140 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,88 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,86 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,29 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 2H), 13,13 (s, 1H).

- 30 **EJEMPLO 13: Preparación de 4-(4-amino-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-iltio)-5-yodobenceno-1,2-diol (Compuesto 16)**

A una solución del compuesto 3 (120 mg, 0,251 mmol) en diclorometano (24 ml) se añadió gota a gota una solución de BCl₃ en diclorometano (0,755 ml, 1 M) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió metanol (50 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. La reacción se evaporó y el residuo resultante se purificó por HPLC prep para obtener el compuesto 16 del título en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 30 %): p.f. 107 ~ 115 °C. LCMS: 467 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,88 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,84 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 4,33 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,48 (s, 2H), 9,56 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).

EJEMPLO 14: Preparación de 2-(5-metoxi-2-nitrofeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 17)

- 40 Una mezcla del compuesto 0113 (150 mg, 0,646 mmol), 1-yodo-5-metoxi-2-nitrobenzoceno (199 mg, 0,713 mmol), hidrato de neocuproína (13 mg, 0,065 mmol), CuI (12 mg, 0,065 mmol) y NaOt-Bu (62 mg, 0,646 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se agitó durante 24 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH de 100/1) para obtener el compuesto objetivo 17 en forma de un sólido de color amarillo claro (60 mg, 24 %): LCMS: 384 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,77 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,73 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 3,69 (s, 3H), 4,24 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,04 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,63 (s, 2H), 6,88 (d 1H, J = 6,0 Hz), 7,07 (dd, 1H, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 9,3 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 9,3 Hz).

EJEMPLO 15: Preparación de 2-(4-amino-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-iltio)-4-metoxibenzonitrilo (Compuesto 18)

- 50 El compuesto 18 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 11 %) a partir del compuesto 0113 (150 mg, 0,646 mmol), 2-yodo-4-metoxibenzonitrilo (251 mg, 0,969 mmol), hidrato de neocuproína (13 mg, 0,0646 mmol), CuI (12 mg, 0,0646 mmol) y NaOt-Bu (62 mg, 0,646 mmol) en DMF anhidra (6 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 17 (Ejemplo 14): LCMS: 364 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,84 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,83 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 3,76 (s 3H), 4,29 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 6,41 (s, 2H), 6,77 (s, 2H J = 2,4 Hz), 6,86 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 9,0 Hz), 7,75 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

EJEMPLO 16: Preparación de 1-(2-(4-amino-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-iltio)-4-metoxifenil)etanona (Compuesto 19)**Etapa 16a.** 1-(2-Yodo-4-metoxifenil)etanona (Compuesto 0104-19)

5 Se añadió AlCl_3 anhidro (1,284 g, 9,6 mmol) a una mezcla de 0103 (1,0 g, 4,28 mmol) y CS_2 (4 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo (56 °C) y a continuación se añadió lentamente Ac_2O (0,35 g, 3,42 mmol) a la mezcla. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 1,5 h y a continuación se retiró el CS_2 a presión reducida. El residuo de color negro se vertió en hielo-HCl concentrado, y se extrajo con éter tres veces. El extracto se lavó con H_2O (100 ml x 2), NaOH al 10 % (100 ml x 2), y se lavó de nuevo con agua hasta que la fase acuosa fue incolora. La fase orgánica se lavó a continuación con salmuera, se secó sobre NaSO_4 anhidro y se evaporó. El producto en bruto se purificó por

10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt /petróleo = 1:5) para obtener el compuesto 0104-19 del título en forma de un aceite de color rojo pálido (160 mg, 14 %): RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,60 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,92 (dd, 1H, J_1 = 2,4 Hz, J_2 = 8,7 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,7 Hz).

Etapa 16b. 1-(2-(4-Amino-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-iltio)-4-metoxifenil)etanona (Compuesto 19)

15 El compuesto 19 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo (78 mg, 31,7 %) a partir del compuesto 0113 (150 mg, 0,646 mmol), el compuesto 0104-19 (160 mg, 0,579 mmol), hidrato de neocuproína (15 mg, 0,0715 mmol), CuI (14 mg, 0,0715 mmol) y NaOt-Bu (69 mg, 0,715 mmol) en DMF anhidra (6 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 17 (Ejemplo 14): LCMS: 381 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 1,75 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,619 (s 3H), 2,77 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 3,63 (s, 3H), 4,18 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 5,92 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,49 (s, 2H), 6,85 (d 1H, J = 6,0 Hz), 6,93 (dd, 1H, J_1 = 2,4 Hz, J_2 = 8,4 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

20

EJEMPLO 17: Preparación de 2-(5-fluoro-2-yodofeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 20)**Etapa 17a.** 2-(5-Fluoro-2-yodofeniltio)-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0205-20)

25 Una mezcla del compuesto 0204 (286 mg, 1,01 mmol), 4-fluoro-1,2-diyodobenceno (447 mg, 1,2 mmol), NaOt-Bu (96 mg, 1 mmol), hidrato de neocuproína (21 mg, 0,1 mmol), y CuI (19 mg, 0,1 mmol) en DMF seca (9 ml) se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 100/1) para obtener el compuesto 0205-20 del título en forma de un sólido de color blanco (260 mg, 51 %): LCMS: 507 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 3,68 (s, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 6,32 (dd, 1 H, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 9,9 Hz), 6,56 (s, 2 H), 6,75 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 6,85 (m, 1 H), 6,90 (d, 1 H, J = 5,7 Hz), 7,07 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,76 (d, 1 H, J = 5,7 Hz), 7,85 (m, 2 H).

30

Etapa 17b. 2-(5-Fluoro-2-yodofeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (compuesto 0206-20)

Una mezcla del compuesto 0205-20 (330 mg, 0,65 mmol), y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en solución acuosa saturada de NaHCO_3 . El sólido resultante se recogió y se secó para obtener el compuesto 0206-20 del título en forma de un sólido de color

35 blanco (250 mg, 98 %): LCMS: 387 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 6,91 (d, 2 H, J = 6,3 Hz), 6,96 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H, J_1 = 3 Hz, J_2 = 8,4 Hz), 7,56 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 7,85 (s, 2 H), 7,92 (m, 1 H).

Etapa 17c. 2-(5-Fluoro-2-yodofeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 20)

Una mezcla del compuesto 0206-20 (100 mg, 0,26 mmol), Cs_2CO_3 (169 mg, 0,52 mmol), 5-cloropent-1-ino (40 mg, 0,39 mmol) y DMF anhidra (5 ml) se agitó durante 24 h a 80 °C. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20/1) para obtener el producto en

40 bruto en forma de un sólido de color blanco pálido que se purificó adicionalmente por HPLC prep para obtener el compuesto 20 del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 13 %): LCMS: 453 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 2,04 (m, 2 H), 2,18 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,80 (s, 1 H), 4,26 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 6,48 (s, 2 H), 6,61 (dd, 1 H, J_1 = 3 Hz, J_2 = 9,6 Hz), 6,86 (d, 1 H, J = 6 Hz), 6,94 (m, 1 H), 7,76 (d, 1 H, J = 6 Hz), 7,93 (s, 2 H).

EJEMPLO 18: Preparación de 2-(4,5-difluoro-2-yodofeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 21)**Etapa 18a.** 2-(4,5-Difluoro-2-yodofeniltio)-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0205-21)

El compuesto 0205-21 del título (130 mg 14 %) se preparó a partir del compuesto 0204 (500 mg, 1,75 mmol), 1,2-difluoro-4,5-diyodobenceno (1277 mg, 3,49 mmol), NaOt-Bu (251 mg, 2,62 mmol), hidrato de neocuproína (36 mg, 0,175 mmol), y CuI (33 mg, 0,175 mmol) en DMF seca (12 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0205-20 (Ejemplo 17): LCMS: 525 $[\text{M}+1]^+$.

50

Etapa 18b. 2-(4,5-Difluoro-2-yodofeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-21)

El compuesto 0206-21 del título (140 mg, 76 %) se preparó a partir del compuesto 0205-21 (240 mg, 0,46 mmol) y CF_3COOH (4 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0206-20 (Ejemplo 17): LCMS: 405 $[\text{M}+1]^+$.

5 **Etapa 18c.** 2-(4,5-Difluoro-2-yodofeniltio)-1-(pent-4-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 21)

El compuesto 21 del título (25 mg, 18 %) se preparó a partir del compuesto 0206-21 (120 mg, 0,30 mmol), 5-cloropent-1-ino (46 mg, 0,45 mmol), Cs_2CO_3 (164 mg, 0,50 mmol) y KI (5 mg) en DMF (5 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 20 (Ejemplo 17): p.f.: 105-110 °C. LCMS: 471 $[\text{M}+1]^+$. RMN ^1H : (DMSO- d_6) δ 1,83 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,83 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,43 (s, 2H), 6,84 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,73 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H).

EJEMPLO 19: Preparación de 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(but-3-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 22)**Etapa 19a.** 2-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0205-22)

15 El compuesto 0205-22 del título se preparó en forma de un sólido de color pardo (584 mg, 49 %) a partir del compuesto 0204 (700 mg, 2,44 mmol), 5-bromo-6-yodobenzo[d][1,3]dioxol (1,20 g, 3,66 mmol), hidrato de neocuproína (51 mg, 0,244 mmol), CuI (46 mg, 0,244 mmol) y NaOt-Bu (234 mg, 2,44 mmol) en DMF anhidra (31 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0205-20 (Ejemplo 17): LCMS: 485 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,69 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,81 (m, 4H), 7,06 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,29 (s, 1H).

Etapa 19b. 2-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-22)

25 El compuesto del título 0206-22 se preparó en forma de un sólido de color amarillo (308 mg, 74 %) a partir del compuesto 0205-22 (557 mg, 1,15 mmol) y TFA (4 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0206-20 (Ejemplo 17): LCMS: 365 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 6,07 (s, 2H), 6,58 (s, 2H), 6,69 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,98 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

Etapa 19c. 2-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(but-3-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 22)

30 Una solución de 0206-22 (200 mg, 0,548 mmol), PPh_3 (287 mg, 1,10 mmol), but-3-in-1-ol (50 mg, 0,712 mmol), y DIAD (332 mg, 1,644 mmol) en tolueno (4 ml) y CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de 30/1) y a continuación por HPLC prep para obtener el producto 22 del título en forma de un sólido de color blanco (82 mg, 36 %): p.f. 154 ~ 158 °C. LCMS: 417 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,64 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 4,38 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 6,07 (s, 2H), 6,40 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 5,4 Hz).

EJEMPLO 20: Preparación de 1-(but-3-inil)-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 23)

35 El compuesto 23 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (134 mg, 39,6 %) a partir del compuesto 0206-3 (300 mg, 0,727 mmol), PPh_3 (381 mg, 1,46 mmol), but-3-in-1-ol (66 mg, 0,946 mmol), y DIAD (441 mg, 2,18 mmol) en tolueno (6 ml) y CH_2Cl_2 (1,5 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 22 (Ejemplo 19): p.f. 201 ~ 204 °C. LCMS: 465 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,73 (m, 2H), 2,92 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 4,50 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,10 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,58 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 13,29 (s, 1H).

EJEMPLO 21: Preparación de 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(hex-5-inil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 24)

45 El compuesto 24 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (67 mg, 27 %) a partir del compuesto 0206-22 (200 mg, 0,548 mmol), PPh_3 (287 mg, 1,10 mmol), hex-5-in-1-ol (70 mg, 0,712 mmol), y DIAD (332 mg, 1,643 mmol) en tolueno (5 ml) y CH_2Cl_2 (1,5 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 22 (Ejemplo 19): LCMS: 445 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,44 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,77 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 4,32 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,13 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,54 (s, 2H), 13,26 (s, 1H).

50 **EJEMPLO 22: Preparación de 1-(hex-5-inil)-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 25)**

El compuesto 25 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 25 %) a partir del compuesto

0206-3 (300 mg, 0,727 mmol), PPh₃ (381 mg, 1,46 mmol), hex-5-in-1-ol (93 mg, 0,946 mmol), y DIAD (441 mg, 2,18 mmol) en tolueno (6 ml) y CH₂Cl₂ (1,5 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 22 (Ejemplo 19): p.f. 158 ~ 162 °C. LCMS: 493 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,45 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,77 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 4,31 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,10 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,56 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 13,25 (s, 1H).

EJEMPLO 23: Preparación de 4-(4-amino-2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butanonitrilo (Compuesto 26)

Etapa 23a. 2-(2-Yodo-5-metoxifeniltio)-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0205-26)

El compuesto 0205-26 del título se preparó en forma de un sólido de color pardo (734 mg, 55 %) a partir del compuesto 0204 (1 g, 3,5 mmol), 1,2-diyodo-3-metoxibenceno (1,5 g, 4,2 mmol), hidrato de neocuproína (73 mg, 0,35 mmol), CuI (66 mg, 0,35 mmol) y NaOt-Bu (335 mg, 3,5 mmol) en DMF anhidra (33 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0205-20 (Ejemplo 17): LCMS: 519[M+1]⁺.

Etapa 23b. 2-(2-Yodo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-26)

El compuesto 0206-26 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo (181 mg, 53 %) a partir del compuesto 0205-26 (443 mg, 0,85 mmol) y TFA (4 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0206-20 (Ejemplo 17): LCMS: 399 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,61 (s, 3H), 6,72 (m, 5H), 7,51 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 8,7 Hz).

Etapa 23c. 4-(4-Amino-2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butanonitrilo (Compuesto 26)

Una mezcla del compuesto 0206-26 (150 mg, 0,38 mmol), 4-bromobutanonitrilo (83,6 mg, 0,565 mmol), y Cs₂CO₃ (208 mg, 0,64 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó para retirar la DMF y se purificó en primer lugar por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH de 100/1) y a continuación por HPLC prep para proporcionar el compuesto 26 del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 11,3 %): p.f. 146 ~ 150 °C. LCMS: 466 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,95 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 4,24 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,48 (s, 2H), 6,69 (dd, 1H, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 8,7 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,77 (m, 2H).

EJEMPLO 24: Preparación de 4-(4-amino-2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butanonitrilo (Compuesto 27)

El compuesto 27 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo claro (43 mg, 24 %) a partir del compuesto 0206-22 (150 mg, 0,411 mmol), 4-bromobutanonitrilo (91 mg, 0,616 mmol), y Cs₂CO₃ (227 mg, 0,699 mmol) en DMF (6 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 26 (Ejemplo 23): p.f. 140 ~ 149 °C. LCMS: 432 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,96 (m, 2H), 2,56 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 6,08 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

EJEMPLO 25: Preparación de 4-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butanonitrilo (Compuesto 28)

El compuesto 28 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (82 mg, 39 %) a partir del compuesto 0206-3 (180 mg, 0,437 mmol), 4-bromobutanonitrilo (97 mg, 0,655 mmol), y Cs₂CO₃ (241 mg, 0,743 mmol) en DMF (6,3 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 26 (Ejemplo 23): p.f. 210 ~ 222 °C. LCMS: 480 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,05 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,36 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,10 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,52 (s, 2H), 13,07 (s, 1H).

EJEMPLO 26: Preparación de 5-(4-amino-2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)pentanonitrilo (Compuesto 29)

El compuesto 29 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo claro (68 mg, 37 %) a partir del compuesto 0206-22 (150 mg, 0,411 mmol), 5-bromopentanonitrilo (100 mg, 0,616 mmol), y Cs₂CO₃ (227 mg, 0,699 mmol) en DMF (6 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 26 (Ejemplo 23): p.f. 133 ~ 135 °C. LCMS: 446 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,51 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 4,21 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,07 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

EJEMPLO 27: Preparación de 5-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)pentanonitrilo (Compuesto 30)

El compuesto del título 30 se preparó en forma de un sólido de color blanco (92 mg, 48 %) a partir del compuesto 0206-3 (162 mg, 0,393 mmol), 5-bromopentanonitrilo (96 mg, 0,590 mmol), y Cs₂CO₃ (217 mg, 0,668 mmol) en DMF (5,7 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 26 (Ejemplo 23): p.f. 179 ~ 191 °C. LCMS: 494 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 4,33 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,10 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,55 (s, 2H), 13,21 (s, 1H).

EJEMPLO 28: Preparación de 1-(2-aminoetil)-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 32)

Etapas 28a. 2-(2-(4-Amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)etil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto 0302-32)

5 Una mezcla del compuesto 0206-3 (500 mg, 1,2 mmol), 2-(2-bromoetil)isoindolina-1,3-diona (457 mg, 1,8 mmol) y Cs₂CO₃ (672 mg, 2,1 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a alto vacío para obtener un producto en bruto en forma de un sólido de color naranja que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para proporcionar el compuesto del título 0302-32 en forma de un sólido de color amarillo pálido (390 mg, 56 %): LC-MS: 586 [M+1]⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,92 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 4,50 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 6,00 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,73 (m, 4H).

Etapas 28b. 1-(2-Aminoetil)-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 32)

15 Una mezcla del compuesto 0302-32 (5 g, 8,55 mmol) y N₂H₄-H₂O (4,28 g, 85,5 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) y EtOH (15 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto 32 del título en forma de un sólido de color blanco (3 g, 77 %): p.f. 111 ~ 121 °C. LC-MS: 456 [M+1]⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,46 (s, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,29 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

EJEMPLO 29: Preparación de 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 33)

Etapas 29a. 2-(2-(4-Amino-2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)etil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto 0302-33)

25 El compuesto 0302-33 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo pálido (720 mg, 50 %) a partir del compuesto 0206-22 (975 mg, 2,67 mmol), 2-(2-bromoetil)isoindolina-1,3-diona (1,017 g, 4,00 mmol), y Cs₂CO₃ (1,475 g, 4,54 mmol) en DMF anhidra (38 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0302-32 (Ejemplo 28): LCMS: 538 [M+1]⁺.

Etapas 29b. 1-(2-Aminoetil)-2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0303-33)

30 El compuesto 0303-33 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo pálido (495 mg, 91 %) a partir del compuesto 0302-33 (720 mg, 1,337 mmol) y N₂H₄-H₂O (886 mg, 14,71 mmol) en CH₂Cl₂ (27 ml) y EtOH (3 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0303-32 (Ejemplo 28): LCMS: 408 [M+1]⁺.

Etapas 29c. 2-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 33)

35 A una solución del compuesto 0303-33 (150 mg, 0,613 mmol) en metanol (10 ml) se añadió pivalaldehído (63 mg, 0,736 mmol). Después de que la mezcla se agitará durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió lentamente NaBH₃CN (154 mg, 2,452 mmol), y la mezcla se agitó durante un periodo adicional de 30 min. La reacción se terminó por adición de NaHCO₃ saturado (10 ml) y la mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 x 2). La fase orgánica combinada se concentró para dejar un residuo que se purificó por HPLC prep para obtener el compuesto 33 del título en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 20 %): p.f. 181 ~ 187 °C. LCMS: 478 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,76 (s, 9H), 1,61 (s, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,76 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,24 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 6,06 (s, 2H), 6,31 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

EJEMPLO 30: Preparación de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 34)

45 El compuesto 34 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (2,718 g, 26 %) a partir del compuesto 32 (9,1 g, 19,9 mmol), pivalaldehído (2,06 g, 24 mmol) y NaBH₃CN (5,027 g, 80 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 33 (Ejemplo 29): p.f. 203 - 207 °C. LCMS: 526 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,77 (s, 9H), 1,60 (s, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,75 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 6,04 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

EJEMPLO 30 (Procedimiento 2): Preparación de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 34)

50 **Etapas 30a'.** Acetato de 2-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)etilo (Compuesto 0402-34)

Una mezcla del compuesto 0206-3 (300 mg, 0,728 mmol), acetato de 2-bromoetil (182 mg, 1,092 mmol) y Cs_2CO_3 (402 mg, 1,24 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 85 °C durante 2 h. Se evaporó la DMF al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol de 100:1) para proporcionar el compuesto 0402-34 del título en forma de un sólido de color blanco (188 mg, 50,4 %): LCMS: 499 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,86 (s, 3H), 4,26 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 4,45 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 6,03 (s, 2H), 6,35 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

Etapa 30b'. 2-(4-Amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)etanol (Compuesto 0403-34)

Una suspensión del compuesto 0402-34 (180 mg, 0,36 mmol) en MeOH (3 ml) se trató con K_2CO_3 (60 mg, 0,43 mmol) a 50 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto 0403-34 del título en forma de un sólido de color blanco (150 mg, 91 %): LCMS: 457 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,63 (m, 2H), 4,27 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 4,98 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,31 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

Etapa 30c' Metanosulfonato de 2-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)etilo (Compuesto 0404-34)

Se disolvió el compuesto 0403-34 (133 mg, 0,292 mmol) en dioxano anhidro caliente (4 ml). La solución se enfrió a 40 °C y a continuación se trató con NEt_3 (89 mg, 0,876 mmol) y MsCl (50 mg, 0,438 mmol) durante 20 min. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$) para proporcionar el compuesto 0404-34 del título en forma de un sólido de color blanco (122 g, 78,3 %): LCMS: 535 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,07 (s, 3H), 4,46 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 4,59 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,59 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 6,6 Hz).

Etapa 30d'. 2-(6-Yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 34)

Una mezcla del compuesto 0404-34 (170 mg, 0,318 mmol), clorhidrato de 2,2-dimetilpropan-1-amina (786 mg, 6,36 mmol) y K_2CO_3 (1,318 g, 9,54 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 60 °C durante 1 h. Se retiró el disolvente y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 40/1$) y a continuación por HPLC prep para proporcionar el compuesto 34 del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (25 mg, 15 %): p.f. 193 ~ 201 °C. LCMS: 526 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,77 (s, 9 H), 1,60 (s, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,75 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 6,04 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

EJEMPLO 31: Preparación de 2-(7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 37)

Etapa 31a. 2-(7-Yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0205-37)

El compuesto 0205-37 del título se preparó en forma de un sólido de color pardo (2,2 g, 38 %) a partir del compuesto 0204 (3 g, 10,5 mmol), 6,7-diiodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0107-7) (8,1 g, 21 mmol), hidrato de neocuproína (0,2 g, 1,05 mmol), CuI (0,2 g, 1,05 mmol) y NaOt-Bu (1,5 g, 15,7 mmol) en DMF anhidra (100 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0205-20 (Ejemplo 17): LCMS: 547 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,69 (s, 3H), 4,19 (m, 4H), 5,49 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,83 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,42 (s, 2H), 13,36 (s, 1H).

Etapa 31b. 2-(7-Yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-37)

El compuesto 0206-37 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, 88 %) a partir del compuesto 0205-37 (2,2 g, 4 mmol) disuelto en TFA (20 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0206-20 (Ejemplo 17): LCMS: 427 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 4,29 (m, 4H), 6,96 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,42 (s, 2H), 13,36 (s, 1 H).

Etapa 31c. 2-(2-(4-Amino-2-(7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)etil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto 0302-37)

El compuesto 0302-37 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, 57 %) a partir del compuesto 0206-37 (1,5 g, 3,5 mmol), 2-(2-bromoetil)isoindolina-1,3-diona (1,34 g, 5,3 mmol), Cs_2CO_3 (1,94 g, 6,0 mmol) y DMF (50 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0302-32 (Ejemplo 28): LCMS: 600 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,92 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,16 (m, 4H), 4,48 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 6,38 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,15 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,77 (m, 4H).

Etapa 31d. 1-(2-Aminoetil)-2-(7-yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0303-37)

El compuesto 0303-37 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo pálido (790 mg, 84 %) a partir del compuesto 0302-37 (1,2 g, 2 mmol) y $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 g, 20 mmol) en CH_2Cl_2 (28 ml) y EtOH (3 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0303-32 (Ejemplo 28): LC-MS: 470 $[\text{M}+1]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,51 (m, 2H), 2,77 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 4,16 (m, 6H), 6,27 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,35 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz).

Etapa 31e. 2-(7-Yodo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 37)

El compuesto del título 37 se preparó en forma de un sólido de color blanco (128 mg, 14 %) a partir del compuesto 0303-37 (790 mg, 1,7 mmol), pivalaldehído (217 mg, 2,5 mmol) y NaBH_3CN (423 mg, 6,7 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 33 (Ejemplo 29): p.f. 193 ~ 200 °C. LCMS: 540 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,793 (s, 9 H), 2,32 (s, 2H), 2,88 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 4,18 (m, 4H), 4,32 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 6,50 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,94 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,37 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz).

EJEMPLO 32: Preparación de 1-(2-(terc-butilamino)etil)-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 40)

Una solución del compuesto 0404-34 (250 mg, 0,47 mmol) en terc-butilamina (30 ml) se agitó a 60 °C durante 24 h en un recipiente de presión. Se retiró el disolvente y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$) y a continuación por HPLC prep para proporcionar el compuesto 40 del título en forma de un sólido de color blanco (34 mg, 15 %): p.f. 194 ~ 197 °C. LCMS: 512 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,88 (s, 9 H), 1,60 (s, 1H), 2,70 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,20 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,35 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 33: Preparación de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(isopropilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 42)

El compuesto 42 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 17 %) a partir del compuesto 0404-34 (252 mg, 0,47 mmol) en isopropilamina (30 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 40 (Ejemplo 32): p.f. 170 ~ 172 °C. LCMS: 498 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,86 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,68 (s, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,74 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,36 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 34: Preparación de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(pentan-3-ilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 44)

A una solución del compuesto 32 (228 mg, 0,5 mmol) en metanol (9 ml) se añadió 3-pentanona (65 mg, 0,75 mmol). Después de la reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y se añadió lentamente NaBH_3CN (125 mg, 2 mmol). Se añadieron trazas de CH_3COOH y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se terminó por adición de NaHCO_3 saturado (20 ml). La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). El extracto se concentró y se purificó por HPLC prep para obtener el compuesto 44 del título en forma de un sólido de color blanco (139 mg, 53 %): p.f. 142 ~ 147 °C. LCMS: 526 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 0,75 (t, $J = 6,6$ Hz, 6 H), 1,31 (m, 4 H), 2,42 (m, 1 H), 2,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 4,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 6,06 (s, 2 H), 6,52 (s, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 6,92 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H).

EJEMPLO 35: Preparación de 1-(2-(dimetilamino)etil)-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 46)

A una solución del compuesto 32 (150 mg, 0,32 mmol) en metanol (6 ml) se añadió solución acuosa de HCHO (52 mg, 0,64 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió lentamente NaBH_3CN (81 mg, 1,28 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se terminó por adición de NaHCO_3 saturado (10 ml). La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó por HPLC prep para obtener el compuesto 46 del título (30 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. p.f. 170 ~ 172 °C; LCMS: 484 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 2,14 (s, 6 H), 2,48 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 4,27 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 6,05 (s, 2 H), 6,38 (s, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 6,81 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H).

EJEMPLO 36: Preparación de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(metilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 48)

El compuesto 48 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 18 %) a partir del compuesto 0404-34 (250 mg, 0,47 mmol) en solución alcohólica de metilamina (30 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 40 (Ejemplo 32): p.f. 145 ~ 155 °C. LCMS: 470 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,85 (s, 1 H), 2,23 (s, 6H), 2,73 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,24 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 37: Preparación de 2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 50)

Etapa 37a. 2-(2-(4-Amino-2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)etil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto 0302-50)

- 5 El compuesto 0302-50 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (315 mg, 44 %) a partir del compuesto 2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-26) (500 mg, 1,256 mmol), 2-(2-bromoetil)isoindolin-1,3-diona (478 mg, 1,884 mmol) y Cs_2CO_3 (694 mg, 2,135 mmol) en DMF anhidra (18 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0302-32 (Ejemplo 28): LCMS: 572 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 37b. 1-(2-Aminoetil)-2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0303-50)

- 10 El compuesto 0303-50 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (206 mg, 86 %) a partir del compuesto 0302-50 (310 mg, 0,543 mmol) y $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (320 mg, 5,43 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y EtOH (2 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0303-32 (Ejemplo 28): LCMS: 442 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 37c. 2-(2-Yodo-5-metoxifeniltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 50)

- 15 El compuesto 50 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 28 %) a partir del compuesto 0303-50 (140 mg, 0,317 mmol), pivalaldehído (33 mg, 0,381 mmol) y NaBH_3CN (80 mg, 1,268 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 33 (Ejemplo 29): p.f. 155 ~ 167 °C. LCMS: 512 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,76 (s, 9 H), 2,15 (s, 2H), 2,74 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,58 (s, 3H), 4,22 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,43 (s, 2H), 6,67 (dd, 1H, J_1 = 3,0 Hz, J_2 = 9,0 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 6,07 Hz), 7,74 (m, 2H).

EJEMPLO 38: Preparación de 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(3-(isopropilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 51)

Etapa 38a. Acetato de 3-(4-amino-2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propilo (Compuesto 0402-51)

- 25 Una mezcla del compuesto 0206-22 (500 mg, 1,37 mmol), acetato de 3-bromopropilo (372 mg, 2,05 mmol) y Cs_2CO_3 (757 mg, 2,33 mmol) en DMF (17 ml) se agitó a 85 °C durante 2 h. Se evaporó la DMF al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol de 100:1) para proporcionar el compuesto 0402-51 del título en forma de un sólido de color blanco (340 mg, 53 %): LCMS: 465 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,92 (m, 5H), 3,94 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,27 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,07 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

Etapa 38b. 3-(4-Amino-2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propan-1-ol (Compuesto 0403-51)

- 30 Una suspensión del compuesto 0402-51 (340 mg, 0,73 mmol) en MeOH (7 ml) se trató con K_2CO_3 (122 mg, 0,88 mmol) a 50 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto 0403-51 del título en forma de un sólido de color blanco (264 mg, 85 %): LCMS: 423 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,78 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,24 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,65 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 6,08 (s, 2H), 6,35 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

Etapa 38c. Metanosulfonato de 3-(4-amino-2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propilo (0404-51)

- 40 Se disolvió el compuesto 0403-51 (264 mg, 0,624 mmol) en dioxano anhidro caliente (8,6 ml). La solución se enfrió a 40 °C y se trató con NEt_3 (189 mg, 1,87 mmol) y MsCl (107 mg, 0,935 mmol) durante 20 min. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 50/1) para obtener el compuesto 0404-51 del título en forma de un sólido de color blanco (143 g, 50 %): LCMS: 501 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 38d. 2-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(3-(isopropilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 51)

- 45 Una solución del compuesto 0404-51 (113 mg, 0,225 mmol) en isopropilamina (5 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h en un recipiente de presión. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 40/1) para proporcionar el compuesto 51 del título en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 30 %): p.f. 140 ~ 149 °C. LCMS: 464 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,05 (m, 6 H), 1,91 (m, 2H), 2,67 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,89 (m, 1H), 4,27 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 6,08 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

EJEMPLO 39: Preparación de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(3-(isopropilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 52)

Etapa 39a. Acetato de 3-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propilo

(Compuesto 0402-52)

5 El compuesto 0402-52 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (310 mg, 50 %) a partir del compuesto 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-3) (500 mg, 1,213 mmol), acetato de 3-bromopropilo (329 mg, 1,819 mmol) y Cs_2CO_3 (670 mg, 2,062 mmol) en DMF (17 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0402-51 (Ejemplo 38).

Etapa 39b. 3-(4-Amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propan-1-ol (Compuesto 0403-52)

10 El compuesto 0403-52 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 88 %) a partir del compuesto 0402-52 (310 mg, 0,605 mmol) y K_2CO_3 (100 mg, 0,727 mmol) en MeOH (5 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0403-51 (Ejemplo 38): LCMS: 471 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,78 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,22 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,64 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

Etapa 39c. Metanosulfonato de 3-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propilo (Compuesto 0404-52)

15 El compuesto 0404-52 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (181 g, 62 %) a partir del compuesto 0403-52 (250 mg, 0,532 mmol), NEt_3 (161 mg, 1,596 mmol) y MsCl (91 mg, 0,798 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0404-51 (Ejemplo 38): LCMS: 549 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,08 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 4,25 (m, 4H), 6,05 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

20 **Etapa 39d.** 2-(6-Yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(3-(isopropilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 52)

25 El compuesto 52 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 32 %) a partir del compuesto 0404-52 (180 mg, 0,328 mmol) en isopropilamina (5 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 51 (Ejemplo 38): p.f. 185 ~ 193 °C. LCMS: 512 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,97 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 4,24 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,72(d, 1H, J = 5,7 Hz).

EJEMPLO 40: Preparación de 2-(2-bromo-5-metoxifeniltio)-1-(3-(isopropilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 53)

Etapa 40a. 2-(2-Bromo-5-metoxifeniltio)-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0205-53)

30 Una mezcla del compuesto 0204 (1,549 g, 5,41 mol), 1-bromo-2-yodo-4-metoxibenceno (Compuesto 0104-13) (2,54 g, 8,115 mol), hidrato de neocuproína (113 mg, 0,541 mmol), CuI (103 mg, 0,541 mmol) y NaOt-Bu (519 mg, 5,41 mmol) en DMF anhidra (50 ml) se agitó durante 24 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a alto vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de 100/1) para obtener el compuesto 0205-53 del título en forma de un sólido de color pardo (1,67 g, 65 %): LCMS: 471 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 40b. 2-(2-Bromo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-53)

40 Se disolvió el compuesto 0205-53 (1,67 g, 3,55 mmol) en TFA (12 ml) y se agitó durante 2 h a 80 °C. El disolvente se evaporó y el residuo se ajustó a pH 7 con NaHCO_3 saturado. El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de 30/1) para obtener el compuesto 0206-53 del título en forma de un sólido de color amarillo (1,105 g, 88 %): LCMS: 351 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,65 (s, 3H), 6,78 (m, 3H), 7,08 (s, 2H), 7,55 (m, 2H).

Etapa 40c. Acetato de 3-(4-Amino-2-(2-bromo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propilo (Compuesto 0402-53)

45 El compuesto 0402-53 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo claro (750 mg, 53 %) a partir del compuesto 0206-53 (1,105 g, 3,15 mmol), acetato de 3-bromopropilo (855 mg, 4,72 mmol) y Cs_2CO_3 (1,74 g, 5,35 mmol) en DMF (57 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0402-51 (Ejemplo 38): LCMS: 451 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 40d. 3-(4-Amino-2-(2-bromo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propan-1-ol (Compuesto 0403-53)

50 El compuesto 0403-53 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (560 mg, 82 %) a partir del compuesto 0402-53 (750 mg, 1,66 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 1,99 mmol) en MeOH (13 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0403-51 (Ejemplo 38): LCMS: 409 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,78 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,25 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,63 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,44 (s,

2H), 6,83 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

Etapla 40e. Metanosulfonato de 3-(4-amino-2-(2-bromo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propilo (Compuesto 0404-53)

5 El compuesto 0404-52 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (300 g, 47 %) a partir del compuesto 0403-53 (560 mg, 1,368 mmol), NEt_3 (415 mg, 4,105 mmol) y MsCl (235 mg, 2,052 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0404-51 (Ejemplo 38): LCMS: 487 $[\text{M}+1]^+$.

Etapla 40f. 2-(2-Bromo-5-metoxifeniltio)-1-(3-(isopropilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (53)

10 El compuesto 53 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 32 %) a partir del compuesto 0404-53 (300 mg, 0,639 mmol) en isopropilamina (20 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 51 (Ejemplo 38): p.f. 125 ~ 129 °C. LCMS: 450 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 0,89 (d, 6H, J = 5,4 Hz), 1,51 (s, 1H), 1,74 (m, 2H), 2,38 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,55 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,24 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,33 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,46 (s, 2H), 6,84 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 5,4 Hz).

EJEMPLO 41: Preparación de 2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1-(3-(isopropilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 54)

15 **Etapla 41a.** 2-(2-Yodo-5-metoxifeniltio)-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0205-54)

El compuesto 0205-54 del título se preparó en forma de un sólido de color pardo (734 mg, 55 %) a partir del compuesto 0204 (1 g, 3,5 mmol), 1,2-diiodo-4-metoxibenceno (Compuesto 0104-12) (1,5 g, 4,2 mmol), hidrato de neocuproína (73 mg, 0,35 mmol), CuI (66 mg, 0,35 mmol) y NaOt-Bu (335 mg, 3,5 mmol) en DMF anhidra (33 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0205-53 (Ejemplo 40): LCMS: 519 $[\text{M}+1]^+$.

20 **Etapla 41b.** 2-(2-Yodo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-54)

El compuesto 0206-54 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo (181 mg, 53 %) a partir del compuesto 0205-54 (443 mg, 0,85 mmol) y TFA (4 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0206-53 (Ejemplo 40): LCMS: 399 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 3,61 (s, 3H), 6,72 (m, 5H), 7,51 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 8,7 Hz).

25 **Etapla 41c.** Acetato de 3-(4-amino-2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propilo (Compuesto 0402-54)

30 El compuesto 0402-54 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo claro (531 mg, 53 %) a partir del compuesto 0206-54 (800 mg, 2,01 mmol), acetato de 3-bromopropilo (546 mg, 3,02 mmol) y Cs_2CO_3 (1,11 g, 3,42 mmol) en DMF (36 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0402-51 (Ejemplo 38): LCMS: 499 $[\text{M}+1]^+$.

Etapla 41d. 3-(4-Amino-2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propan-1-ol (Compuesto 0403-54)

El compuesto 0403-54 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (412 mg, 85 %) a partir del compuesto 0402-54 (531 mg, 1,066 mmol) y K_2CO_3 (177 mg, 1,279 mmol) en MeOH (8,3 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0403-51 (Ejemplo 38): LCMS: 457 $[\text{M}+1]^+$.

35 **Etapla 41e.** Metanosulfonato de 3-(4-amino-2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propilo (Compuesto 0404-54)

El compuesto 0404-53 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (260 mg, 54 %) a partir del compuesto 0403-54 (412 mg, 0,905 mmol), NEt_3 (275 mg, 2,716 mmol) y MsCl (156 mg, 1,358 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0404-51 (Ejemplo 38): LCMS: 535 $[\text{M}+1]^+$.

40 **Etapla 41f.** 2-(2-Yodo-5-metoxifeniltio)-1-(3-(isopropilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 54)

45 El compuesto 54 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 16 %) a partir del compuesto 0404-54 (120 mg, 0,225 mmol) en isopropilamina (20 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 51 (Ejemplo 38): LCMS: 498 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 0,91 (d, 6H, J = 6,3 Hz), 1,75 (m, 2H), 2,43 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,59 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 4,23 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,44 (s, 2H), 6,68 (dd, 1H, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz), 6,85 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,75 (m, 2H).

EJEMPLO 42: Preparación de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(3-(neopentilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 56)

Etapla 42a. 2-(3-(4-Amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto 0302-56)

El compuesto 0302-56 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo pálido (410 mg, 57 %) a partir del compuesto 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-3) (500 mg, 1,2 mmol), 2-(3-bromopropil)isoindolina-1,3-diona (610 mg, 2,4 mmol) y Cs₂CO₃ (652 mg, 2,0 mmol) en DMF anhidra (8,5 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0302-32 (Ejemplo 28): LC-MS: 599,7 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,93 (m, 2 H), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,21 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,04 (s, 2 H), 6,40 (s, 2 H), 6,50 (s, 1 H), 6,87 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,85 (s, 4 H).

Etapa 42b. 1-(3-Aminopropil)-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0303-56)

El compuesto 0303-56 del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo pálido (200 mg, 74 %) a partir del compuesto 0302-56 (350 mg, 0,58 mmol) y N₂H₄-H₂O (580 mg, 11,6 mmol) en CH₂Cl₂ (7,0 ml) y EtOH (0,6 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0303-32 (Ejemplo 28): LC-MS: 469,7 [M+1]⁺.

Etapa 42c. 2-(6-Yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(3-(neopentilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 56)

El compuesto 56 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 37 %) a partir del compuesto 0303-56 (257 mg, 0,55 mmol) y pivaldehído (60 mg, 0,70 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 33 (Ejemplo 29): p.f. 170 - 174 °C. LCMS: 540 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,84 (s, 9 H), 1,76 (m, 2 H), 2,14 (s, 2 H), 2,43 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,23 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,04 (s, 2 H), 6,36 (s, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 6,0 Hz, 1 H).

EJEMPLO 43: Preparación de 1-(3-(terc-butilamino)propil)-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 58)

El compuesto 58 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (64 mg, 37 %) a partir del compuesto metanosulfonato de 3-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propilo (0404-52) (180 mg, 0,328 mmol) en terc-butilamina (20 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 51 (Ejemplo 38): p.f. 224 - 227 °C. LCMS: 526 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,95 (s, 9 H), 1,71 (m, 2 H), 2,38 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,23 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,04 (s, 2H), 6,37 (s, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,82 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 6,0 Hz, 1 H).

EJEMPLO 44: Preparación de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(3-(pentan-3-ilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 60)

A una solución de 1-(3-aminopropil)-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0303-56) (150 mg, 0,32 mmol) en metanol (6 ml) se añadió 3-pentanona (33 mg, 0,38 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió lentamente NaBH₃CN (80 mg, 1,28 mmol). Se añadieron trazas de CH₃COOH y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se terminó por adición de NaHCO₃ saturado (10 ml). La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó por HPLC prep para obtener el compuesto 60 del título en forma de un sólido de color blanco (34 mg, 20 %): p.f. 164 ~ 166 °C. LCMS: 540 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,80 (s, 9 H), 1,29 (m, 4H), 2,21 (m, 1 H), 2,43 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,24 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 6,05 (s, 2 H), 6,40 (s, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,83 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,7 Hz, 1 H).

EJEMPLO 45: Preparación de 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-isopropoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 61)

Una solución de 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (compuesto 0206-22) (500 mg, 1,37 mmol), PPh₃ (718 mg, 2,74 mmol), 2-isopropoxietanol (185 mg, 1,78 mmol) y DIAD (830 mg, 4,11 mmol) en tolueno (12 ml) y CH₂Cl₂ (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH de 30/1) y a continuación por HPLC prep para obtener el compuesto 61 del título en forma de un sólido de color blanco (113 mg, 18 %): p.f. 183 - 190 °C. LCMS: 451 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,94 (d, 6H, J = 5,4 Hz), 3,45 (m, 1H), 3,64 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,51 (t, 2H, J = 3,9 Hz), 6,12 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,57 (s, 2H), 13,28 (s, 1H).

EJEMPLO 46: Preparación de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-isopropoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 62)

El compuesto 62 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 28 %) a partir del compuesto 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-3) (300 mg, 0,727 mmol), PPh₃ (381 mg, 1,46 mmol), 2-isopropoxietanol (98,5 mg, 0,946 mmol) y DIAD (441 mg, 2,18 mmol) en tolueno (6 ml) y CH₂Cl₂ (1,5 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 61 (Ejemplo 45): p.f. 195 ~ 201 °C. LCMS: 499 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,95 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 3,45 (m, 1H), 3,64 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 4,49 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 6,09 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,49 (s,

2H), 13,12 (s, 1H).

EJEMPLO 47: Preparación de 2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1-(2-isopropoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 64)

5 El compuesto 64 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 8,2 %) a partir del compuesto 2-(2-yodo-5-metoxifeniltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (compuesto 0206-54) (200 mg, 0,50 mmol), PPh₃ (263 mg, 1,00 mmol), 2-isopropoxietanol (68 mg, 0,65 mmol) y DIAD (304 mg, 1,51 mmol) en tolueno (5 ml) y CH₂Cl₂ (1 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 61 (Ejemplo 45): p.f. 102 ~ 108 °C. LCMS: 485 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,89 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,38 (m, 1H), 3,56 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,60 (s, 3H), 4,35 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 6,39 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H, J₁ = 2,1 Hz, J₂ = 8,1 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,74 (m, 2H).

10 **EJEMPLO 48: Preparación de 4-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butanamida (Compuesto 66)**

Etapla 48a. 4-(4-Amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butanoato de etilo (Compuesto 0502-66)

15 Una mezcla de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-3) (200 mg, 0,485 mmol), 4-bromobutanoato de etilo (142 mg, 0,728 mmol), y Cs₂CO₃ (268 mg, 0,825 mmol) en DMF (7 ml) se agitó a 85 °C durante 2 h. Se evaporó la DMF al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol de 100:1) para proporcionar el compuesto 0502-66 del título en forma de un sólido de color blanco (168 mg, 66 %): LCMS: 527 [M+1]⁺.

Etapla 48b. 4-(4-Amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butanamida (Compuesto 66)

20 Se disolvió el compuesto 0502-66 (180 mg, 0,342 mmol) en 5 ml de amoníaco en metanol (40 %, p/p) y la mezcla se agitó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol a 40:1) para proporcionar el compuesto 66 del título en forma de un sólido de color blanco (68 mg, 40 %): p.f. 227 ~ 232 °C, LCMS: 498 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,84 (m, 2H), 2,06 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

25 **EJEMPLO 49: Preparación de 5-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)pentanamida (Compuesto 68)**

Etapla 49a. 5-(4-Amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)pentanoato de metilo (Compuesto 0502-68)

30 El compuesto 0502-68 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (131 mg, 51 %) a partir del compuesto 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-3) (200 mg, 0,485 mmol), 5-bromopentanoato de metilo (142 mg, 0,728 mmol), y Cs₂CO₃ (268 mg, 0,825 mmol) en DMF (8 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0502-66 (Ejemplo 48): LCMS: 527 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,47 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 2,28 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,54 (s, 3H), 4,17 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 5,7 Hz).

35 **Etapla 49b.** 5-(4-Amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)pentanamida (Compuesto 68)

40 El compuesto 68 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (38 mg, 30 %) a partir del compuesto 0502-68 (131 mg, 0,249 mmol) y 10 ml de amoníaco en metanol (40 %, p/p) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0502-66 (Ejemplo 48): p.f. 203 ~ 210 °C, LCMS: 512 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,44 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 2,02 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,06 (s, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,70 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

EJEMPLO 50: Preparación de 6-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)hexanamida (Compuesto 70)

45 **Etapla 50a.** 6-(4-Amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)hexanoato de etilo (Compuesto 0502-70)

50 El compuesto 0502-70 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 30 %) a partir del compuesto 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-3) (500 mg, 1,2 mmol), metil etil 6-bromo-hexanoato (401 mg, 1,8 mmol), y Cs₂CO₃ (670 mg, 2,1 mmol) en DMF (18 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0502-66 (Ejemplo 48): LCMS: 555 [M+1]⁺.

Etapla 50b. 6-(4-Amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)hexanamida (Compuesto 70)

El compuesto 70 del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 18 %) a partir del compuesto 0502-70 (200 mg, 0,36 mmol) y 28 ml de amoníaco en metanol (40 %, p/p) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0502-66 (Ejemplo 48): p.f. 194 ~ 198 °C, LCMS: 526 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,20 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,96 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,68 (2, 2H), 6,81 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

EJEMPLO 51: Preparación de N-(2-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)etil)acetamida (Compuesto 72)

Se disolvió el compuesto 32 (200 mg, 0,44 mmol) y NEt₃ (0,1 ml, 0,66 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo-agua. A esta solución fría se añadió gota a gota cloruro de acetilo (38 mg, 0,48 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 0,5 h y a continuación el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep para obtener el compuesto 72 del título en forma de un sólido de color blanco (47 mg, 22 %): p.f. 193 ~ 197 °C, LC-MS: 498 [M+1]⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,67 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 4,21 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 6,02 (s, 2H), 6,29 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,71 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,97 (t, 1H, J = 6,0 Hz).

EJEMPLO 52: Preparación de N-(3-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)propil)acetamida (Compuesto 74)

Una suspensión de 1-(3-aminopropil)-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0303-56) (190 mg, 0,41 mmol) en ácido acético (1,4 ml) se enfrió a 0 °C. A esta solución fría se añadió anhídrido acético (125 mg, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (8 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por HPLC prep para obtener el producto 74 del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 43 %): p.f. 102 ~ 104 °C, LC-MS: 512,0 (M+H⁺). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,77 (m, 5H), 3,01 (m, 2H), 4,16 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,36 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,90 (t, 1H, J = 4,5 Hz).

EJEMPLO 53: Preparación de N-(4-(4-amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil)acetamida (Compuesto 76)

Etapla 53a. 2-(4-(4-Amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto 0302-76)

Una mezcla de 2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-3) (412 mg, 1,0 mmol), 2-(4-bromobutil)isoindolina-1,3-diona (620 mg, 2,2 mmol), y Cs₂CO₃ (814 mg, 2,5 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se calentó a 85 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El disolvente DMF se retiró a alto vacío para obtener un producto en bruto en forma de un sólido de color naranja que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ = 100/1/0,05) para obtener el compuesto 0302-76 del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (482 mg, 79 %): LC-MS: 614 [M+1]⁺.

Etapla 53b. 1-(4-Aminobutil)-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0303-76)

Una mezcla del compuesto 0302-76 (470 mg, 0,77 mmol) y N₂H₄-H₂O (767 mg, 15,34 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) y etanol (1,0 ml) se calentó a 50 °C y se agitó durante 1,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió H₂O (25 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (12 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto 0303-76 del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (240 mg, 65 %): LC-MS: 483,7 (M+H⁺).

Etapla 53c. N-(4-(4-Amino-2-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil)acetamida (Compuesto 76)

Una suspensión de 0303-76 (240 mg, 0,5 mmol) en ácido acético (1,6 ml) se enfrió a 0 °C. A esta solución fría se añadió anhídrido acético (204 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC prep para obtener el compuesto 76 del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 27 %): p.f. 198 ~ 201 °C, LC-MS: 526,0 (M+H⁺). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 4,16 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,36 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,78 (t, 1H, J = 4,5 Hz).

EJEMPLO 54: Preparación de 2-(6-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 77)

Etapla 54a. 2-(2-(4-Amino-2-(6-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)etil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto 0302-77)

Una mezcla de 0206 (2,5 g, 7,8 mmol), 2-(2-bromoetil)isoindolina-1,3-diona (0301) (3,0 mg, 11,7 mmol) y Cs₂CO₃ (4,3 g, 2,1 mmol) en DMF anhidra (28 ml) se agitó a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a alto vacío para obtener un producto en bruto en forma de un sólido de color naranja que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para proporcionar compuesto 0302-77 (1,5 g, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido: LC-MS: 494 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,93 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz), 4,52 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,60 (m, 3H), 6,83 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,99 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,76 (m, 4H).

Etapa 54b. 1-(2-Aminoetil)-2-(6-clorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (0303-77)

Una mezcla de 0302-77 (1,5 g, 3 mmol) y N₂H₄·H₂O (1,8 g, 85 %, 85,5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y EtOH (5 ml) se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (100 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto del título 0303-77 (850 mg, 77 %) en forma de un sólido de color naranja: LC-MS: 364 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,98 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 4,18 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 6,09 (s, 2H), 6,31 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz).

Etapa 54c. 2-(6-Clorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 77)

A una solución de 0303-77 (850 mg, 2,34 mmol) en metanol (33 ml) se añadió pivalaldehído (242 mg, 2,8 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió lentamente NaBH₃CN (588 g, 9,36 mmol), y la mezcla se agitó durante otros 30 min. La mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 50/1) y cristalización (CH₂Cl₂/Et₂O = 1/4) para obtener el compuesto del título 77 (195 mg, 19 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: p.f. 160 ~ 161 °C. LCMS: 434 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,76 (s, 9H), 1,60 (s, 1H), 2,17 (s, 2H), 2,76 (m, 2H), 4,24 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 6,07 (s, 2H), 6,32 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz).

EJEMPLO 55: Preparación de 2-(6-metilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 78)

Etapa 55a. 5-Yodo-6-metilbenzo[*d*][1,3]dioxol (Compuesto 0107-78)

Se añadió NIS (6,6 g, 29,4 mmol) a una solución del compuesto 3,4-(metilendioxi)tolueno (5 g, 36,7 mmol) en MeCN (250 ml). A esta mezcla se añadió TFA (8,35 g, 73,4 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se concentró para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto 0107-78 (12,3 g, 63 %) en forma de un líquido de color rojo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 2,26 (s, 3H), 5,99 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,30 (s, 1H).

Etapa 55b. 1-(4-Metoxibencil)-2-(6-metilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 0205-78)

Una mezcla del compuesto 0204 (2,86 g, 10 mmol), el compuesto 0107-78 (3,14 g, 12 mmol), NaOt-Bu (960 mg, 10 mmol), hidrato de neocuproína (208 mg, 1 mmol) y CuI (190 mg, 1 mmol) en DMF seca (60 ml) se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1) para proporcionar compuesto 0205-78 (2,0 g, 48 %) en forma de un sólido de color naranja. LCMS: 421 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 2,26 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,80 (m, 7H), 7,05 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H).

Etapa 55c. 2-(6-Metilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 0206-78)

Una mezcla del compuesto 0205-78 (2,0 g, 4,76 mmol) y CF₃COOH (20 ml) se agitó a 85 °C durante 4 h. La mezcla se concentró y se diluyó con agua (50 ml). El sólido resultante se recogió para proporcionar el compuesto 0206-78 del título (1,4 g, 78 %) en forma de un sólido de color pardo: LCMS: 301 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 2,28 (s, 3H), 6,06 (s, 2H), 6,87 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 12,98 (s, 1H).

Etapa 55d. 2-(2-(4-Amino-2-(6-metilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)etil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto 0302-78)

Una mezcla del compuesto 0206-78 (1,4 g, 4,67 mmol), 2-(2-bromoetil)isoindolina-1,3-diona (1,78 g, 7,00 mmol), y Cs₂CO₃ (2,58 g, 7,93 mmol) en DMF (40 ml) se agitó durante 4 h a 80 °C. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1) para proporcionar el compuesto 0302-78 del título (760 mg, 34 %) en forma de un sólido de color pardo: LCMS: 474 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 2,12 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,44 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,59 (s, 2H), 6,78 (t, 3H), 7,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (m, 4 H).

Etapla 55e. 1-(2-Aminoetil)-2-(6-metilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 0303-78)

5 A una mezcla de H₂NNH₂ H₂O (800 mg, 16,1 mmol) en diclorometano/metanol (30 ml, 10:1) se añadió el compuesto 0302-78 (760 mg, 1,61 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y a continuación se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y la fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto 0303-78 del título (500 mg, 90 %) en forma de un sólido de color naranja: LCMS: 344 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,93 (a, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,16 (s, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

Etapla 55f. 2-(6-Metilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 78)

15 Se añadió NaBH₃CN (366 mg, 5,82 mmol) a una solución del compuesto 0303-78 (500 mg, 1,46 mmol) y pivalaldehído (151 mg, 1,75 mmol) en metanol (20 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (40 ml) a la mezcla anterior y se lavó con salmuera 3 veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1) y a continuación por recristalización con diclorometano y éter para proporcionar el compuesto 78 del título (30 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 155-156 °C; LCMS: 344 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,76 (s, 9H), 2,17 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,20 (s, 2H), 6,78 (t, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

EJEMPLO 56: Preparación de 2-(6-(metiltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 87)**Etapla 56a.** 5-(Metiltio)benzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0106-87)

25 A una suspensión de virutas de magnesio (2,25 g, 93,7 mmol) en THF anhidro (50 ml) se añadió gota a gota 5-bromo-1,3-benzodioxol (15,03 g, 75,1 mmol) durante 1,5 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se calentara a reflujo durante 1 h, la mezcla se enfrió a -45 °C y se añadió a la misma azufre en polvo (2,43 g, 75 mmol). La mezcla se agitó a -45 °C durante 1,5 h y a continuación a temperatura ambiente durante 1,5 h, momento en el que se añadieron a la misma agua (4,1 ml) y HCl 6 M (22,5 ml). A continuación se ajustó la reacción, sin purificación, a pH 7,5, y a continuación se añadió CH₃I (10,8 ml) seguido de TEBA. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE = 100 %) para proporcionar el producto 0106-87 del título (7,034 g, 55,8 %) en forma de una tierra de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,41 (s, 3H), 5,99 (s, 2H), 6,75 (c, 1H, J = 2 Hz, 8 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 1,6 Hz).

Etapla 56b. 5-Yodo-6-(metiltio)benzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107-87)

35 Una mezcla de 0106-87 (9,034 g, 53,8 mmol), HNO₃ (5,4 ml), y (CH₃CO)₂O (108 ml) se agitó a -10 °C durante 2 h. A continuación, la reacción se vertió sobre agua en hielo durante 0,5 h. El sólido resultante de color amarillo se recogió para proporcionar 5-(metiltio)-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol (6,2 g, 54,3 %): LCMS: 214 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,49 (s, 3H), 6,25 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).

40 Una mezcla de 5-(metiltio)-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol (6,2 g, 29,2 mmol), Fe (16,36 g, 29,2 mmol), y HCl (11,68 ml) en EtOH (73 ml) y H₂O (180 ml) se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 11 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para obtener 6-(metiltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina en forma de un líquido oscuro (3,6 g, 67,3 %): LCMS: 184 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,3 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 5,86 (s, 2H) 6,39 (s, 1H), 6,83 (s, 1H).

45 La 6-(metiltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina preparada anteriormente (3,6 g) se añadió a una mezcla de H₂SO₄ (8,07 ml), CH₃CN (150 ml) y AcOH (225 ml) en agua (150 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. A esta solución se añadió NaNO₂ (1,495 g) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación a ta durante 30 min. La solución se añadió gota a gota lentamente a una solución de KI (9,811 g) en agua (150 ml) a 50 °C, y se enfrió a temperatura ambiente para obtener un sólido de color negro que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para obtener el compuesto 0107-87 del título (3,4 g, 58,8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,3 (s, 3H), 6,05 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,38 (s, 1H).

Etapla 56c. 1-(4-Metoxibencil)-2-(6-(metiltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 0205-87)

50 El compuesto 0205-87 del título (1,1 g, 65,3 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo a partir del compuesto 0204 (943 mg, 3,4 mmol), 0107-87 (2 g, 6,8 mmol), hidrato de neocuproína (71 mg, 3,4 mmol), CuI (64,7 mg, 3,4 mmol) y NaOt-Bu (490 mg, 5,1 mmol) en DMF anhidra (50 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0205-78 (Ejemplo 55): LCMS: 453 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,68 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,45 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,81 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 6,94 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,65 (s, 1H).

55

Etapa 56d. 2-(6-(Metiltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0206-87)

El compuesto 0206-87 del título se preparó (879 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto 0205-87 (1,1 g, 2,45 mmol) y TFA (15 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0206-78 (Ejemplo 55): LCMS: 333 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,40 (s, 3H), 6,09 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 7,03 (s, 1H), 7,11 (s, 3H), 7,53 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz).

Etapa 56e. 2-(4-Amino-2-(6-(metiltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)etilcarbamato de terc-butilo (Compuesto 0305-87)

Una mezcla de 0206-87 (879 mg, 2,65 mmol), 2-bromoetilcarbamato de terc-butilo (891 mg, 3,975 mmol) y Cs₂CO₃ (1,464 g, 4,5 mmol) en DMF anhidra (25 ml) se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para retirar la DMF a alto vacío para obtener un producto en bruto en forma de un sólido de color naranja que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 50/1) para proporcionar el compuesto 0305-87 del título (372 mg, 29,5 %) en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS: 476 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,26 (s, 9H), δ 2,43 (s, 3H), 3,22 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 4,18 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 6,03 (s, 2H), 6,83 (t, 2H, *J* = 5 Hz), 6,96 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, *J* = 5 Hz).

Etapa 56f. 1-(2-Aminoetil)-2-(6-(metiltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0303-87)

Una mezcla de TFA (1,8 ml) y el compuesto 0305-87 (372 mg, 995 μmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a ta durante 2 h. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ y a continuación se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se aisló y se evaporó para obtener el compuesto 0303-87 del título en forma de un sólido (260 mg, 88,7 %): LCMS: 376 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,45 (s, 3H), 2,793 (t, 3H, *J* = 6,6 Hz), 4,18 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 6,04 (s, 2H), 6,24 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,02 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, *J* = 6 Hz).

Etapa 56 g. 2-(6-(Metiltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 87)

A una solución del compuesto 0303-87 (245 mg, 65,3 μmol) en metanol (15 ml) se añadió pivalaldehído (84,41 g, 980 μmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió lentamente NaBH₃CN (164,14 mg, 2,612 mmol), y la mezcla se agitó durante otros 30 min. La mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano (500 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 50/1) y cristalización (CH₂Cl₂/Et₂O = 1/4) para obtener el compuesto 87 del título (52 mg, 17,9 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 170 ~ 170 °C. LCMS: 446 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,75 (s, 9 H), 1,56 (s, 1H), 2,16 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 6,02 (s, 2H), 6,25 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,01 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz).

EJEMPLO 57: Preparación de 2-(6-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 79)**Etapa 57a.** 5-Metoxibenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0106-79)

Se añadió NaOH (1,2 g, 30 mmol) a una solución de sesamol (2,76 g, 20 mmol) en metanol (15 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y a continuación se añadió gota a gota Mel (3,41 g, 24 mmol) a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo) para obtener el compuesto 0106-79 (2,5 g, 82 %) en forma de un líquido incoloro: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,67 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,33 (dd, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Etapa 57b. 5-Yodo-6-metoxibenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107-79)

A una mezcla de NIS (3,38 g, 15 mmol) y el compuesto 0106-79 (2,28 g, 15 mmol) en MeCN (100 ml) se añadió TFA (3,42 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo) para proporcionar el compuesto 0107-79 del título (3,3 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,74 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,27 (s, 1H).

Etapa 57c. 2-(6-Metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 0205-79)

El compuesto 0205-79 del título (800 mg, 26 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo a partir del compuesto 0204 (2,0 g, 7 mmol), el compuesto 0107-79 (2,33 g, 8,4 mmol), NaOt-Bu (672 mg, 7 mmol), hidrato de neocuproína (146 mg, 0,7 mmol) y CuI (133 mg, 0,7 mmol) en DMF seca (40 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0205-78 (Ejemplo 55): LCMS: 437 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,70 (s, 6H), 5,43 (s, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,84 (d, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,69 (s, 1H).

Etapa 57d. 2-(6-Metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 0206-79)

El compuesto 0206-79 del título (570 mg, 98 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo a partir del compuesto 0205-79 (0,8 g, 1,83 mmol) y CF₃COOH (10 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0206-78 (Ejemplo 55): LCMS: 317 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,74 (s, 3H), 6,07 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 12,71 (a, 1H).

Etapa 57e. 2-(4-Amino-2-(6-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)etilcarbamato de terc-butilo (Compuesto 0305-79)

El compuesto 0305-79 del título (200 mg, 25 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo a partir del compuesto 0206-79 (570 mg, 1,8 mmol), 2-bromoetilcarbamato de terc-butilo (605 mg, 2,7 mmol) y Cs₂CO₃ (997 mg, 3,1 mmol) en DMF (15 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0305-87 (Ejemplo 56): LCMS: 460 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,29 (s, 9H), 3,20 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 6,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H).

Etapa 57f. 1-(2-Aminoetil)-2-(6-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 0303-79)

Una solución del compuesto 0305-79 (1,0 g, 2,18 mmol) y TFA (4 ml) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH 8 ~ 9 con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para obtener el compuesto del título 0303-79 (734 mg, 93 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS: 360 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,78 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,99 (s, 2H), 6,23 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H).

Etapa 57 g. 2-(6-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 79)

A una solución del compuesto 0303-79 (734 mg, 2,04 mmol) en metanol (40 ml) se añadió pivalaldehído (352 mg, 4,08 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió lentamente NaBH₃CN (423 mg, 6,7 mmol), y la mezcla se agitó durante otros 30 min. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 50/1) y cristalización (CH₂Cl₂/Et₂O = 1/4) para obtener el compuesto 79 del título (151 mg, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 164 ~ 167 °C. LCMS: 430 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,78 (s, 9H), 2,19 (s, 2H), 2,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,25 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,25 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 58: Preparación de 2-(6-terc-butilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 86)**Etapa 58a.** 5-terc-Butilbenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0106-86)

Se añadió lentamente NaOH acuoso (8 g, 100 mmol, 50 %) a una solución de 4-terc-butilcatecol (8,3 g, 50 mmol) en DMSO (100 ml) a 90 °C. La solución se agitó durante 1 h a 90 °C y a continuación se añadió gota a gota CH₂Cl₂ (10 ml) a la solución anterior. La mezcla se agitó durante 2 h a 90 °C y se destiló a presión reducida para obtener el compuesto 0106-86 del título (4 g, 45 %) en forma de un líquido incoloro: RMN ¹H (400 M): (DMSO-*d*₆) δ 1,23 (s, 9H), 5,95 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).

Etapa 58b. 5-terc-Butil-6-yodobenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107-86)

Se añadió HNO₃ (4,5 ml) a una solución del compuesto 0106-86 (8 g, 45 mmol) en Ac₂O (90 ml) a -10 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a -10 °C. El pH de la mezcla se ajustó a 7-8 con NaOH al 10 %. Se añadieron diclorometano (200 ml) y agua (100 ml) a la mezcla anterior y se extrajo con diclorometano 3 veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 5-terc-butil-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol (9,5 g, 95 %) en forma de un líquido de color amarillo. RMN ¹H (400 M): (DMSO-*d*₆) δ 1,29 (s, 9H), 6,13 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).

El 5-terc-butil-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol preparado anteriormente (1,1 g, 5 mmol), Fe (5,5 g, 100 mmol) y HCl (2 ml) se añadieron a etanol (6 ml) y agua (18 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a la temperatura de reflujo. El pH se ajustó a 7-8 y la mezcla se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo 1 %-5 %) para obtener 6-terc-butilbenzo[d][1,3]dioxol-5-amina (240 mg, 25 %) en forma de un sólido de color rojo. LCMS: 194 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 M): (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 4,46 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,63 (s, 1H).

Se añadió 6-terc-butilbenzo[d][1,3]dioxol-5-amina (1,55 g, 8,03 mmol) a una solución de H₂SO₄ (5,51 g, 56,22 mmol) en MeCN (60 ml) y agua (60 ml) a 0 °C. A continuación se añadió NaNO₂ (0,61 g, 8,83 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y a continuación se añadió gota a gota una solución de KI (4 g, 24,1 mmol) en agua (60 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido

resultante se recogió y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo) para obtener el compuesto 0107-86 del título (2,2 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 M): (DMSO-*d*₆) δ 1,44 (s, 9H), 6,00 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,46 (s, 1H).

5 **Etapla 58c.** 2-(6-*tert*-Butilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 0205-86)

10 El compuesto 0205-86 del título (1,8 g, 56 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo a partir del compuesto 0204 (2,0 g, 7 mmol), el compuesto 0107-86 (2,13 g, 7 mmol), NaOt-Bu (672 mg, 7 mmol), hidrato de neocuproína (146 mg, 0,7 mmol), y CuI (133 mg, 0,7 mmol) en DMF seca (40 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0205-78 (Ejemplo 55): LCMS: 463 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,41 (s, 9H), 3,71 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,55 (s, 2H), 7,70 (s, 1H).

Etapla 58d. 2-(6-*tert*-Butilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-iltio)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 0206-86)

15 El compuesto 0206-86 del título (1,3 g, 98 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo a partir del compuesto 0205-86 (1,8 g, 3,9 mmol) y CF₃COOH (20 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0206-78 (Ejemplo 55): LCMS: 343 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,43 (s, 9H), 6,08 (s, 2H), 6,91 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 2H), 13,11 (s, 1H).

Etapla 58e. 2-(4-Amino-2-(6-*tert*-butilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-iltio)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto 0305-86)

20 El compuesto 0305-86 del título (440 mg, 24 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo a partir del compuesto 0206-86 (1,3 g, 3,8 mmol), 2-bromoetilcarbamato de *tert*-butilo (1,3 g, 5,7 mmol), y Cs₂CO₃ (2,1 g, 6,5 mmol) en DMF (40 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0305-87 (Ejemplo 56): LCMS: 486 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,27 (s, 9H), 1,50 (s, 9H), 3,25 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,32 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H).

25 **Etapla 58f.** 1-(2-Aminoetil)-2-(6-*tert*-butilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-iltio)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 0303-86)

El compuesto 0303-86 del título (349 mg, 95 %) se preparó a partir del compuesto 0305-86 (445 g, 0,92 mmol) y TFA (4 ml) en CH₂Cl₂ (50 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 0303-79 (Ejemplo 57): LCMS: 386 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,50 (s, 9H), 2,78 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 5,98 (s, 2H), 6,20 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H).

30 **Etapla 58 g.** 2-(6-*tert*-Butilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 86)

35 El compuesto 86 del título (190 mg, 46 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto 0303-86 (349 mg, 0,9 mmol), pivalaldehído (156 mg, 1,8 mmol) y NaBH₃CN (226 mg, 3,6 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 79 (Ejemplo 57): p.f. 142 ~ 148 °C. LCMS: 456 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,77 (s, 9 H), 1,52 (s, 9H), 2,18 (s, 2H), 2,76 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,22 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 59: Preparación de 1-(2-(neopentilamino)etil)-2-(6-vinilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-iltio)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (Compuesto 84)

Etapla 59a. 2,4-Dihidroxi-3-nitropiridina (Compuesto 0108)

40 Se añadió HNO₃ fumante (90 ml) a una solución en agitación de 2,4-dihidroxipiridina (0601) (100 g, 0,9 mol) en H₂SO₄ conc. (300 ml) a 0 °C. Después de 45 min, la solución se vertió en hielo picado y la mezcla se enfrió en un congelador. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua fría, y se secó para obtener el compuesto 0108 del título (135 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: LCMS: 157 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 6,05 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,47 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 11,91 (s, 1H), 12,47 (s, 1H).

45 **Etapla 59b.** 2,4-Dicloro-3-nitropiridina (Compuesto 0109)

Se disolvió el compuesto 0108 (10 g, 64 mmol) en POCl₃ (70 ml) y se calentó durante una noche a 85 °C. Se evaporó el exceso de POCl₃ a presión atmosférica. El residuo se neutralizó (pH 7) con NaHCO₃ saturado. El precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto 0109 del título (9,95 g, 80,5 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,47 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H).

50 **Etapla 59c.** 2-(2-Cloro-3-nitropiridin-4-ilamino)etilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto 0602-84)

Una mezcla del compuesto 0109 (55 g, 0,285 mol), N-(2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo (59,3 g, 0,37 mol) y Et₃N

(43,2 g, 0,427 mol) en DMF (450 ml) se calentó a 65 °C y se agitó durante 2,5 h. Se retiró la DMF a presión reducida y el residuo se vertió en salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. El residuo se recrystalizó a continuación con EtOH-agua para proporcionar el compuesto 0602-84 del título (65 g, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS: 317 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,36 (s, 9H), 3,10 (c, 2H, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 16 Hz), 3,30 (c, 2H, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 16 Hz), 6,98 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,38 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 8,04 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz).

Etapa 59d. 2-(3-Amino-2-cloropiridin-4-ilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 0603-84)

Una mezcla del compuesto 0602-84 (70 g, 0,221 mol), hierro en polvo (62 g, 1,105 mol) y FeSO₄·7H₂O (18,5 g, 66 mmol) en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (750 ml) y MeOH (1400 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se filtró a continuación y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución de diclorometano se lavó con agua y se concentró para obtener el compuesto 0603-84 del título (55 g, 87 %) en forma de un sólido de color rojo. LCMS: 287 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,37 (s, 9H), 3,13 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 5,76 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 6,45 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,92 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,41 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz).

Etapa 59e. 2-(4-Cloro-2-tioxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 604-84)

Una mezcla del compuesto 0603-84 (55 g, 0,192 mol), KOH (54 g, 0,959 mol), y CS₂ (73 g, 0,959 mol) en EtOH (500 ml) y H₂O (50 ml) se agitó durante 12 h a 85 °C. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se ajustó a pH 7 con AcOH, y se filtró para obtener el compuesto 604-84 del título (54,5 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS: 329 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,20 (s, 9H), 3,33 (s, 2H), 4,24 (t, 2H, *J* = 4,8 Hz), 6,89 (t, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,33 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 8,14 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 13,59 (s, 1H).

Etapa 59f. Sal de 1-(2-aminoetil)-4-cloro-1H-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3H)-iona (Compuesto 0605-84)

Una mezcla del compuesto 0604-84 (63,8 g, 0,194 mol) y TFA (150 ml, 1,94 mol) en diclorometano (750 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. Se retiró el disolvente y se secó para obtener el compuesto 0605-84 del título (163 g) en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS: 229 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,27 (c, 2H, *J*₁ = 5,2 Hz, *J*₂ = 11,2 Hz), 4,47 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 7,55 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,92 (s, 2H), 8,20 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 12,22 (s, 2H), 13,78 (s, 1H).

Etapa 59 g. 4-Cloro-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-*c*]piridina-2(3H)-iona (Compuesto 0606-84)

Una suspensión del compuesto 0605-84 (163 g, 0,194 mol) en MeOH (1300 ml) se ajustó a pH 8 con NEt₃ (~100 ml) en un baño de hielo. A continuación se añadió a la mezcla pivalaldehído (33,4 g, 0,388 mol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla NaBH₃CN (48,76 g, 0,776 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se filtró para obtener el compuesto 0606-84 del título (38,6 g, rendimiento total en dos etapas: 67 %) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS: 299 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,79 (s, H), 2,36 (s, 2H) 2,95 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,32 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 7,49 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,07 (d, 1H, *J* = 55,6 Hz).

Etapa 59h. 4-Amino-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-*c*]piridina-2(3H)-iona (Compuesto 0607-84)

Una mezcla del compuesto 0606-84 (11,4 g, 38,2 mmol) y amida sódica (30 g, 769 mmol) en 400 ml de amoníaco líquido se agitó a 25 °C durante 24 h en una autoclave. Se volatilizó el amoníaco antes de abrir la autoclave. Se añadió agua cuidadosamente hasta que se disolvieron todos los sólidos. Esta solución se ajustó a pH 7 con ácido acético y se filtró para obtener el compuesto 0607-84 del título (9 g, 84 %) en forma de un sólido de color gris: LCMS: 280 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,792 (s, 9H), 2,27 (s, 2H), 2,84 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,06 (s, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,71 (m, 1H).

Etapa 59i. 5-Yodo-6-vinilbenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107-84)

A una solución de alcohol 3,4-(metilendioxi)benzílico (1,8 g, 12 mmol) y CF₃COOAg (3,434 g, 15,5 mmol) en CHCl₃ seco (55 ml) a -5 °C se añadió I₂ (3,9 g, 15,5 mmol) en porciones. La mezcla resultante de color amarillo se mantuvo a -5 °C durante 5 min, y a continuación se filtró. El filtrado se lavó con Na₂S₂O₃ al 20 %, se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para obtener (6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanol (1,8 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 279 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 4,31 (d, 2H, *J* = 4,2 Hz), 5,40 (t, 1H, *J* = 4,2 Hz), 6,03 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,34 (s, 2H).

Se añadió gota a gota (6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanol (2,7 g, 9,7 mmol) en CH₂Cl₂ seco a PCC (3,1 g, 14,6 mmol) en CH₂Cl₂ seco a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la reacción, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para obtener 6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehído (2 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 277 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 6,20 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 9,79 (s, 1H).

A una mezcla de PPh₃CH₃I (5,5 g, 13,5 mmol) en THF seco se añadió t-BuOK (1,7 g, 14 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. A continuación se añadió gota a gota el compuesto 6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-

carbaldehído preparado anteriormente en THF a la mezcla de reacción. Después de la reacción, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para obtener el compuesto 0107-84 del título (2,65 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 275 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 5,24 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz), 5,65 (d, 1H, *J* = 17,1 Hz), 6,07 (s, 2H), 6,73 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,39 (s, 1 H).

5 **Etap** **59j.** 1-(2-(Neopentilamino)etil)-2-(6-vinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 84)

Una mezcla de 0607-84 (100 mg, 0,36 mmol), 0107-84 (118 mg, 0,43 mmol), hidrato de neocuproína (7,5 mg, 0,036 mmol), CuI (6,8 mg, 0,036 mmol) y NaOt-Bu (52 mg, 0,54 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se agitó durante 12 h a 110 °C (baño de aceite) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se vertió en agua, y a continuación se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se retiraron los disolventes y el producto en bruto se purificó por TLC prep (CH₂Cl₂/MeOH a 20/1) para obtener el compuesto 84 del título (32 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 175 ~ 178 °C. LCMS: 547 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,77 (s, 9H), 2,18 (s, 2H), 2,72 (t, 2H, *J* = 4,5 Hz), 4,21 (t, 2H, *J* = 4,8 Hz), 5,31 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,77 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz), 6,05 (s, 2H), 6,28 (s, 2H), 6,81 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz).

15 **EJEMPLO 60: Preparación de 6-(4-amino-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-iltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonitrilo (Compuesto 89)**

Etap **60a.** 6-Yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbonitrilo (Compuesto 0107-89)

Una mezcla de 5,6-diyodobenzo[1,3]dioxol (1 g, 2,7 mmol) y CuCN (240 mg, 2,7 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 140 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y se añadió agua al filtrado. El sólido resultante de color pardo se filtró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para obtener el compuesto 107-89 del título (450 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco: LCMS: 274 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 6,20 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,60 (s, 1H).

Etap **60b.** 6-(4-Amino-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-iltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonitrilo (Compuesto 89)

25 El compuesto 89 del título (26 mg, 11,4 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto 0607-84 (150 mg, 0,54 mmol), 0107-89 (176 mg, 0,64 mmol), hidrato de neocuproína (11,2 mg, 0,054 mmol), CuI (10,2 mg, 0,054 mmol) y NaOt-Bu (77 mg, 0,81 mmol) en DMF anhidra (5 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 84 (Ejemplo 59): p.f. 126 ~ 130 °C. LCMS: 425 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,76 (s, 9H), 2,20 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, *J* = 4,8 Hz), 4,27 (t, 2H, *J* = 4,5 Hz), 6,18 (s, 2H), 6,31 (s, 2H), 6,83 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 6,99 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).

30 **EJEMPLO 61: Preparación de 2-(6-yodo-2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 101)**

Etap **61a.** 5,6-Diyodo-2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107-101)

35 Una mezcla de catecol (10 g, 91 mmol), 2,2-dimetoxipropano (8,6 g, 82,6 mmol) y p-TsOH (33 mg, 0,17 mmol) en tolueno (100 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaHCO₃ para neutralizar la mezcla. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por destilación a presión reducida a 36 °C para obtener 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol (2,34 g, 17 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃-*d*₆) δ 1,69 (s, 6H), 6,78 (m, 4H).

40 A una solución del compuesto 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol (2,34 g, 15,6 mmol) en MeCN (80 ml) se añadió NIS (10,5 g, 46,8 mmol) y a continuación TFA (3,56 g, 31,2 mmol). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo) para proporcionar el compuesto 0107-101 del título (5,6 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃-*d*₆) δ 1,58 (s, 6H), 7,15 (s, 2H).

45 **Etap** **61b.** 2-(6-Yodo-2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 101)

50 El compuesto 101 del título (31 mg, 10 %) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 0607-84 (200 mg, 0,72 mmol), 0107-101 (431 mg, 1,07 mmol), hidrato de neocuproína (15 mg, 0,072 mmol), CuI (14 mg, 0,072 mmol) y NaOt-Bu (69 mg, 0,72 mmol) en DMF anhidra (5 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 84 (Ejemplo 59): p.f.: 214-216 °C; LCMS: 554 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,76 (s, 9H), 1,60 (s, 6H), 2,16 (s, 2H), 2,73 (t, 2H, *J* = 5,6 Hz), 4,24 (t, 2H, *J* = 5,6 Hz), 6,36 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,84 (d, 2H, *J* = 5,2 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz).

EJEMPLO 62: Preparación de 1-(2-(neopentilamino)etil)-2-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 113)**Etapa 62a.** 5-Yodo-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107-113)

5 Se añadió gota a gota 1,3-benzodioxol (10,0 g, 82 mmol) a una solución de HNO₃ conc. (65 %–68 %, 18 g) en H₂O (39 g) a 60-65 °C. A continuación, la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 h a esta temperatura. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente se vertió en hielo/agua, y se filtró para obtener compuesto 5-nitrobenzo[d][1,3]dioxol (12,0 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: 168 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 6,27 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 7,76 (d, 1H, 3,2 Hz), 7,91 (dd, 1H, *J*₁ = 12 Hz, *J*₂ = 3,2 Hz).

10 Se añadió el compuesto 5-nitrobenzo[d][1,3]dioxol (5,0 g, 30 mmol) en una porción a una solución de HNO₃ fumante y HNO₃ conc. (v/v = 1/1, 120 ml) de -10 a -5 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a esta temperatura y se vertió en hielo/agua, y se filtró para obtener el compuesto 5,6-dinitrobenzo[d][1,3]dioxol (7,0 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se usó directamente sin purificación. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 6,39 (s, 2H), 7,86 (s, 2H).

15 Se añadió el compuesto 5,6-dinitrobenzo[d][1,3]dioxol (6,0 g, 28,3 mmol) a ácido acético glacial agitado (120 ml) en atmósfera de N₂. Después de que la mezcla se calentara a ebullición, se retiró la fuente de calor y se añadió polvo de hierro (4,75 g) con agitación vigorosa. Se produjo una rápida ebullición espontánea, la mezcla se volvió oscura y la reacción exotérmica disminuyó (2-5 min). La mezcla se calentó a reflujo durante 10 min y se vertió en hielo/agua. Se aisló un producto de color naranja-rojo por filtración, se disolvió en ácido acético glacial, y la solución se filtró mientras estaba caliente. El filtrado se vertió en agua enfriada con hielo. Se aisló un producto sólido de color naranja-rojo para proporcionar el compuesto 6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina (4,35 g, 84 %). LCMS: 183 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 6,06 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,73 (s, 2H).

20 Una suspensión del compuesto 6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina (2,65 g, 14,6 mmol) en HCl conc. (15 ml) y agua (5 ml) se calentó en un baño de vapor durante 5 min y a continuación se enfrió a 5 °C con agitación. Se añadió una solución de nitrito sódico (1,0 g, 14,4 mmol) en agua (15 ml) hasta la disolución total de los sólidos. La solución se agitó durante un periodo adicional de 5 min y a continuación se añadió rápidamente una solución de yoduro potásico (2,4 g, 14,5 mmol) en agua con agitación vigorosa a 5 °C. La mezcla se filtro y el residuo se disolvió con diclorometano, se secó y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/petróleo éter = 1/10) para proporcionar el compuesto 0107-113 del título (1,6 g, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 6,24 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,67 (s, 1H).

Etapa 62b. 1-(2-(Neopentilamino)etil)-2-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 113)

30 El compuesto 113 del título (40 mg, 26 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto 0607-84 (100 mg, 0,358 mmol), 0107-113 (137 mg, 0,466 mmol), neocuproína (8 mg, 0,036 mmol), CuI (7 mg, 0,036 mmol), y NaO-*t*-Bu (52 mg, 0,537 mmol) en DMF anhidra (5 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 84 (Ejemplo 59): p.f. 111 ~ 114 °C. LCMS: 445 [M+1]⁺, RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,72 (s, (H), 1,61 (s, 1H), 2,12 (s, 2H), 2,74 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz), 4,21 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz), 6,16 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,85 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,85 (s, 1H).

EJEMPLO 63: Preparación de 2-(6-(dimetilamino)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 111)**Etapa 63a.** 6-Yodo-N,N-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-amina (Compuesto 0107-111)

45 A una solución de 3,4-(metilendioxi)anilina (8 g, 58,3 mmol) en AcOH (120 ml) se añadió Ac₂O (48 ml). La mezcla se agitó durante una noche. Después de la reacción, la mezcla se vertió en solución saturada de NaHCO₃, y a continuación se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo para obtener N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetamida (10 g, 95 %). LCMS: 180 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,0 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,82 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,91 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,30 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 9,84 (s, 1H).

50 Una solución 1,0 M de monocloruro de yodo en cloruro de metileno (72,6 ml) se añadió gota a gota a una solución de N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetamida (10 g, 55,8 mmol) en cloruro de metileno (66 ml) y ácido acético (11 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una noche y a continuación se lavó con tiosulfato sódico saturado (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). La solución de cloruro de metileno se secó (MgSO₄) y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/petróleo a 20/1) para obtener N-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetamida (3,7 g, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 306 [M+1]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,00 (s, 3H), 6,06 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

55 Una solución de N-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetamida (200 mg, 0,656 mmol) y NaOH (1,31 g, 32,8 mmol) en etanol (26 ml) y agua (6 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 4 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre cloruro de metileno (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con

agua (2 x 100 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío para obtener 6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina (170 mg, 98 %) en forma de un sólido de color naranja. LCMS: 264 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,88 (s, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,07 (s, 1H).

5 A una solución de 6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina (1 g, 3,8 mmol) y paraformaldehído (1,14 g, 38 mmol) en metanol (10 ml) se añadió lentamente NaBH_3CN (2,39 g, 38 mmol) con agitación. La mezcla se calentó a 50 °C durante 4 h. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío para obtener el compuesto 0107-111 del título en bruto (1,16 g) en forma de un aceite de color pardo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: 292 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,56 (s, 6H), 6,02 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,32 (s, 1H).

10 **Etapa 63b.** 2-(6-(Dimetilamino)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 111)

15 El compuesto 111 del título (20 mg, 6,6 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo a partir del compuesto 0607-84 (190 mg, 0,68 mmol), 0107-111 (200 mg, 0,68 mmol), hidrato de neocuproína (14 mg, 0,068 mmol), CuI (12 mg, 0,068 mmol) y NaOt-Bu (66 mg, 0,068 mmol) en DMF anhidra (6 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 84 (Ejemplo 59): LCMS: 443 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,748 (s, 9H), 2,16 (s, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,74 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 4,21 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz) 5,94 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,84 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,01 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz).

EJEMPLO 64: Preparación de 2-(6-((dimetilamino)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 115)

20 **Etapa 64a.** *N*-((6-Yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)acetamida (Compuesto 0107-115)

25 A una solución de 3,4-metilendioxibencilamina (10 g, 66,2 mmol) en ácido acético (50 ml) se añadió anhídrido acético (15,27 g, 150 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos. A continuación, se ajustó a PH 7 con NaOH al 10 %. La mezcla se filtró para obtener un sólido que se lavó con agua y se secó al vacío para obtener *N*-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)acetamida en forma de un sólido de color blanco (9,24 g, 77 %). LC-MS: 194 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,84 (s, 3H), 4,12 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 5,98 (s, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 8,28 (s, 1H).

30 Se añadió *N*-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)acetamida (9,24 g, 47,9 mmol) a una solución 1,0 M de monocloruro de yodo en cloruro de metileno (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación la mezcla se vertió en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % y se agitó hasta que desapareció la coloración roja. A continuación, se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró para obtener el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (fase móvil: petróleo/cloruro de metileno = 1/19) para obtener el compuesto *N*-((6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)acetamida en forma de un sólido de color blanco (5,82 g, 38 %). LC-MS: 320 $[\text{M}+1]^+$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,89 (s, 3H), 4,11 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 6,04 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,28 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz).

35 Se añadió *N*-((6-Yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)acetamida (2,4 g, 7,5 mmol) a una solución metanólica de ácido clorhídrico (4 N) (60 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en agua, se ajustó a pH 7 con NaHCO_3 al 10 %, y se filtró para obtener (6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanamina en forma de un sólido de color amarillo (1,76 g, 85 %). LC-MS: 278 $[\text{M}+1]^+$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,88 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 6,02 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,33 (s, 1H).

40 Una mezcla de (6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanamina (1,76 g, 6,35 mmol), NaBH_3CN (4,00 g, 63,5 mmol) y formaldehído (1,9 g, 63,5 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con agua y salmuera, y se secó y se concentró para obtener el compuesto 0107-115 del título en forma de un aceite de color amarillo (700 mg, 36 %). LC-MS: 306 $[\text{M}+1]^+$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,15 (s, 6H), 3,29 (s, 2H), 6,02 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,33 (s, 1H).

45 **Etapa 64b.** 2-(6-((Dimetilamino)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 115)

50 El compuesto 115 del título (27 mg, 15 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto 0607-84 (100 mg, 0,358 mmol), 0107-115 (120 mg, 0,394 mmol), CuI (7 mg, 0,0358 mmol), *t*-BuONa (34 mg, 0,0358 mmol), neocuproína (8 mg, 0,0358 mmol) y DMF (3 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 84 (Ejemplo 59): p.f. 81 ~ 86 °C. LC-MS: 457,2 $[\text{M}+1]^+$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,77 (s, 9H), 2,16 (s, 8H), 2,70 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,28 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,68 (m, 1H).

EJEMPLO 65: Preparación de 2-(6-etilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 85)

Etapa 65a. 5-Etil-6-yodobenzo[d][1,3]dioxol (Compuesto 0107-85)

Se añadió en porciones *t*-BuOK (7,77 g, 69,3 mmol) a una suspensión del compuesto yoduro de metiltrifenilfosfonio (28,0 g, 68,3 mmol) en THF seco (250 ml) durante 10 min a 0 °C. La suspensión resultante de color amarillo se agitó durante 20 min a esta temperatura. Se añadió gota a gota una solución de piperonal (8,0 g, 53,3 mmol) en THF seco (25 ml) a la suspensión anterior y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo) para proporcionar el compuesto 5-vinilbenzo[d][1,3]dioxol (7,4 g, 94 %) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 5,09 (d, 1H, *J* = 11,2 Hz), 5,68 (d, 1H, *J* = 18 Hz), 6,00 (s, 2H), 6,63 (1, 1H, *J*₁ = 11,2 Hz, *J*₂ = 18 Hz), 6,85 (m, 2H), 7,11 (s, 1H).

Una mezcla de 5-vinilbenzo[d][1,3]dioxol (6,0 g, 40,5 mmol) y Pd al 10 %/C (840 mg) en MeOH (50 ml) se hidrogenó durante 8 h a 10 atm. A continuación se filtró el Pd/C y se retiró del MeOH para obtener el compuesto 5-etilbenzo[d][1,3]dioxol (3,0 g, 50 %) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,11 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 2,50 (c, 2H, *J*₁ = 7,2 Hz, *J*₂ = 16 Hz), 5,93 (s, 2H), 6,64 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,77 (m, 2H).

Una mezcla del compuesto 5-etilbenzo[d][1,3]dioxol (3,0 g, 20 mmol), NIS (6,0 g, 22 mmol) y TFA (2,3 g, 20 mmol) en 30 ml de CH₃CN se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Continuación se añadió gota a gota una solución saturada de Na₂S₂O₃ a la mezcla hasta que desapareció la coloración. Se evaporó el CH₃CN al vacío y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto 0107-85 del título (5,3 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. GC-MS 276 [M+1]⁺, RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,06 (t, 3H, *J* = 7,6 Hz), 2,57 (c, 2H, *J* = 7,6 Hz), 6,00 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,30 (s, 1H).

Etapa 65b. 2-(6-Etilbenzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-1-(2-(neopentilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Compuesto 85)

El compuesto 85 del título (40 mg, 26 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto 0607-84 (100 mg, 0,358 mmol), 0107-85 (127 mg, 0,466 mmol), neocuproína (8 mg, 0,0358 mmol), CuI (7 mg, 0,036 mmol) y *t*-BuONa (52 mg, 0,537 mmol) en DMF anhidra (5 ml) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto 84 (Ejemplo 59): p.f. 145-147 °C, LCMS: 428 [M+1]⁺ RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 0,79 (s, 9H), 1,14 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,65 (s a, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,75 (t, 2H, *J* = 5,6 Hz), 2,78 (c, 2H, *J* = 7,6 Hz), 4,23 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 6,01 (s, 2H), 6,21 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,96 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz).

Ensayos biológicos:

Como se ha indicado anteriormente en el presente documento los derivados que se definen en la presente invención poseen actividad antiproliferativa. Estas propiedades se pueden evaluar, por ejemplo, usando uno o más de los procedimientos que se exponen a continuación:

(a) Ensayo *in vitro* que determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la actividad de chaperona HSP90.

Se realizó el ensayo de chaperona HSP90 para medir la capacidad de la proteína HSP90 para replegar la proteína luciferasa desnaturalizada térmicamente. En primer lugar, se incubó HSP90 con diferentes concentraciones de compuestos de ensayo en tampón de desnaturalización (Tris 25 mM, pH 7,5, MgSO₄ 8 mM, gamma globulina bovina al 0,01 % y glicerol al 10 %) a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió proteína luciferasa a la mezcla de desnaturalización y se incubó a 50 °C durante 8 min. La concentración final de HSP90 y luciferasa en la mezcla de desnaturalización fue de 0,375 μM y 0,125 μM, respectivamente. Una muestra de 5 μl de mezcla desnaturalizada se diluyó en 25 μl de tampón de renaturalización (Tris 25 mM, pH 7,5, MgSO₄ 8 mM, gamma globulina bovina al 0,01 % y glicerol al 10 %, ATP 0,5 mM, DTT 2 mM, KCl 5 mM, HSP70 0,3 μM y HSP40 15 μM). La reacción de renaturalización se incubó a temperatura ambiente durante 150 min, seguido de la dilución de 10 μl de la muestra renaturalizada en 90 μl de reactivo de luciferina (Luclite, PerkinElmer Life Science). La mezcla se incubó en la oscuridad durante 5 min antes de leer la señal de luminiscencia en un lector de placas TopCount (PerkinElmer Life Science).

(b) Ensayo competitivo de unión de HSP90 (polarización de fluorescencia).

Se adquirió GM marcada con isotiocianato de fluoresceína (FITC) en InvivoGen (ant-fgl-1). La interacción entre HSP90 y la GM marcada forma la base para el ensayo de polarización de fluorescencia. Una GM marcada con FITC libre y con rápida rotación emite luz de forma aleatoria con respecto al plano de polarización de la luz excitada, dando como resultado un valor inferior del grado de polarización (mP). Cuando la GM está unida a HSP90, la rotación del complejo se ralentiza y la luz emitida se polariza, dando como resultado un valor superior de mP. Este ensayo competitivo de unión se realizó en una placa de 96 pocillos y conteniendo cada ensayo GM marcada y proteína HSP90 purificada (Assay Design, SPP-776F) con una concentración de 10 y 50nM, respectivamente. El tampón de ensayo contenía HEPES 20 mM (pH 7,3), KCl 50 mM, DTT 1 mM, MgCl₂ 50 mM, Na₂MoO₄ 20 mM, NP40 al 0,01 % con 0,1 mg/ml de gamma globulina bovina. Los compuestos se diluyen en DMSO y se añaden al ensayo final antes que la GM marcada con un intervalo de concentraciones de 20uM a 2nM. Se determinó el valor de mP por BioTek Synergy II restando el fondo después de 24 horas de incubación a 4 °C.

La siguiente TABLA B lista los compuestos representativos de la invención y su actividad en los ensayos de HSP90.

En estos ensayos, se usó la siguiente clasificación: I > 10 μ M, 10 μ M > II > 1 μ M, 1 μ M > III > 0,1 μ M, y IV < 0,1 μ M para CI₅₀.

TABLA B

Compuesto N ^o	Chaperona HSP90 (CI ₅₀)	Unión de HSP90 (CI ₅₀)
1	III	III
2	III	III
3	III	IV
4		III
7		III
9		I
11	I	I
12	II	III
13	II	II
14	II	II
15		I
16		I
17	I	I
18		II
19	II	II
21		I
22		II
23		III
24		II
25		III
26		II
27		II
28		III
29		II
30		III
32		III

ES 2 430 217 T3

33		III
34	III	IV
37		IV
40		III
42		III
44		III
46		III
48		II
50		III
51		II
52		III
53		II
54		n
56		III
58		III
60		III
61		III
62		III
64		II
66		III
68		III
70		III
72		III
74		III
76		III
77		III
78		II
79		III
84		III

85		III
86		II
87		III
89		III
101		I
111		IV
113		III
115		I

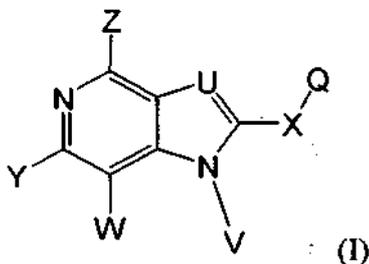
5 Se ha demostrado que un compuesto representativo de la invención tiene un perfil farmacocinético (PK) favorable y un alto grado de penetración cerebral después de la administración sistémica. En un modelo de tMAO (Dellovade, T. Annu. Rev. Neurosci., 2006, 29, 539-563), se ha demostrado que una dosis iv unitaria de 10 mg/kg del compuesto en rata reduce considerablemente el volumen de infarto cerebral total en aproximadamente un 33 % a cuatro horas post-tMCAO.

La bibliografía científica y de patentes a la que se hace referencia en el presente documento establece el conocimiento que está disponible para los expertos en la materia.

10 Mientras que la presente invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a realizaciones preferentes de la misma, los expertos en la materia entenderán que se pueden hacer en la mismas diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del ámbito de la invención incluido en las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula I:



o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en la que

U es N o CH;

W es hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, tior, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir; o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF₃, NO₂, CN, N₃, sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido;

X es O, S, S(O), S(O)₂, N(R₈) o C(O) en la que R₈ es hidrógeno, acilo, alifático o alifático sustituido;

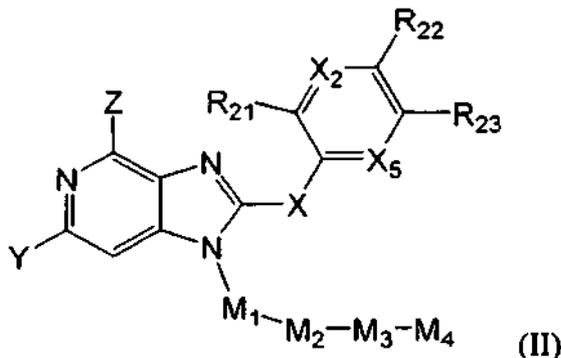
Y es independientemente hidrógeno, halógeno, NO₂, CN o alquilo C₁-C₁₀;

Z es amino, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquilcarbonilamino sustituido o sin sustituir;

Q es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

V es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, lineales o ramificados, en los que uno o más metilenos pueden estar interrumpidos o terminados con O, S, S(O), SO₂, N(R₈), C(O), arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocíclico sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir; en donde R₈ es hidrógeno, acilo, alifático o alifático sustituido.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (II):



o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en la que X₂ y X₅ son independientemente CH o N; R₂₁-R₂₃ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, amino sustituido, hidroxilo, hidroxilo sustituido, tior, tior sustituido, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF₃, NO₂, CN, N₃, carbonilo sustituido, sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; R₂₂ y R₂₃ se pueden tomar junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo cíclico de 5-8 miembros condensado saturado o insaturado opcionalmente sustituido con 0-3 heteroátomos; M₁ está ausente, o es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo o heteroarilo; M₂ está ausente, o es O, S, SO, SO₂, N(R₈) o C=O; M₃ está ausente, o es C=O, O, S, SO, SO₂ o N(R₈); M₄ es hidrógeno, halógeno, CN, N₃, hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino sustituido, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo;

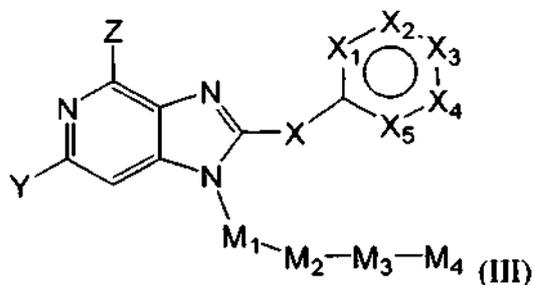
X es O, S, S(O), S(O)₂, N(R₈) o C(O) alquilo C₁-C₁₀; e

Y es independientemente hidrógeno, halógeno, NO₂, CN o alquilo C₁-C₁₀; y

Z es amino, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquilcarbonilamino

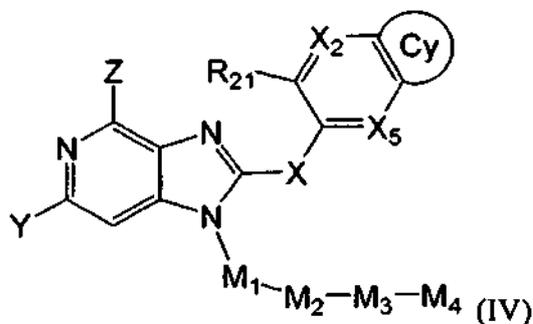
sustituido o sin sustituir.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación I representado por la fórmula (III):



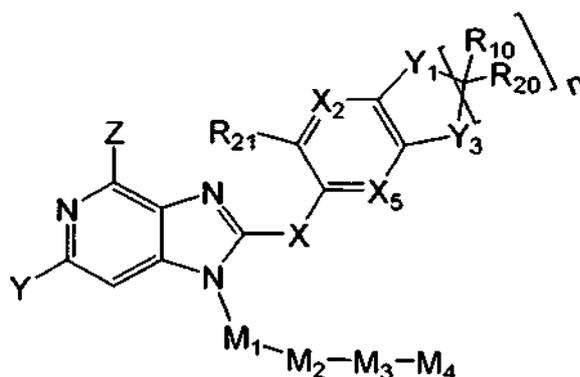
o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en la que X_1 - X_5 son independientemente N o CR_{21} , en la que R_{21} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, amino sustituido, hidroxil, hidroxil sustituido, tiol, tiol sustituido, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF_3 , NO_2 , CN, N_3 , carbonilo sustituido, sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; M_1 está ausente, o es alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , arilo o heteroarilo; M_2 está ausente, o es O, S, SO, SO_2 , $N(R_8)$ o $C=O$; M_3 está ausente, o es $C=O$, O, S, SO, SO_2 o $N(R_8)$; M_4 es hidrógeno, halógeno, CN, N_3 , hidroxil, hidroxil sustituido, amino, amino sustituido, CF_3 , alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; X es O, S, S(O), S(O)₂, $N(R_8)$ o C(O); Y es independientemente hidrógeno, halógeno, NO_2 , CN o alquilo C_1 - C_{10} ; y, Z es amino, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquilcarbonilamino sustituido o sin sustituir.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (IV)



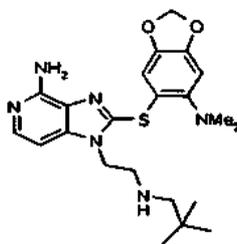
o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en la que X_2 y X_5 son independientemente CH o N; R_{21} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, amino sustituido, hidroxil, hidroxil sustituido, tiol, tiol sustituido, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF_3 , NO_2 , CN, N_3 , carbonilo sustituido, sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, o cicloalquilo sustituido; Cy es un anillo cíclico de 5-8 miembros condensado saturado o insaturado opcionalmente sustituido con 0-3 heteroátomos; M_1 está ausente, o es alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , arilo o heteroarilo; M_2 está ausente, o es O, S, SO, SO_2 , $N(R_8)$ o $C=O$; M_3 está ausente, o es $C=O$, O, S, SO, SO_2 o $N(R_8)$; M_4 es hidrógeno, halógeno, CN, N_3 , hidroxil, hidroxil sustituido, amino, amino sustituido, CF_3 , alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; X es O, S, S(O), S(O)₂, $N(R_8)$ o C(O); Y es independientemente hidrógeno, halógeno, NO_2 , CN o alquilo C_1 - C_{10} ; y, Z es amino, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquilcarbonilamino sustituido o sin sustituir.

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (V):



- o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en la que X_2 y X_5 son independientemente CH o N; R_{21} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, amino sustituido, hidroxilo, hidroxilo sustituido, tiol, tiol sustituido, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, CF_3 , NO_2 , CN, N_3 , carbonilo sustituido, sulfonilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; Y_1 e Y_3 son independientemente O, S, $N(R_8)$, $CH(R_{21})$; n es 1, 2 o 3; M_1 está ausente, o es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , arilo o heteroarilo; M_2 está ausente, o es O, S, SO, SO_2 , $N(R_8)$ o C=O; M_3 está ausente, o es C=O, O, S, SO, SO_2 o $N(R_8)$; M_4 es hidrógeno, halógeno, CN, N_3 , hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino sustituido, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; R_{10} y R_{20} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido; X es O, S, S(O), S(O)₂, $N(R_8)$ o C(O)
- Y es independientemente hidrógeno, halógeno, NO_2 , CN o alquilo C_1-C_{10} ; y, Z es amino, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, alquilcarbonilamino sustituido o sin sustituir.

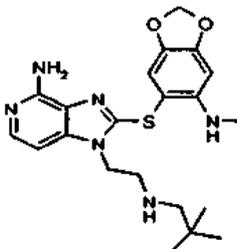
6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



Compuesto 111

20 o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



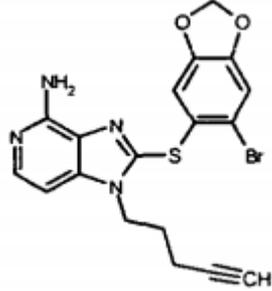
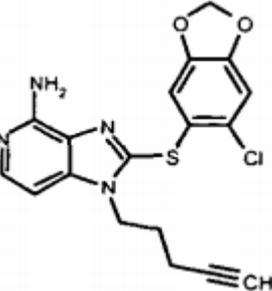
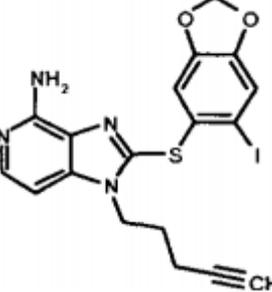
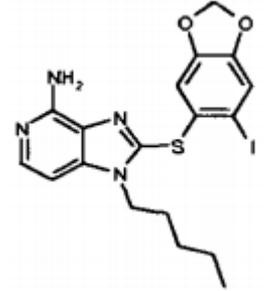
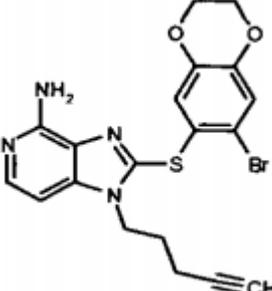
Compuesto 118

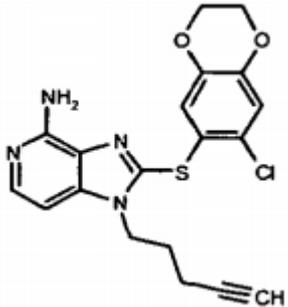
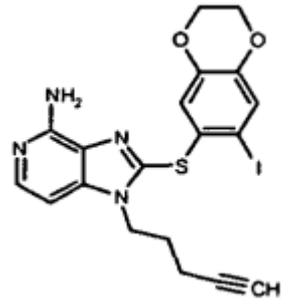
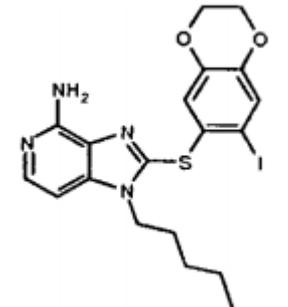
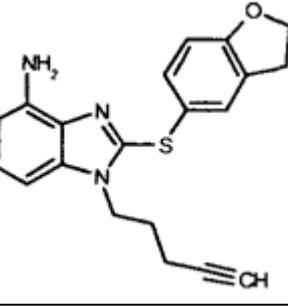
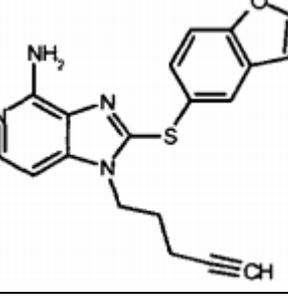
o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

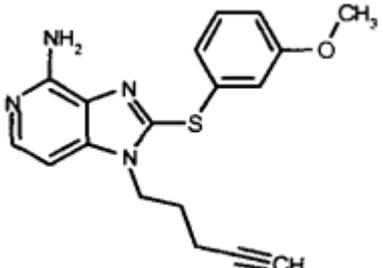
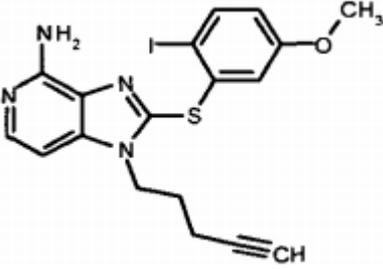
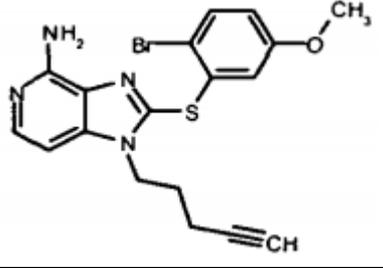
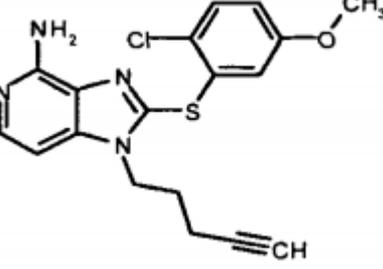
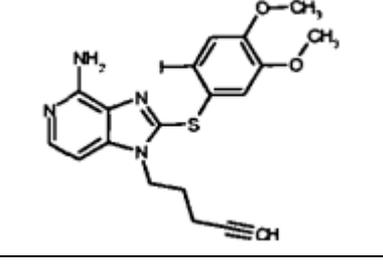
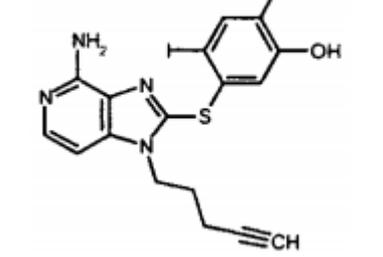
25 8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre los compuestos que se describen en la Tabla A o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y

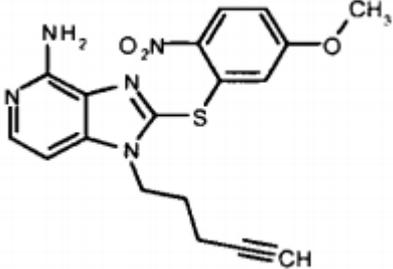
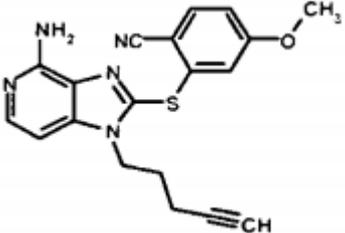
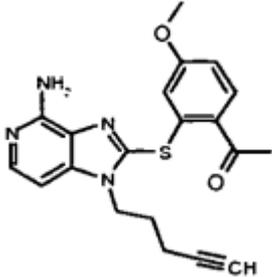
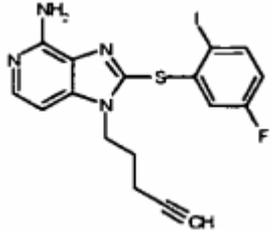
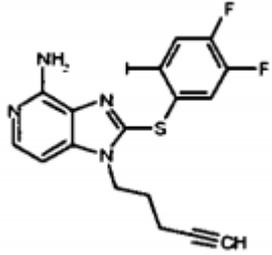
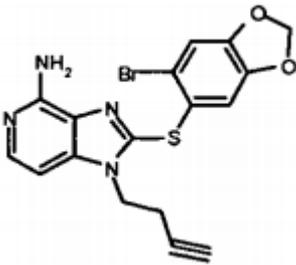
solvatos de los mismos:

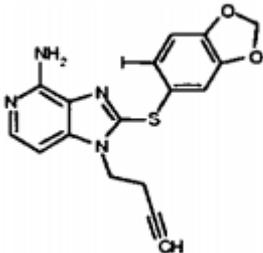
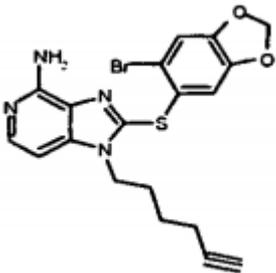
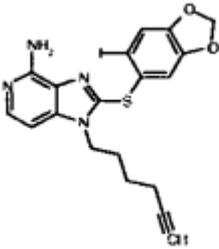
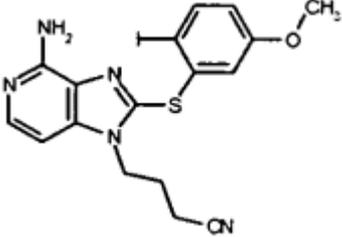
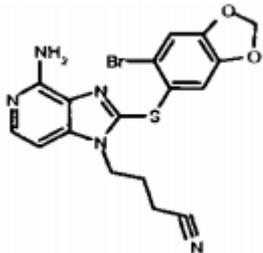
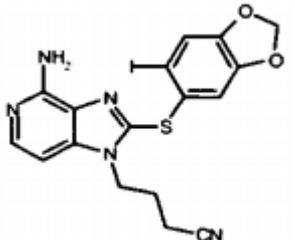
TABLA A

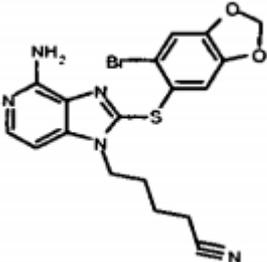
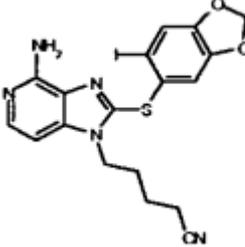
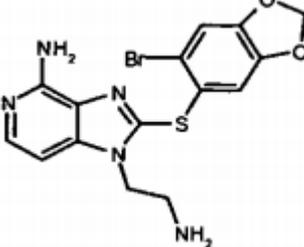
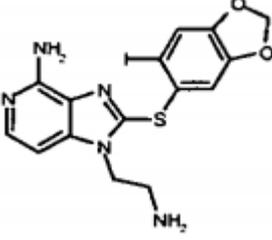
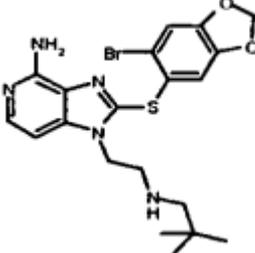
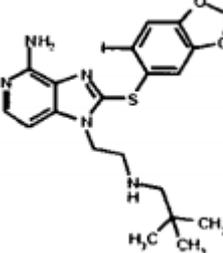
Compuesto N°	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	

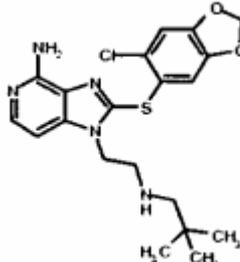
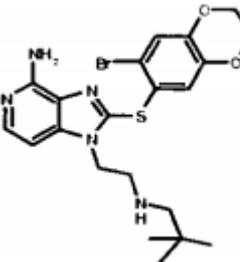
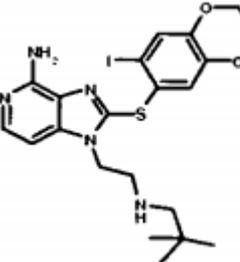
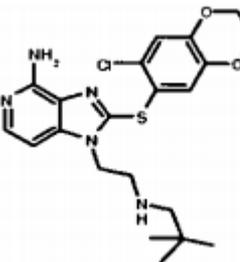
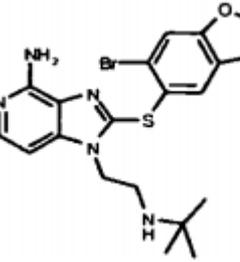
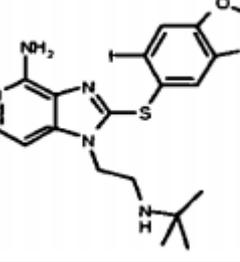
6	
7	
8	
9	
10	

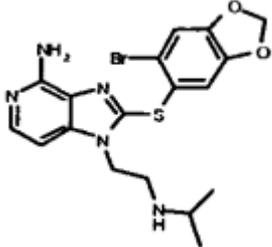
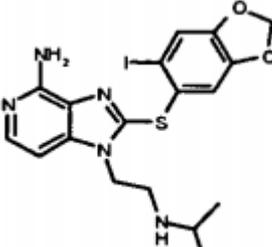
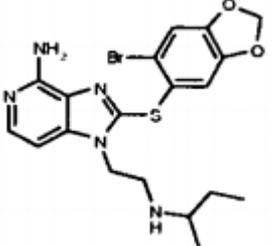
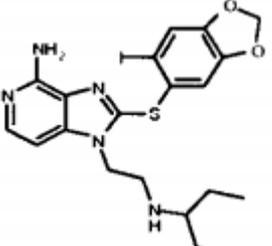
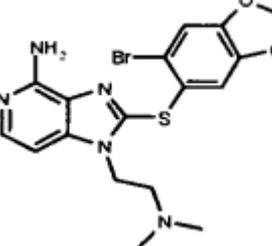
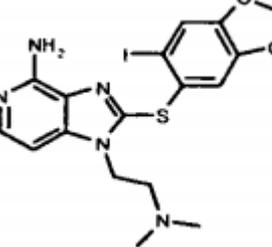
11	 <chem>C#CCCCN1c2ccncc2N1S3=CC=C(OC)C=C3</chem>
12	 <chem>C#CCCCN1c2ccncc2N1S3=CC=C(OC)C(I)=C3</chem>
13	 <chem>C#CCCCN1c2ccncc2N1S3=CC=C(OC)C(Br)=C3</chem>
14	 <chem>C#CCCCN1c2ccncc2N1S3=CC=C(OC)C(Cl)=C3</chem>
15	 <chem>C#CCCCN1c2ccncc2N1S3=C(I)C(OC)C(OC)=C3</chem>
16	 <chem>C#CCCCN1c2ccncc2N1S3=C(I)C(O)C(O)=C3</chem>

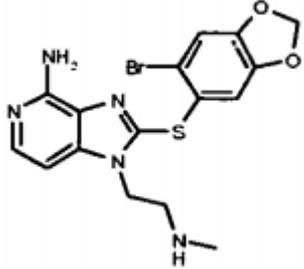
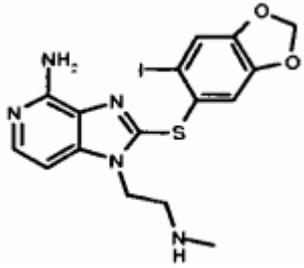
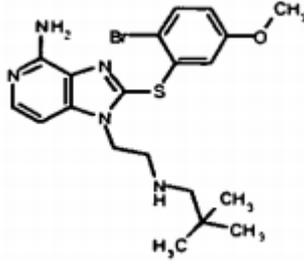
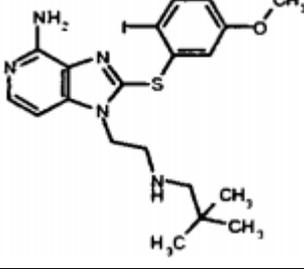
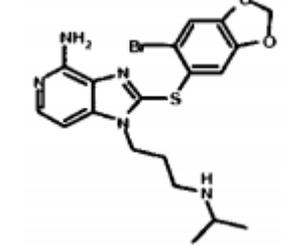
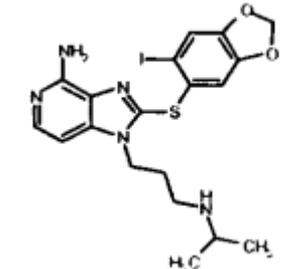
17	 <chem>C#CCCCN1c2ccncc2N1Sc3ccc(OC)cc3[N+](=O)[O-]</chem>
18	 <chem>C#CCCCN1c2ccncc2N1Sc3ccc(OC)cc3C#N</chem>
19	 <chem>C#CCCCN1c2ccncc2N1Sc3cc(OC)c(C(=O)C)cc3</chem>
20	 <chem>C#CCCCN1c2ccncc2N1Sc3cccc(F)c3</chem>
21	 <chem>C#CCCCN1c2ccncc2N1Sc3cc(F)c(F)cc3</chem>
22	 <chem>C#CCCCN1c2ccncc2N1Sc3cc(Br)c4occc4cc3</chem>

23	
24	
25	
26	
27	
28	

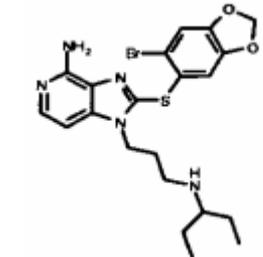
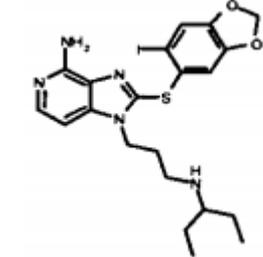
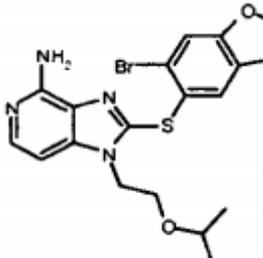
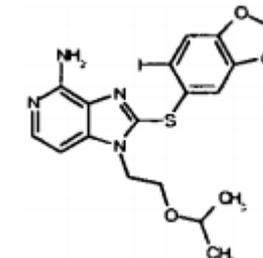
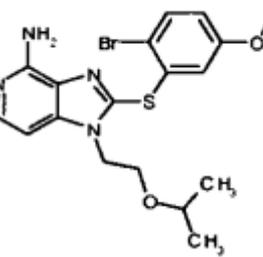
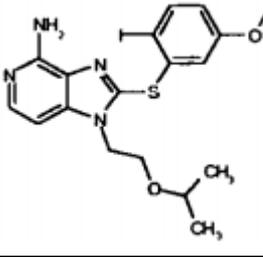
<p>29</p>	
<p>30</p>	
<p>31</p>	
<p>32</p>	
<p>33</p>	
<p>34</p>	

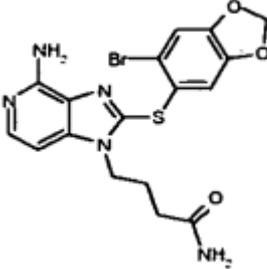
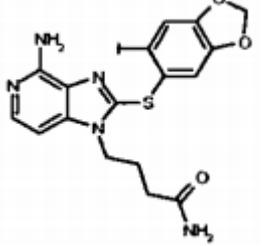
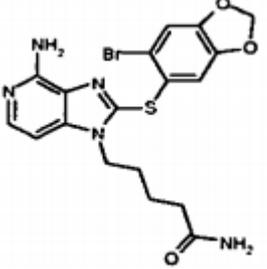
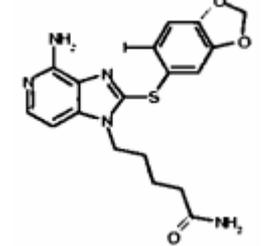
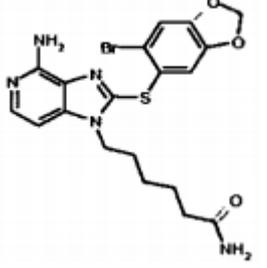
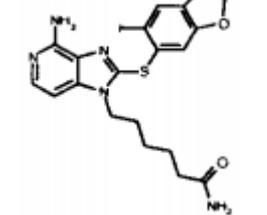
35	 <chem>CC(C)CNCCN1C=NC2=CC=NC=C2N1C3=CC(=C(C=C3)OC(=O)OC)Cl</chem>
36	 <chem>CC(C)(C)NCCN1C=NC2=CC=NC=C2N1C3=CC(=C(C=C3)OC(=O)OC)Br</chem>
37	 <chem>CC(C)(C)NCCN1C=NC2=CC=NC=C2N1C3=CC(=C(C=C3)OC(=O)OC)I</chem>
38	 <chem>CC(C)(C)NCCN1C=NC2=CC=NC=C2N1C3=CC(=C(C=C3)OC(=O)OC)Cl</chem>
39	 <chem>CC(C)(C)NCCN1C=NC2=CC=NC=C2N1C3=CC(=C(C=C3)OC(=O)OC)Br</chem>
40	 <chem>CC(C)(C)NCCN1C=NC2=CC=NC=C2N1C3=CC(=C(C=C3)OC(=O)OC)I</chem>

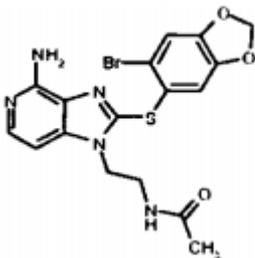
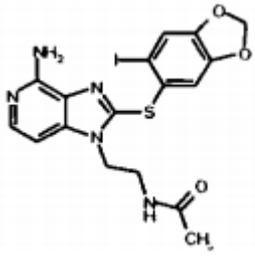
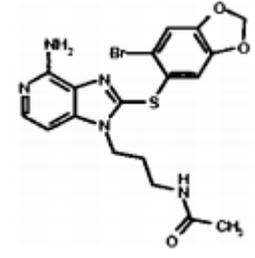
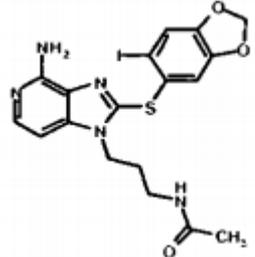
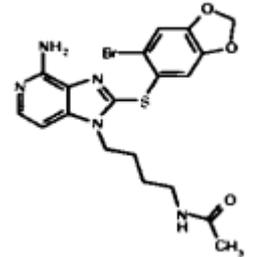
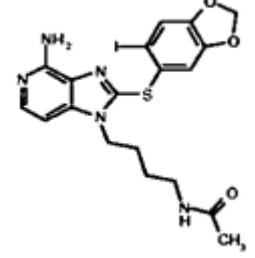
41	
42	
43	
44	
45	
46	

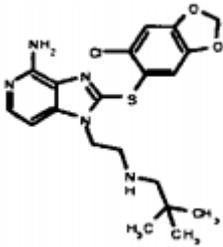
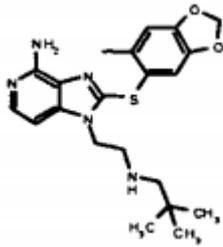
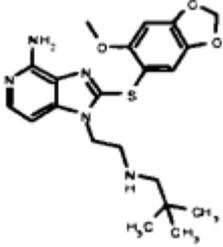
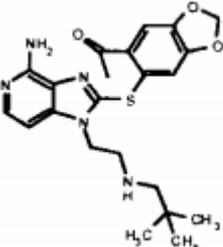
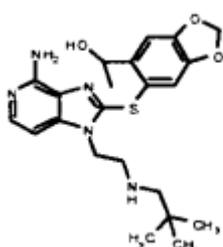
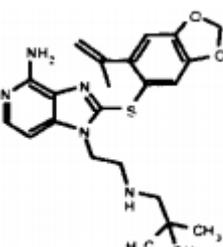
<p>47</p>	
<p>48</p>	
<p>49</p>	
<p>50</p>	
<p>51</p>	
<p>52</p>	

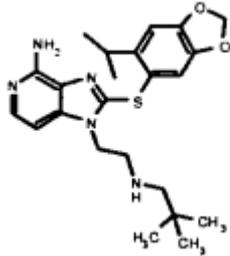
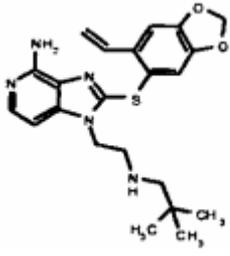
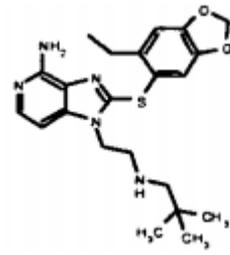
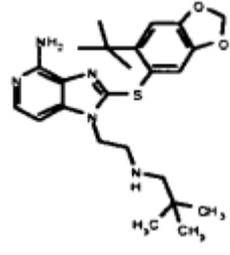
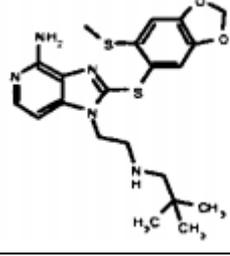
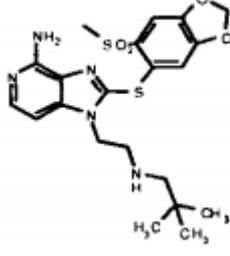
53	
54	
55	
56	
57	
58	

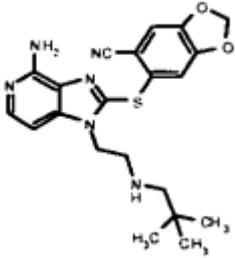
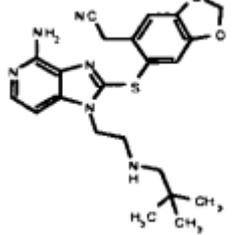
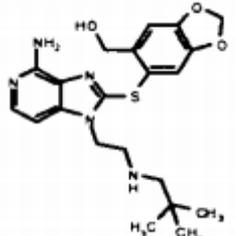
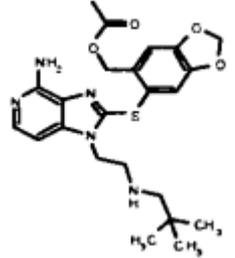
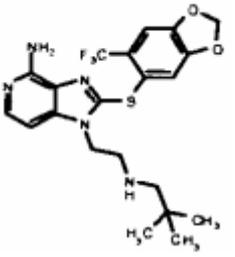
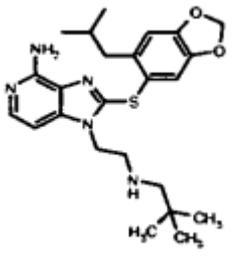
59	 <chem>CC(C)NCCCNC1=NC2=C(N)N=CN=C2S1C1=CC=C(C=C1)OC</chem>
60	 <chem>CC(C)NCCCNC1=NC2=C(N)N=CN=C2S1C1=CC=C(C=C1)OI</chem>
61	 <chem>CC(C)OCCCN1=NC2=C(N)N=CN=C2S1C1=CC=C(C=C1)OC</chem>
62	 <chem>CC(C)OCCCN1=NC2=C(N)N=CN=C2S1C1=CC=C(C=C1)OI</chem>
63	 <chem>CC(C)OCCCN1=NC2=C(N)N=CN=C2S1C1=CC=C(C=C1)OC</chem>
64	 <chem>CC(C)OCCCN1=NC2=C(N)N=CN=C2S1C1=CC=C(C=C1)OC</chem>

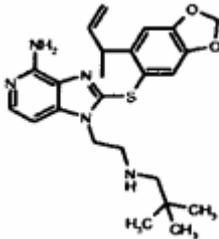
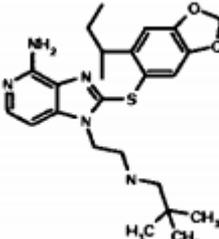
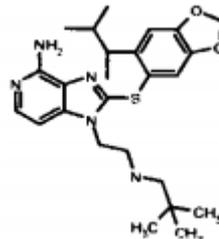
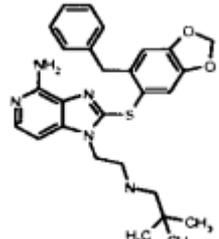
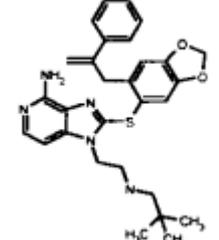
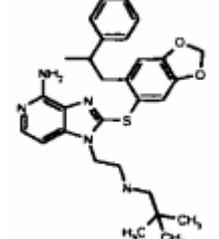
65	 <chem>Nc1cnc2c1n(c2)SCc3cc(Br)cc(OC1OC1)c3CCCCNC(=O)N</chem>
66	 <chem>Nc1cnc2c1n(c2)SCc3cc(I)cc(OC1OC1)c3CCCCNC(=O)N</chem>
67	 <chem>Nc1cnc2c1n(c2)SCc3cc(Br)cc(OC1OC1)c3CCCCNC(=O)N</chem>
68	 <chem>Nc1cnc2c1n(c2)SCc3cc(I)cc(OC1OC1)c3CCCCNC(=O)N</chem>
69	 <chem>Nc1cnc2c1n(c2)SCc3cc(Br)cc(OC1OC1)c3CCCCCCNC(=O)N</chem>
70	 <chem>Nc1cnc2c1n(c2)SCc3cc(I)cc(OC1OC1)c3CCCCCCNC(=O)N</chem>

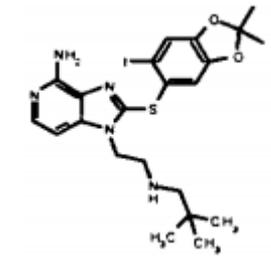
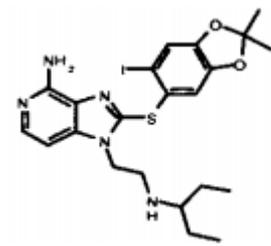
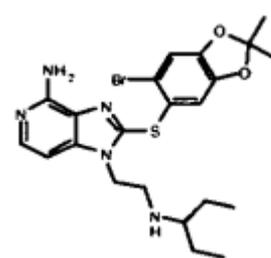
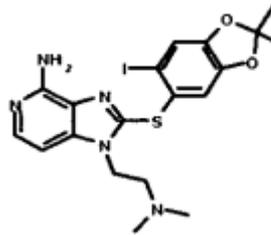
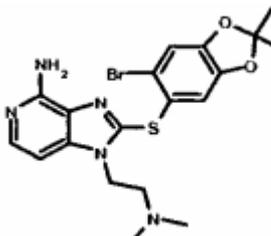
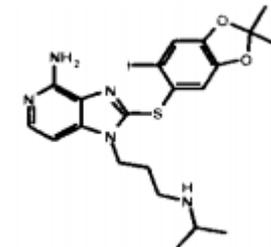
71	
72	
73	
74	
75	
76	

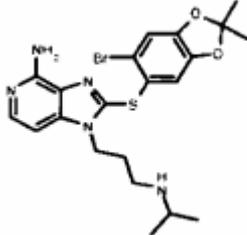
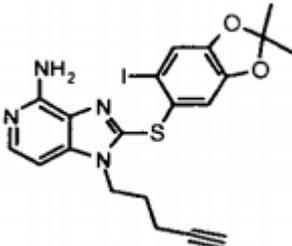
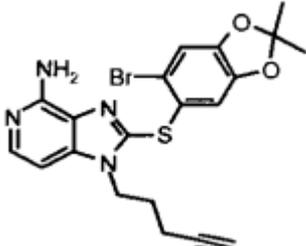
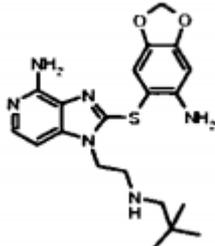
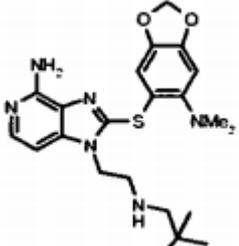
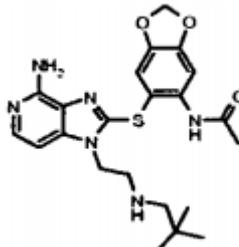
77	
78	
79	
80	
81	
82	

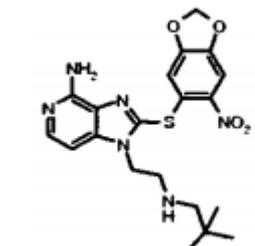
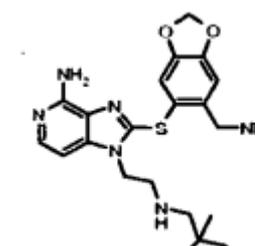
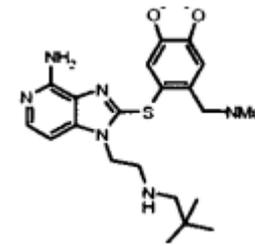
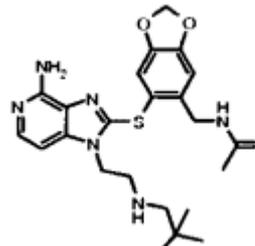
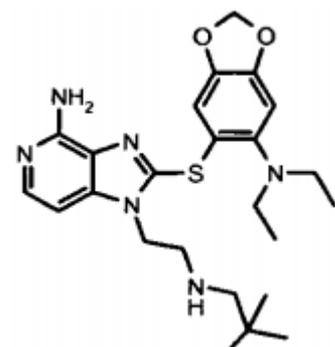
83	
84	
85	
86	
87	
88	

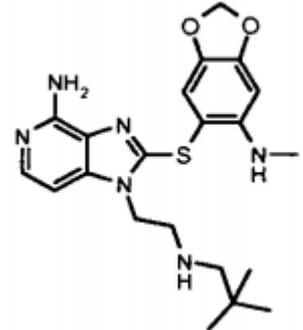
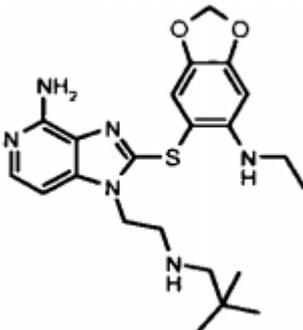
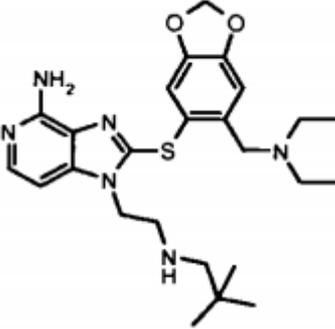
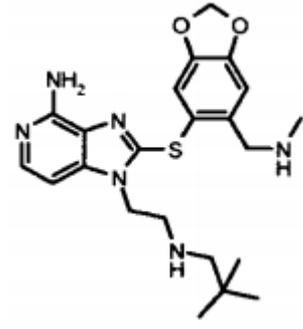
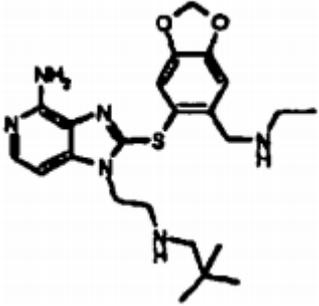
<p>89</p>	
<p>90</p>	
<p>91</p>	
<p>92</p>	
<p>93</p>	
<p>94</p>	

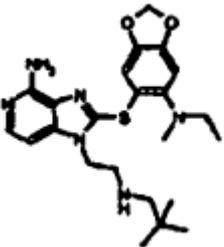
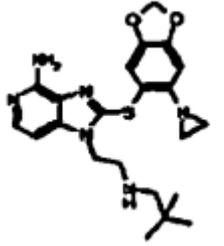
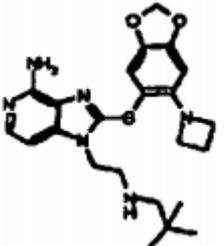
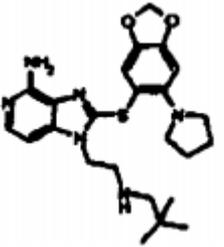
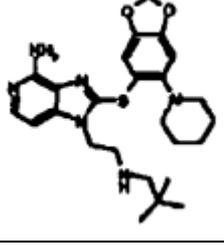
95	
96	
97	
98	
99	
100	

101	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)I3C=NC(=S3)C4=CC=C(N)N=C4NCCCCN</chem>
102	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)I3C=NC(=S3)C4=CC=C(N)N=C4NCCCCN(CC)C</chem>
103	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)Br3C=NC(=S3)C4=CC=C(N)N=C4NCCCCN(CC)C</chem>
104	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)I3C=NC(=S3)C4=CC=C(N)N=C4NCCCCN(C)C</chem>
105	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)Br3C=NC(=S3)C4=CC=C(N)N=C4NCCCCN(C)C</chem>
106	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)I3C=NC(=S3)C4=CC=C(N)N=C4NCCCCCN(C(C)C)C</chem>

107	
108	
109	
110	
111	
112	

<p>113</p>	
<p>114</p>	
<p>115</p>	
<p>116</p>	
<p>117</p>	

118	
119	
120	
121	
122	

123	
124	
125	
126	
127	

9. Composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 10. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o composición de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular que requiere o está facilitado por la expresión de una proteína HSP90.

11. Compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho trastorno proliferativo celular es cáncer.

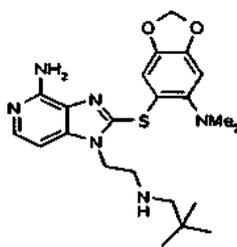
10 12. Compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en papiloma, blastoglioma, sarcoma de Kaposi, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de colon, carcinoma de células escamosas, astrocitoma, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal,

cáncer de tiroides, cáncer pancreático, carcinoma de células renales, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, neuroblastoma, leucemia, linfoma, cáncer vulvar, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Burkitt.

13. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o composición de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o neurodegenerativa.

- 5 14. Compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho trastorno neurodegenerativo se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de poliglutamina, convulsiones, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, distonía de torsión, tortícolis espasmódica y disquinesia, temblor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, hemorragia intracerebral, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral
- 10 amiotrófica, polineuropatía intersticial hipertrófica, retinosis pigmentaria, atrofia óptica hereditaria, paraplejía espástica hereditaria, ataxia progresiva y síndrome de Shy-Drager.

15. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 13 en el que dicho compuesto es de fórmula:



Compuesto 111

- 15 o sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos del mismo.
16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que dicho trastorno proliferativo celular es un cáncer seleccionado entre cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, carcinoma de células renales, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular.
- 20 17. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 en el que dicho cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de pulmón.
18. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o composición de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmune seleccionados entre
- 25 artritis reumatoide (RA), osteoartritis, artritis crónica juvenil, enfermedad de injerto frente al huésped, psoriasis, asma, espondiloartropatía, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, hepatitis alcohólica, diabetes, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, glomerulopatía membranosa, dolor discogénico y lupus eritematoso sistémico.