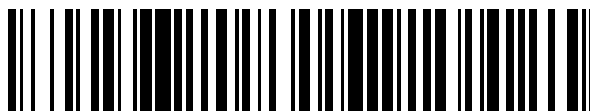


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 258**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 11794793 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2651922**

54 Título: **Indoles como agentes antivirales para el virus respiratorio sincitial**

30 Prioridad:

16.12.2010 EP 10195468

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

31.05.2016

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**COOYMANS, LUDWIG PAUL;
DEMIN, SAMUËL DOMINIQUE;
HU, LILI;
JONCKERS, TIM HUGO MARIA;
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD;
TAHRI, ABDELLAH y
VENDEVILLE, SANDRINE MARIE HELENE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 572 258 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

Indoles como agentes antivirales para el virus respiratorio sincitial

Campo de la invención

5 La invención trata de indoles que tienen actividad antiviral, en particular, que tienen una actividad inhibidora sobre la replicación del virus respiratorio sincitial (RSV, por sus siglas en inglés). La invención trata además de la preparación de estos indoles, composiciones que comprenden estos compuestos y los compuestos para el uso en el tratamiento de infección por virus respiratorio sincitial.

Antecedentes

10 El RSV o virus respiratorio sincitial humano es un virus de RNA grande, miembro de la familia de Paramyxoviridae, subfamilia pneumoviridae junto con el virus RSV bovino. El RSV humano es responsable de un espectro de enfermedades del tracto respiratorio en personas de todas las edades en todo el mundo. Es la principal causa de dolencias del tracto respiratorio inferior durante la lactancia y la infancia. Más de la mitad de los lactantes se encuentran con el RSV en su primer año de vida, y casi todos en los primeros dos años. La infección en niños pequeños puede provocar daño pulmonar que persiste durante años y puede contribuir a daño pulmonar crónico en la vida posterior (sibilancia crónica, asma). Los niños mayores y los adultos a menudo sufren un (fuerte) resfriado común durante la infección por RSV. En la vejez, de nuevo se incrementa la susceptibilidad, y el RSV se ha relacionado con un número de epidemias de neumonía en la vejez que dan como resultado una mortalidad significativa.

15 La infección con un virus de un subgrupo dado no protege contra una infección posterior con un aislado de RSV procedente del mismo subgrupo al siguiente invierno. Así, la reinfección con RSV es común, a pesar de la existencia de solo dos subtipos, A y B.

20 Actualmente, solo se han aprobado tres fármacos para el uso contra la infección por RSV. Un primero es la ribavirina, un análogo nucleosídico, que proporciona un tratamiento en aerosol para la infección grave por RSV en niños hospitalizados. La vía de administración en aerosol, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el coste y el límite de eficacia muy variable limitan su uso. Los otros dos fármacos, RespiGam® (RSV-IG) y Synagis® (palivizumab), inmunoestimulantes de anticuerpos policlonales y monoclonales, están destinados a ser usados de un modo preventivo. Ambos son muy costosos, y requieren administración parenteral.

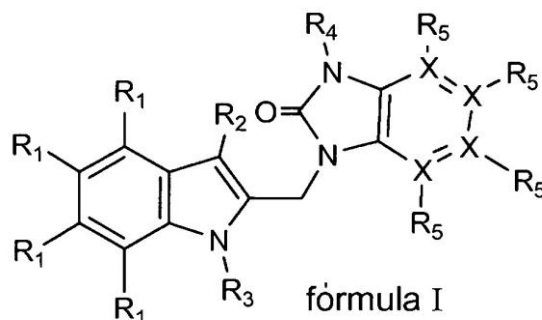
25 Otros intentos de desarrollar una vacuna segura y eficaz contra RSV se han encontrado sin éxito hasta ahora. Las vacunas inactivadas no protegían contra la enfermedad y de hecho en algunos casos potenciaban la enfermedad durante una infección posterior. Las vacunas vivas atenuadas se han probado con éxito limitado. Claramente, hay una necesidad de un fármaco atóxico eficaz y fácil de administrar contra la replicación de RSV. Se preferiría particularmente proporcionar fármacos contra la replicación de RSV que se pudieran administrar oralmente.

30 Una referencia titulada "imidazopiridine and imidazopirimidine antiviral agents" es el documento WO 01/95910 que, de hecho, se refiere a agentes antivirales de bencimidazol. Se presenta que los compuestos de este documento tienen actividad antiviral, y sin embargo con valores de EC₅₀ a lo largo de un amplio intervalo de 0,001 μm a tanto como 50 μM (lo que normalmente no representa la actividad biológica deseada). Otra referencia, que se refiere a agentes antivirales para RSV de 2-metilbencimidazol sustituido, en el mismo intervalo de actividades, es el documento WO 03/053344. Otra referencia anterior relacionada sobre compuestos en el mismo intervalo de actividades es el documento WO 02/26228 que trata de agentes antivirales de bencimidazolona. Una referencia sobre relaciones de estructura-actividad, con respecto a la inhibición de RSV, de compuestos de bencimidazolona sustituidos en 5, es X.A. Wang y cols., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 4592-4598.

35 Se desea proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad antiviral. Particularmente, se desearía proporcionar nuevos fármacos que tuvieran actividad inhibidora de la replicación de RSV. Además, se desearía recuperar estructuras de compuestos que permitieran obtener actividades biológicas antivirales del orden de magnitud en las regiones más fuertes de la técnica anterior (es decir, en la parte baja del susodicho intervalo de hasta 50 μM), y preferiblemente a un nivel de aproximadamente el más activo, más preferiblemente de una actividad aún más fuerte, de los compuestos divulgados en la técnica. Un deseo adicional es encontrar compuestos que tengan actividad antiviral oral.

Sumario de la invención

40 50 A fin de dirigirse mejor a uno o más de los deseos precedentes, la invención, en un aspecto, presenta compuestos indólicos antivirales representados por la fórmula I, un N-óxido, una sal por adición, una amina cuaternaria, un complejo metálico o una forma estereoquímicamente isómera de los mismos;



en donde cada X es independientemente C o N;

R₁ se selecciona del grupo de H, halógeno, alcoxi C₁-C₆, CF₃ y OCF₃;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆ y CO(R₇);

5 R₃ es -(CR₈R₉)_n-R₁₀;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, SO₂-R₈, CH₂CF₃, SO₂CH₃ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R₅ está presente cuando X es C y se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, CO(R₇), CF₃ y halógeno;

10 R₅ está ausente cuando X es N;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en OH, O(alquilo C₁-C₆), NH₂, NHSO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, NHSO₂NHCH₃, NHSO₂(alquilo C₁-C₆), NHSO₂(cicloalquilo C₃-C₇) y N(alquilo C₁-C₆)₂, NR₈R₉, NR₉R₁₀;

n es un número entero de 2 a 6;

15 R₈ y R₉ se eligen cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇ o R₈ y R₉ tomados juntos forman un anillo alifático de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, S, O;

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, OH, CN, F, CF₂H, CF₃, C(=NOH)NH₂, CONR₈R₉, COOR₈, CONR₈SO₂R₉, CON(R₈)SO₂N(R₈R₉), NR₈R₉, NR₈COOR₉, OCOR₈, NR₈SO₂R₉, SO₂NR₈R₉, SO₂R₈ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

20 En una realización preferida, R₇ se selecciona del grupo que consiste en OH, O(alquilo C₁-C₆), NH₂, NHSO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, NHSO₂NHCH₃, NHSO₂(alquilo C₁-C₆), NHSO₂(cicloalquilo C₃-C₇) y N(alquilo C₁-C₆)₂;

R₈ y R₉ se eligen cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇

o R₈ y R₉ tomados juntos forman un anillo alifático de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo N, S, O;

25 R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, OH, CN, F, CF₂H, CF₃, CONR₈R₉, COOR₈, CONR₈SO₂R₉, CON(R₈)SO₂N(R₈R₉), NR₈R₉, NR₈COOR₉, OCOR₈, NR₈SO₂R₉, SO₂NR₈R₉, SO₂R₈ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

Preferiblemente, R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, SO₂-R₈ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

30 En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos precedentes para el uso en el tratamiento de infecciones por RSV en animales de sangre caliente, preferiblemente seres humanos. En otro aspecto más, la invención reside en el uso de un compuesto como el definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento en el tratamiento de infecciones por RSV.

35 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el definido anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional más, la invención proporciona métodos para preparar los compuestos definidos anteriormente.

Descripción detallada de la invención

- Las moléculas de fórmula I, desviándose de la técnica anterior, tienen en un lado (el lado derecho en la fórmula según se representa) un resto indol sustituido. La invención, en un sentido amplio, se basa en el reconocimiento acertado de que estos compuestos indólicos sustituidos poseen generalmente una interesante actividad inhibidora de RSV. Por otra parte, estos compuestos permiten el acceso a actividades anti-RSV en las regiones superiores (es decir, el extremo inferior de los valores de EC_{50}) del intervalo disponible en las referencias mencionadas anteriormente. Particularmente, sobre la base de estos compuestos, se pueden descubrir estructuras moleculares que incluso superan a los compuestos de referencia en cuanto a las actividades biológicas.
- La presente invención se describirá adicionalmente con respecto a realizaciones particulares y con referencia a ciertos ejemplos, pero la invención no se limita a los mismos sino solo por las reivindicaciones. Cuando se usa el término "que comprende" en las presentes descripción y reivindicaciones, no excluye otros elementos o etapas. Cuando se usa un artículo indefinido o definido cuando se hace referencia a un nombre singular, p. ej. "un(a)" o "uno", "el(la)", esto incluye un plural de ese nombre a menos que se indique específicamente otra cosa.
- Según se usa en la presente memoria, alquilo C_1-C_6 como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.
- Alquilo C_1-C_{10} como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 10 átomos de carbono tales como los grupos definidos para alquilo C_{1-6} y heptilo, octilo, nonilo, 2-metilhexilo, 2-metilheptilo, decilo, 2-metilnonilo y similares.
- Se entiende que el término 'alqueno C_2-C_{10} ' usado en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo comprende radicales hidrocarbonados insaturados de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace y que tienen preferiblemente un doble enlace y de 2 a 10 átomos de carbono tales como etenilo, propenilo, buten-1-ilo, buten-2-ilo, penten-1-ilo, penten-2-ilo, hexen-1-ilo, hexen-2-ilo, hexen-3-ilo, 2-metilbuten-1-ilo, hepten-1-ilo, hepten-2-ilo, hepten-3-ilo, hepten-4-ilo, 2-metilhexen-1-ilo, octen-1-ilo, octen-2-ilo, octen-3-ilo, octen-4-ilo, 2-metilhepten-1-ilo, nonen-1-ilo, nonen-2-ilo, nonen-3-ilo, nonen-4-ilo, nonen-5-ilo, 2-metilocten-1-ilo, decen-1-ilo, decen-2-ilo, decen-3-ilo, decen-4-ilo, decen-5-ilo, 2-metilnonen-1-ilo y similares.
- Siempre que un grupo alqueno C_2-C_{10} esté conectado a un heteroátomo, preferiblemente está conectado a través de un átomo de carbono saturado.
- Alcoxi C_1-C_6 , como un grupo o parte de un grupo, define un radical O-alquilo(C_1-C_6), en donde el alquilo C_{1-6} tiene, independientemente, el significado dado anteriormente.
- Cicloalquilo C_3-C_7 es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.
- El término $-(CR_8R_9)_n$ usado en la presente memoria descriptiva define n repeticiones del subgrupo CR_8R_9 , en donde cada uno de estos subgrupos se define independientemente.
- El término halógeno es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.
- Se debe apreciar que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden ser cualesquiera en tal resto con tal de que sea químicamente estable.
- Radicales usados en las definiciones de las variables incluyen todos los posibles isómeros a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.
- Cuando cualquier variable se presenta más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.
- Siempre que se use posteriormente en la presente memoria, se entiende que el término "compuestos de fórmula (I)" o "los presentes compuestos" o un término similar incluye los compuestos de fórmula general (I), sus *N*-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isómeras.
- Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros de quiralidad y existen como formas estereoquímicamente isómeras.
- El término "formas estereoquímicamente isómeras", según se usa anteriormente en la presente memoria, define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables que puedan poseer los compuestos de fórmula (I).
- A menos que se mencione o indique otra cosa, la denominación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras que pueda poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de la presente invención tanto en forma pura

como mezcladas entre sí están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Formas estereoisómeras puras de los compuestos y los productos intermedios que se mencionan en la presente memoria se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantiómeras o diastereoisómeras de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o productos intermedios. En particular, el término 'estereoisómeramente puros' trata de compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisómero de al menos 80% (es decir, mínimo de 90% de un isómero y máximo 10% de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisómero de 100% (es decir 100% de un isómero y nada de los otros), más en particular, compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisómero de 90% hasta 100%, aún más en particular que tienen un exceso estereoisómero de 94% hasta 100% y lo más en particular que tienen un exceso estereoisómero de 97% hasta 100%. Los términos 'enantiómeramente puro' y 'diastereoisómeramente puro' se deben entender de un modo similar, pero teniendo en cuenta entonces el exceso enantiómero, respectivamente el exceso diastereoisómero de la mezcla en cuestión.

Formas estereoisómeras puras de los compuestos y productos intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoisómeras con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido canforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se puede separar mediante técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de las materias primas apropiadas, con tal de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materias primas enantiómeramente puras.

Los racematos diastereoisómeros de fórmula (I) se pueden obtener separadamente mediante métodos convencionales. Métodos de separación física apropiados que se pueden emplear ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej. cromatografía en columna.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias o complejos metálicos y los productos intermedios usados en la preparación de los mismos, la configuración estereoquímica absoluta no se determinó experimentalmente. Un experto en la técnica es capaz de determinar la configuración absoluta de tales compuestos usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

También se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el ion conjugado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o la purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Se entiende que las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en la presente memoria comprenden las formas salinas por adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente al tratar la forma de base con tal ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, p. ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas de sal por adición de metal o amina atóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales amónicas, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término sal por adición, según se usa anteriormente en la presente memoria, también comprende los solvatos,

que los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos son capaces de formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

5 El término "amina cuaternaria", según se usa anteriormente en la presente memoria, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar mediante la reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, p. ej. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden usar otros reaccionantes con buenos grupos de salida, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Iones conjugados farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El ion conjugado de elección se puede introducir usando resinas de intercambio iónico.

10 Se entienden que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan hasta el llamado *N*-óxido.

15 Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de unión, quelación y complejación con metales y por lo tanto pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Se pretende que tales derivados metalados de los compuestos de fórmula (I) estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautómera. Se pretende que tales formas, aunque no estén indicadas explícitamente en la fórmula anterior, se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

20 Se apreciará que los compuestos de la invención, con referencia a las susodichas partes izquierda y derecha de fórmula I, presentan una gran variedad de modificación.

Sin apartarse del alcance global de la invención, ciertas realizaciones se analizan con más detalle posteriormente.

En una realización preferida, R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alcoxi C_1-C_6 , CF_3 y OCF_3 . En una realización preferida adicional, R_1 en la posición *para* con respecto a $N-R_3$ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y todas las otras R_1 son H. En otra realización preferida, el halógeno es bromo o cloro.

25 En otra realización preferida, R_3 comprende una cadena de $-(CR_8R_9)_n$ en la que R_8 y R_9 son preferiblemente H y n es 2-4. Preferiblemente, R_{10} se selecciona del grupo que consiste en OH, F, CF_2H , CF_3 , SO_2R_8 y CN. Preferiblemente, R_8 es metilo.

En una realización preferida, R_4 es cicloalquilo C_3-C_7 , más preferiblemente ciclopropilo.

30 En una realización preferida y más preferiblemente junto con las otras realizaciones preferidas, una X es N y las otras X' son C. En la realización más preferida, la X que es N es la X en la posición *para* con respecto a $N-R_4$.

Preferiblemente, como mucho una R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno. Lo más preferiblemente, todas las R_5 son H.

Compuestos preferidos son los compuestos listados en la tabla 1 posterior. Los más preferidos son los compuestos número 1, 2 y 3.

35 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante los métodos descritos posteriormente, usando métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Las materias primas usadas en la presente memoria están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos habituales conocidos en la técnica tales como los métodos divulgados en libros de referencia estándar. Métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos anteriormente.

40 Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, que se incorpora en la presente mediante referencia.

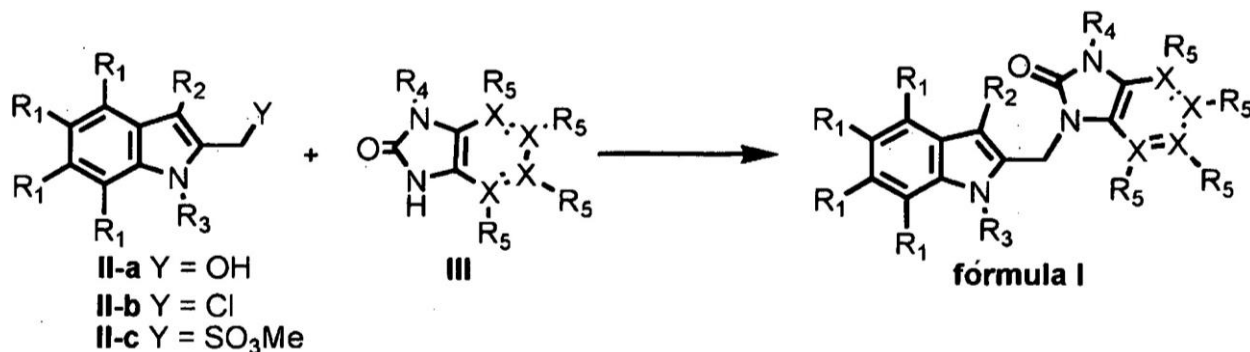
45 Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar según los esquemas de reacción analizados en la presente memoria posteriormente. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes en los esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se efectúa mediante procedimientos estándar, que son conocidos por un químico de experiencia normal.

El esquema 1 ilustra un método para la preparación de compuestos de fórmula I, donde R_1 a R_5 y X se definen como anteriormente.

50 En referencia al esquema 1, un compuesto de fórmula I se puede sintetizar al acoplar 2-hidroxiimtilenindol II-a con 2-oxo-imidazopiridina sustituida en N^3 o con 2-oxo-imidazobenceno sustituido en N^3 III con un método conocido en la técnica tal como la reacción de Mitsunobu que usa dicarboxilato de azadiisopropilo y trifetilfosfina en un disolvente

adecuado tal como DMF o THF. Alternativamente, el compuesto de fórmula I se puede preparar mediante desplazamiento de Y, que es un haluro, preferiblemente cloro **II-b**, o un sulfonato tal como el mesilato **II-c** en presencia de una base tal como hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como DMF o THF.

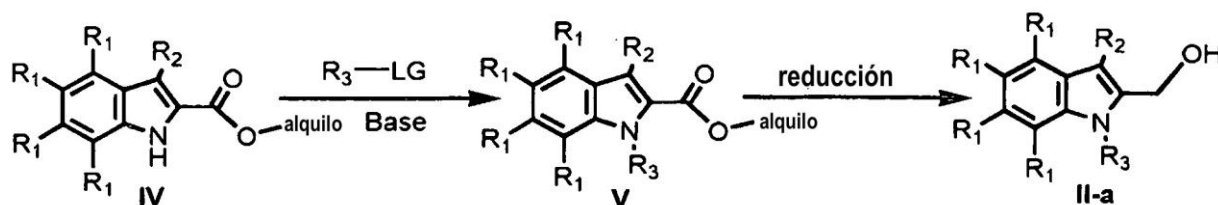
5 Esquema 1



Preparación del compuesto II-a

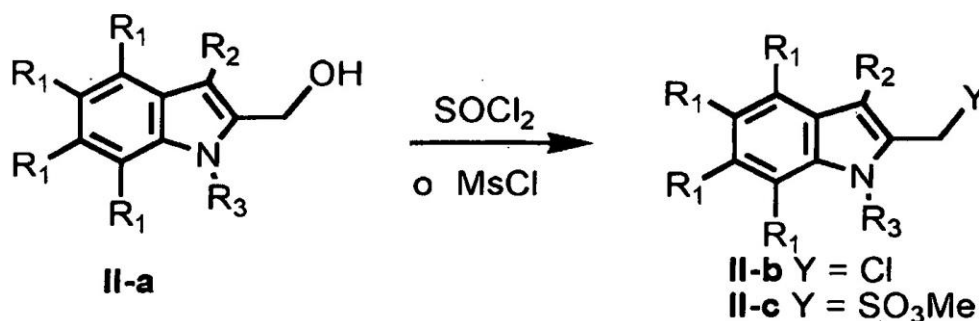
Las materias primas **IV** usadas en esta invención están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar, pero no limitado a, mediante métodos conocidos en la técnica tales como síntesis de Reissert o síntesis de Fischer, reacción de tales indoles con R₃-LG, donde LG es un grupo de salida tal como un haluro, preferiblemente bromo, o un sulfonato, en presencia de una base tal como hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, para dar el compuesto **V** (esquema 2). La conversión del éster alquílico del compuesto **V** en el alcohol **II-a** se llevó a cabo con un hidruro metálico tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como THF, metanol o etanol.

Esquema 2



El tratamiento del alcohol **II-a** con cloruro de tionilo proporciona el 2-clorometilindol **II-b**. Alternativamente, el alcohol **II-a** se puede transformar en el producto intermedio **II-c** mediante una reacción con cloruro de metanosulfonylo en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiltilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano (esquema 3).

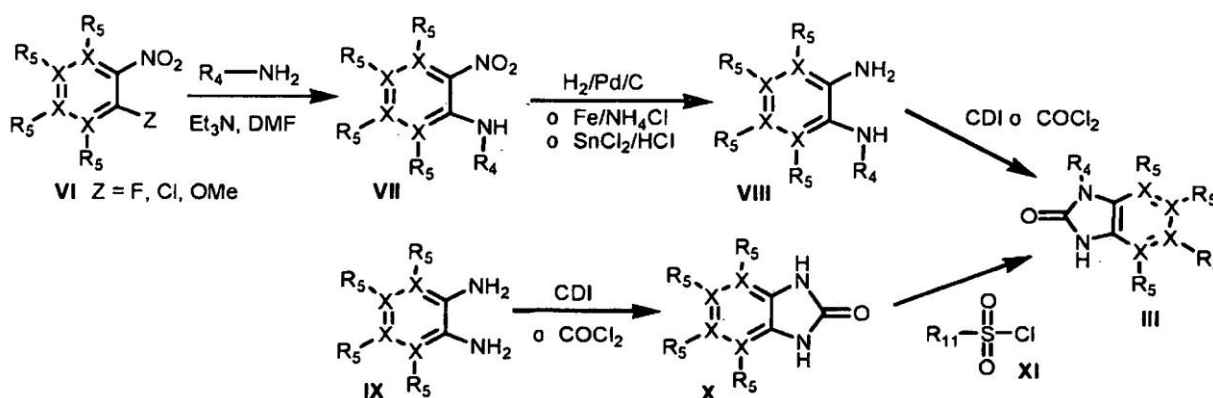
Esquema 3



Los compuestos **III** se pueden sintetizar usando el procedimiento representado en el esquema 4. El desplazamiento de Z, que es un haluro, preferiblemente flúor, o un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, de nitropiridina o del nitroarilo **VI** con una amina, en un disolvente adecuado tal como THF o DMF, en presencia de una base orgánica tal

como trietilamina o diisopropiletilamina, da el compuesto **VII**. La reducción del grupo nitro hasta la amina **VIII** se puede realizar de un modo catalítico usando hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio o platino, en un disolvente adecuado tal como metanol, o de un modo estequiométrico usando hierro en presencia de cloruro amónico o cloruro de estaño en presencia de ácido clorhídrico concentrado. La ciclación de la diamina **VIII** resultante usando CDI, fosgeno o trifosgeno, en un disolvente tal como acetonitrilo o THF, proporciona bencimidazolonas sustituidas en N³ **III**. Alternativamente, un compuesto de tipo **III** se puede preparar partiendo de dianilinas **IX** disponibles comercialmente que se pueden ciclar mediante cierre de anillo con CDI, fosgeno o trifosgeno para dar productos intermedios de tipo **X**. La alquilación o la sulfonilación del nitrógeno de la urea de **X** se puede efectuar mediante una reacción de Mitsunobu con alcoholes disponibles comercialmente, o mediante desplazamiento del cloro en los compuestos de tipo **XI** para dar el compuesto de fórmula **III**.

Esquema 4



Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente al hacer reaccionar la materia prima de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, p. ej. peróxido sódico, peróxido potásico; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiacidos tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico sustituido con halo, p. ej. ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej. hidroperóxido de *t*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej. etanol y similares, hidrocarburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano y mezclas de tales disolventes.

Se pueden obtener formas estereoquímicamente isómeras puras de los compuestos de fórmula (I) mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, p. ej., distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos y similares.

Los compuestos de fórmula (I) que se preparan en los procedimientos descritos anteriormente en la presente memoria son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que sean suficientemente básicos o ácidos se pueden convertir en las correspondientes formas salinas diastereoisómeras mediante la reacción con un ácido quiral adecuado, respectivamente una base quiral. Dichas formas salinas diastereoisómeras se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante un álcali o ácido. Un modo alternativo para separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de las materias primas apropiadas, con tal de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materias primas enantiómeramente puras.

En un aspecto adicional, la presente invención trata de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según se especifica en la presente memoria, o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) según se especifica en la presente memoria, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz, en este contexto, es una cantidad suficiente para actuar profilácticamente contra, para estabilizar o para reducir una infección viral y en particular una infección viral por RSV, en sujetos infectados o sujetos con riesgo de ser infectados. En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como la

especificada en la presente memoria, que comprende mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), según se especifica en la presente memoria, o de un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) que se especifican en la presente memoria.

- 5 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier realización de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con propósitos de administración: Como composiciones apropiadas, se pueden citar todas las composiciones habitualmente empleadas para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal por adición o complejo metálico, como el ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un
- 10 vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una variedad de formas dependiendo de la forma o la preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para administración oralmente, rectalmente, percutáneamente o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos habituales se puede emplear como tal, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y
- 15 soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para

20 composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretenden convertir, poco antes de usar, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel.

- 30 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar a través de inhalación o insuflación oral por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración de este modo. Así, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en la forma de una solución, una suspensión o un polvo seco, prefiriéndose una solución. Cualquier sistema desarrollado para el aporte de soluciones, suspensiones o polvos secos a través de inhalación o insuflación oral es adecuado para la
- 35 administración de los presentes compuestos.

Así, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración mediante inhalación o insuflación a través de la boca que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran a través de la inhalación de una solución en dosis nebulizadas o aerosolizadas.

- 40 Es especialmente ventajoso formular las susodichas composiciones farmacéuticas en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Unidad de dosificación unitaria, según se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, supositorios, sobres
- 45 de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables y similares y múltiples segregados de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivirales. Infecciones virales tratables usando los compuestos y los métodos de la presente invención incluyen las infecciones provocadas por orto- y paramixovirus y en particular por virus respiratorio sincitial (RSV) humano y bovino. Por otra parte, un número de los compuestos de esta invención es activo contra cepas de RSV mutadas. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta

50 invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en cuanto a la biodisponibilidad, incluyendo una semivida, valores de AUC y máximos aceptables y carecen de fenómenos desfavorables tales como comienzo rápido y retención tisular insuficientes.

- La actividad antiviral in vitro contra RSV de los presentes compuestos se probó en una prueba como la descrita en la parte experimental de la descripción y también se puede demostrar en un ensayo de reducción de rendimiento viral. La actividad antiviral in vivo contra RSV de los presentes compuestos se puede demostrar en un modelo de prueba usando ratas del algodón según se describe en Wyde y cols. (Antiviral Research (1998), 38, 31-42).
- 55

Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-RSV, los compuestos de fórmula (I) o cualquier realización de los mismos, sus *N*-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y

formas estereoquímicamente isómeras, son útiles en el tratamiento de individuos que experimenten una infección viral, particularmente una infección por RSV, y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus, en particular el virus respiratorio sincitial.

- 5 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier realización de los mismos se pueden usar como medicamentos. Dicho uso como un medicamento comprende la administración sistémica a sujetos infectados viralmente o a sujetos sensibles a infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección viral, en particular la infección por RSV.

- 10 La presente invención también se refiere al uso de los presentes compuestos o cualquier realización de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones virales, particularmente una infección por RSV.

- 15 En general, se contempla que una cantidad diaria antiviralmente eficaz sería de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen de 1 a 1.000 mg y en particular de 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

- 20 La dosificación y la frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y el estado físico general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Por otra parte, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de esta invención. Por lo tanto, los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en la presente memoria solo son recomendaciones.

- 25 Además, la combinación de otro agente antiviral y un compuesto de fórmula (I) se puede usar como un medicamento. Así, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) y (b) otro compuesto antiviral, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en un tratamiento antiviral. Los diferentes fármacos se pueden combinar en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con interferón β o factor de necrosis tumoral α a fin de tratar o prevenir infecciones por RSV.

- 30 La invención se ilustrará en lo sucesivo en la presente memoria con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

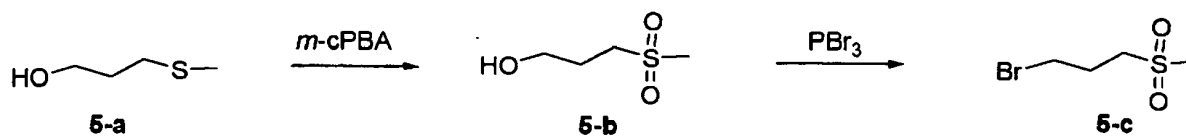
Los compuestos P43 y P71 se proporcionan con propósitos de ilustración.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 35 Síntesis de productos intermedios

Todos los productos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula I buscados se sintetizan como se describe en los siguientes esquema 5 a esquema 9.



Esquema 5: síntesis de 1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano **5-c**

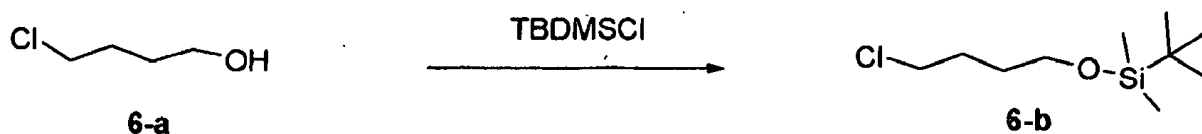
- 40 Etapa 1 : Síntesis de 3-(metilsulfonyl)propan-1-ol **5-b**

- 45 El alcohol **5-a** (200 g, 1.900 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (2.000 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C. El *m*-CPBA al 85% en agua (970 g, 5.700 mmol) se añadió en porciones manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 15 h. La mezcla se filtró a través de un bloque de celita. El filtrado se purificó mediante una columna de desarrollo rápido (Eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 y a continuación acetato de etilo:metanol = 10:1) para dar el producto intermedio **5-b** (75 g, 29%).

Etapa 2 : Síntesis de 1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano **5-c**

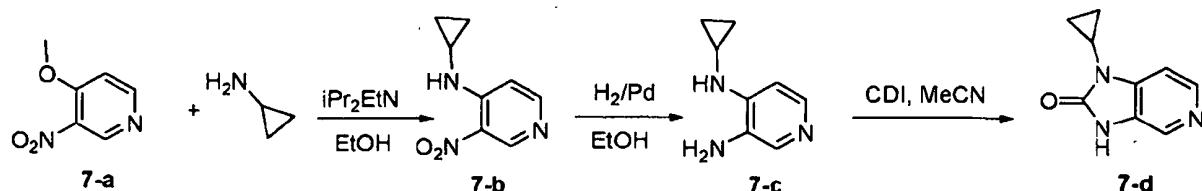
El producto intermedio **5-b** (75 g, 543 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (750 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C. El

tribromuro de fósforo (53,6 ml, 570 mmol) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 15 h. La mezcla se vertió en agua de hielo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera (2 x 1.500 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto **5-c** del epígrafe (77 g, 71%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,25 – 2,40 (m, 2 H) 2,91 (s, 3 H) 3,1-3,2 (m, 2H) 3,5-3,6 (m, 2H).



Esquema 6: síntesis de *tert*-butil(4-clorobutoxi)dimetilsilano **6-b**

El alcohol **6-a** (100 g, 920 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (1.000 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0°C y a continuación se añadieron imidazol (81,5, 1.200 mmol) y TBDMS-Cl (152 g, 1.010 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y a continuación se filtró. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl al 10% y salmuera. La solución resultante se secó sobre MgSO₄, se filtró y a continuación se concentró para dar los compuestos **6-b** del epígrafe (100 g, 50%) como un aceite incoloro.



Esquema 7: síntesis de 1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **7-d**

15 Etapa 1: Síntesis de *N*-ciclopropil-3-nitropiridin-4-amina **7-b**

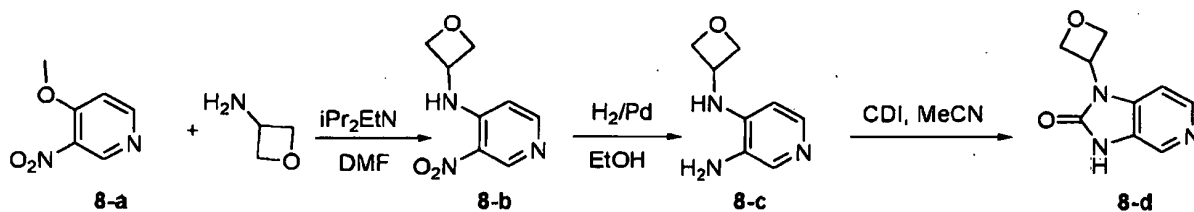
Se sometieron a reflujo durante 3 horas 4-metoxi-3-nitropiridina **7-a** (CAS 31872-62-5) (200 g, 1.300 mmol), ciclopropilamina (185,5 g, 3.250 mmol) y diisopropiletilamina (336 g, 2.600 mmol) en etanol seco (800 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C. El sólido se recogió mediante filtración. La torta filtrante se lavó con etanol frío (150 ml). El sólido se secó para proporcionar el compuesto **7-b** del epígrafe (167 g, 72% de rendimiento) como un polvo blanco.

20 Etapa 2: Síntesis de *N*¹-ciclopropilpiridin-3,4-diamina **7-c**

El producto intermedio **7-b** (167 g, 932 mmol) en etanol (1.400 ml) se hidrogenó [3,4 bar (50 psi)] a 20°C con Pd al 10%/C húmedo (34 g) como un catalizador durante la noche. Después de la absorción de H₂ (3 eq.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se lavó con metil-*ter*-butil-éter para proporcionar el compuesto **7-c** del epígrafe (133 g, 95%) como un polvo amarillo.

25 Etapa 3: Síntesis de 1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **7-d**

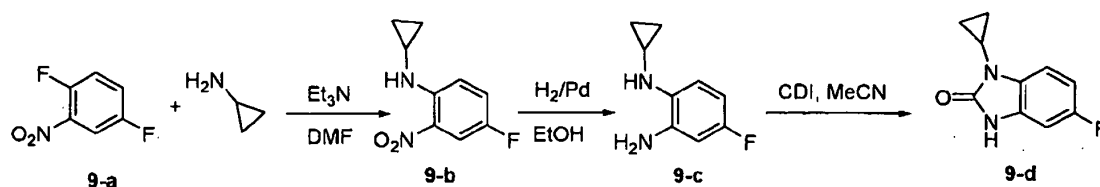
Se añadió carbonildiimidazol (151,8 g, 936 mmol) a una solución del producto intermedio **7-c** (133 g, 891,4 mmol) en CH₃CN (1.800 ml) a 0°C. Se dejó que la reacción se calentara hasta 10°C y se agitó durante 1 h. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con CH₃CN (200 ml) para proporcionar el compuesto **7-d** del epígrafe (101 g, 65%) como un polvo blanco.



30

Esquema 8: síntesis de 1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **8-d**

El compuesto **8-d** se preparó del mismo modo que el compuesto **7-d** usando 3-aminooxetano como materia prima.

Esquema 9: síntesis de 1-ciclopropil-5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona **9-d**Etapa 1: Síntesis de *N*-ciclopropil-4-fluoro-2-nitroanilina **9-b**

5 Se disolvió 1,4-difluoro-2-nitrobenzene **9-a** (CAS 364-74-9) (15 g, 94,3 mmol) en DMF (500 ml). Se añadió ciclopropilamina (7 ml, 100 mmol) seguida por trietilamina (30 ml, 217 mmol). La mezcla resultante se filtró a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El sólido naranja se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano y metanol para dar el producto intermedio **9-b** (16 g, 86%) como un sólido naranja.

10 $m/z = 197$ (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,63 - 0,68 (m, 2 H), 0,88 - 0,95 (m, 2 H), 2,54 - 2,55 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de *N*¹-ciclopropil-4-fluorobenceno-1,2-diamina **9-c**

15 El producto intermedio **9-b** (16 g, 82 mmol) en etanol (200 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente con Pd al 10%/C húmedo como un catalizador durante la noche. Después de la absorción de H₂ (3 eq.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se lavó con etanol para proporcionar el compuesto **9-c** del epígrafe (12,8 g, 94%) como un sólido blanco. $m/z = 167$ (M+H)⁺.

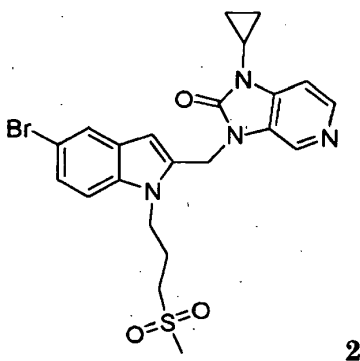
Etapa 3: Síntesis de 1-ciclopropil-5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona **9-d**

20 Se añadió carbonildiimidazol (13,15 g, 81 mmol) a una solución del producto intermedio **9-c** (12,8 g, 77,3 mmol) en CH₃CN (150 ml) a 0°C. Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. El disolvente se retiró y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando CH₂Cl₂/metanol para dar un sólido pardo claro que se trituró en éter dietílico para dar el compuesto **9-d** (7,4 g, 50%) como un sólido blanco. $m/z = 193$ (M+H)⁺.

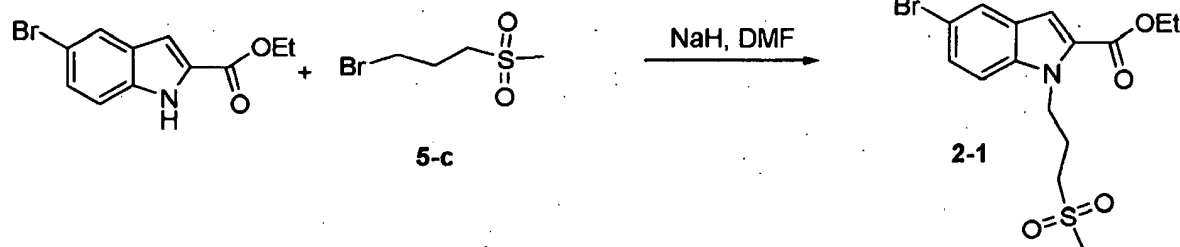
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 - 1,08 (m, 2 H) 1,08 - 1,20 (m, 2 H) 2,89 (m, 1 H) 6,75 - 6,84 (m, 1 H) 6,87 (dd, *J*=8,53, 2,51 Hz, 1 H) 7,10 (dd, *J*=8,53, 4,27 Hz, 1 H) 10,33 (s an., 1 H)

Ejemplo 2

25 Síntesis de 3-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **2**



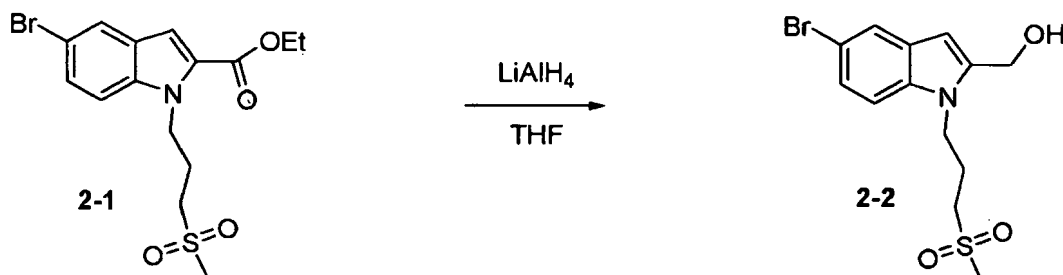
Etapa 1 : Síntesis de 5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **2-1**



Se disolvió 5-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (CAS 16732-70-0) (2,3 g, 8,6 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y a continuación se añadió suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (0,52 g, 12,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se añadió 1-bromo-3-(metilsulfonil)propano **5-c** (2,6 g, 12,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en solución de hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite pardo en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol para dar el compuesto **2-1** del epígrafe (3,2 g, 96%) como un sólido blanco.

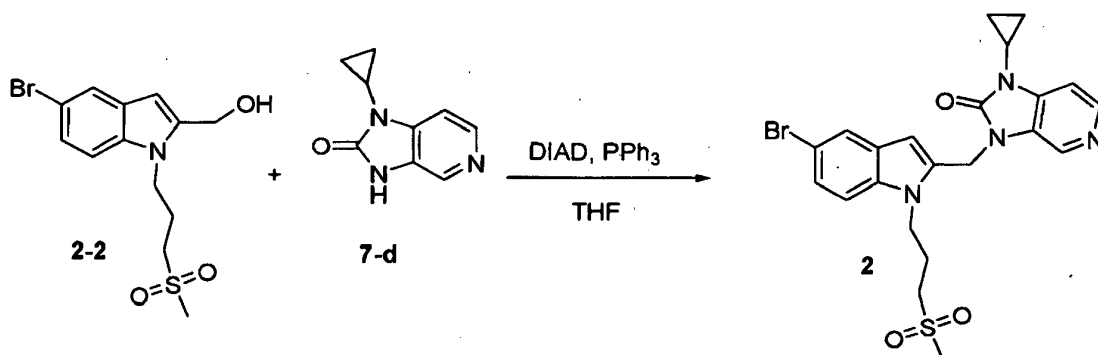
$m/z = 389$ (M+H)⁺.

Etapa 2 : Síntesis de (5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metanol **2-2**



Se añadió a temperatura ambiente hidruro de litio y aluminio (solución 2 M en THF, 5,2 ml, 10,4 mmol) a una solución del producto intermedio **2-1** (3,2 g, 8,24 mmol) en THF (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de acetato de etilo y etanol. La mezcla resultante se vertió en solución de hielo/agua y a continuación se filtró sobre celita. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol como el eluyente. El producto **2-2** se recogió (2,5 g, 88%) como un sólido blanco. $m/z = 347$ (M+H)⁺.

Etapa 3 : Síntesis de 3-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **2**



Se añadió DIAD (94%, 0,71 ml, 1,36 mmol) gota a gota a temperatura ambiente a una solución agitada del producto intermedio **2-2** (0,5 g, 1,3 mmol), trifetilfosfina (0,37 g, 1,4 mmol) y la piridobencimidazolona **7-d** (0,34 g, 2 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluido con acetato de etilo/CH₂Cl₂ y a continuación CH₂Cl₂/metanol para dar el compuesto **2** del epígrafe (458 mg, 70%) como un sólido

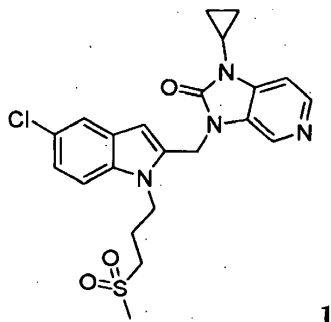
blanco.

$m/z = 504 (M+H)^+$. 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,99 - 1,07 (m, 2 H), 1,13 - 1,21 (m, 2 H), 2,11 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,93 - 2,99 (m, 1 H), 3,00 - 3,07 (m, 2 H), 4,37 - 4,48 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 2 H), 7,30 (dd, $J=8,8, 1,8$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)

5 Ejemplo 3

Los Compuestos **1**, **5**, **6** y **8** se prepararon del mismo modo que el compuesto **2**.

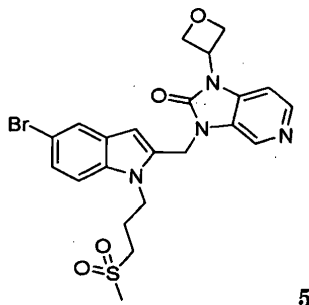
3-((5-Cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **1**



$m/z = 460 (M+H)^+$

10 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 - 0,97 (m, 2 H), 1,02 - 1,10 (m, 2 H), 1,86 - 1,99 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,98 - 3,03 (m, 1 H), 3,10 - 3,18 (m, 2 H), 4,38 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 5,75 (s, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 7,16 (dd, $J=8,8, 2,0$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)

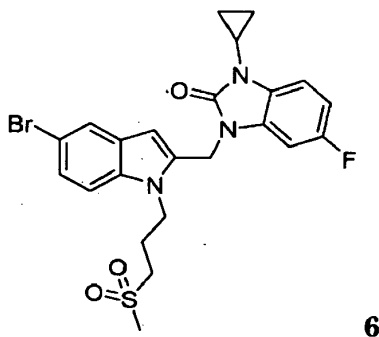
3-((5-Bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **5**



15 $m/z = 520 (M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,92 (ddd, $J=15,2, 7,8, 7,7$ Hz, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,13 (m, 2 H), 4,38 (t, $J=7,7$ Hz, 2 H), 4,97 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 5,07 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,56 (tdd, $J=7,8, 7,8, 6,3, 6,1$ Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 7,28 (dd, $J=8,8, 2,0$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,41 - 8,57 (m, 1 H)

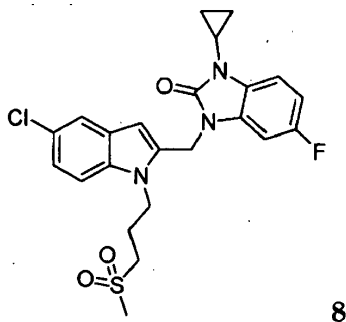
20 3-((5-Bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona **6**



$m/z = 521 (M+H)^+$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H), 1,09 - 1,17 (m, 2 H), 2,11 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,92 (m, 1 H), 2,97 - 3,05 (m, 2 H), 4,38 - 4,47 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 6,76 - 6,84 (m, 1 H), 6,87 (dd, $J=8,4$, 2,0 Hz, 1 H), 7,12 (dd, $J=8,4$, 4,5 Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,30 (dd, $J=8,8$, 2,0 Hz, 1 H), 7,72 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H)

5 3-((5-Cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona **8**

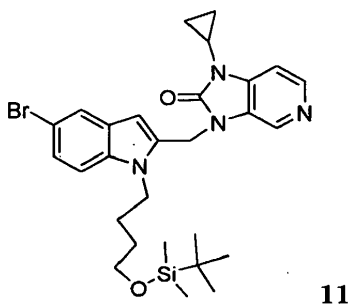


$m/z = 477$ (M+H) $^+$.

10 ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 - 1,05 (m, 2 H), 1,10 - 1,17 (m, 2 H), 2,11-2,17 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,89 - 2,96 (m, 1 H), 2,97 - 3,05 (m, 2 H), 4,39 - 4,46 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 6,77 - 6,84 (m, 1 H), 6,88 (dd, $J=8,4$, 2,4 Hz, 1 H), 7,12 (dd, $J=8,7$, 4,4 Hz, 1 H), 7,17 (m, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 7,56 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H)

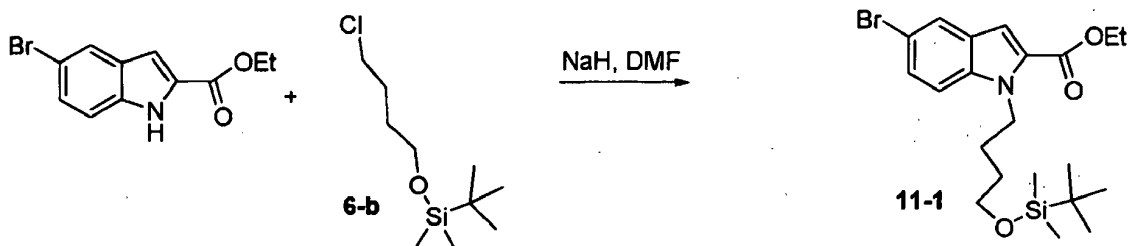
Ejemplo 4

Síntesis de 3-((5-bromo-1-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)butil)-1*H*-indol-2-il)-metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **11**



15

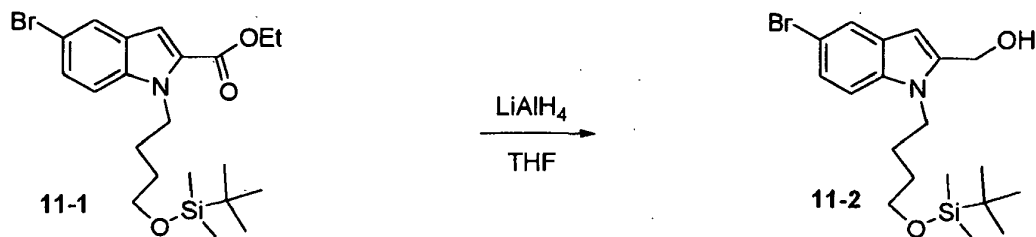
Etapa 1 : Síntesis de 5-bromo-1-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)butil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **11-1**



20 El 5-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo que está disponible comercialmente (CAS 16732-70-0) (3 g, 11 mmol) se disolvió en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y a continuación se añadió suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (0,49 g, 12,3-mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió el *tert*-butil(4-clorobutoxi)dimetilsilano **6-b** (2,5 g, 11,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 días. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y a continuación se vertió en solución de agua de hielo y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar un aceite naranja. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/heptano para dar el compuesto **11-1** de epígrafe (3,93 g, 77%) como un aceite incoloro. $m/z = 455$ (M+H) $^+$.

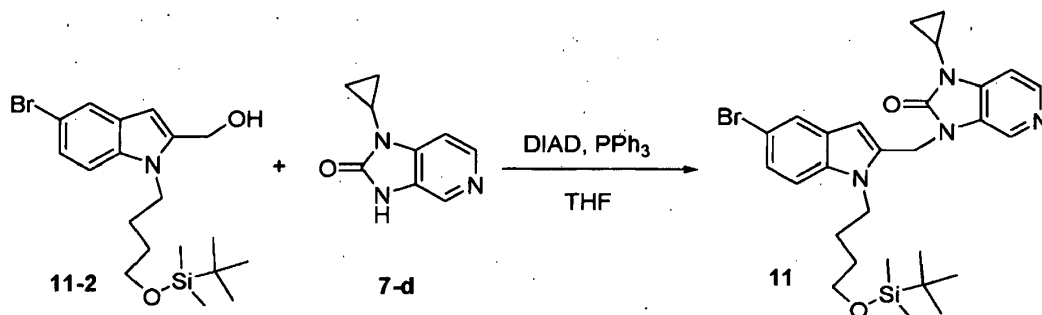
25

Etapas 2 : Síntesis de (5-bromo-1-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)butil)-1*H*-indol-2-il)-metanol **11-2**



Se añadió a -78°C solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF (8 ml, 8 mmol) a una solución del producto intermedio **11-1** (3,93 g, 6,72 mmol) en THF (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de acetato de etilo en etanol. Esta mezcla se vertió en solución de agua de hielo y la mezcla resultante se filtró sobre celita. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol como el eluyente. El producto intermedio **11-2** se recogió como un aceite incoloro (2,68 g, 96%). $m/z = 413$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapas 3 : Síntesis de 3-((5-bromo-1-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)butil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **11**

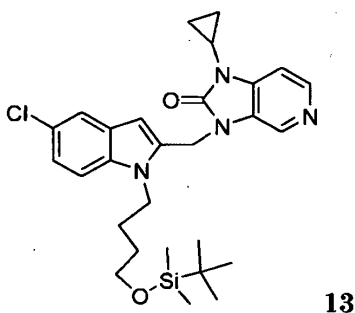


Se añadió DIAD (94%, 0,38 ml, 1,96 mmol) gota a gota a temperatura ambiente a una solución agitada del producto intermedio **11-2** (0,77 g, 1,86 mmol), trifetilfosfina (0,54 g, 2,05 mmol) y la piridobencimidazolona **7-d** (0,34 g, 2 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se concentró hasta sequedad, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluido con acetato de etilo/ CH_2Cl_2 y a continuación CH_2Cl_2 /metanol para dar el producto **11** del epígrafe (1,06 g, 61%) como un aceite incoloro.

$m/z = 570$ ($\text{M}+\text{H}^+$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -0,02 (s, 6 H), 0,79 - 0,83 (m, 9 H), 0,88 - 0,96 (m, 2 H), 1,03 - 1,12 (m, 2 H), 1,36 - 1,58 (m, 4 H), 2,93 - 3,03 (m, 1 H), 3,51 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 4,24 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 7,22 (dd, $J=8,8, 2,0$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H)

Ejemplo 5

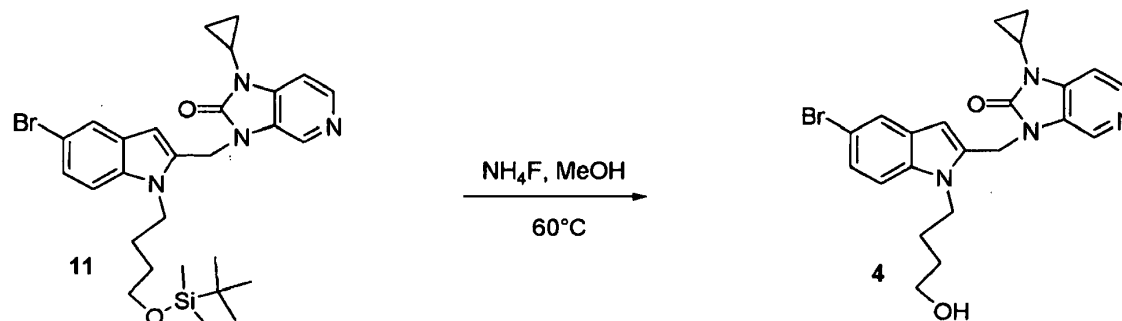
Síntesis de 3-((5-cloro-1-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)butil)-1*H*-indol-2-il)etil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **13**



El Compuesto **13** se preparó del mismo modo que el compuesto **11** partiendo del indol disponible comercialmente. $m/z = 526$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 6

Síntesis de 3-((5-bromo-1-(4-hidroxibutil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **4**



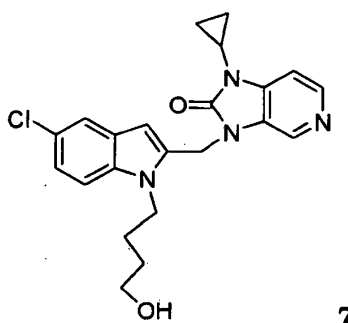
5 El producto intermedio **11** (1,06 g, 1,14 mmol) se disolvió en metanol (30 ml) y a continuación se añadió fluoruro amónico (0,172 g, 4,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, a continuación el disolvente se retiró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con diclorometano-metanol para dar el producto como un sólido blanco (323 mg, 62%). $m/z = 456$ (M+H)⁺.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 - 0,97 (m, 2 H), 1,03 - 1,13 (m, 2 H), 1,32 - 1,53 (m, 4 H), 2,99 (dt, *J*=7,0, 3,4 Hz, 1 H), 3,34 - 3,40 (m, 2 H), 4,23 (t, *J*=7,4 Hz, 2 H), 4,40 (t, *J*=5,0 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 7,23 (dd, *J*=8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H)

Ejemplo 7

15 Los compuestos **7**, **9**, **10**, **15** y **16** se prepararon del mismo modo que el compuesto **4** partiendo de los correspondientes índoles disponibles comercialmente.

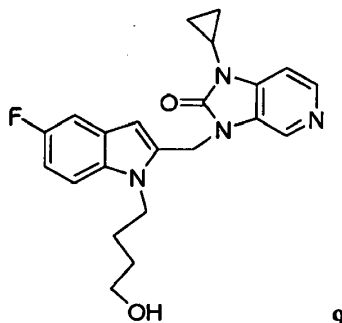
3-((5-Cloro-1-(4-hidroxibutil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **7**



$m/z = 456$ (M+H)⁺.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,87 - 0,97 (m, 2 H), 1,03 - 1,14 (m, 2 H), 1,31 - 1,57 (m, 4 H), 2,99 (m, 1 H), 3,26 - 3,43 (m, 2 H), 4,23 (t, *J*=7,3 Hz, 2 H), 4,40 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 7,12 (dd, *J*=8,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H)

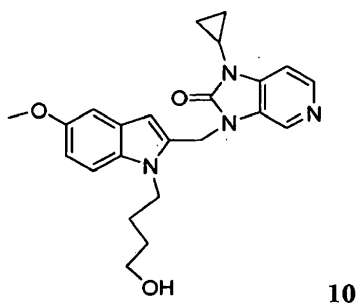
1-Ciclopropil-3-((5-fluoro-1-(4-hidroxibutil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **9**



$m/z = 456 (M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,12 - 1,20 (m, 2 H), 1,54 - 1,74 (m, 4 H), 2,26 (br. s, 1 H), 2,89 - 3,00 (m, 1 H), 3,64 (t, $J=5,9$ Hz, 2 H), 4,17 - 4,29 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 6,93 (td, $J=9,2, 2,5$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,24 (m, 3 H), 8,29 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H)

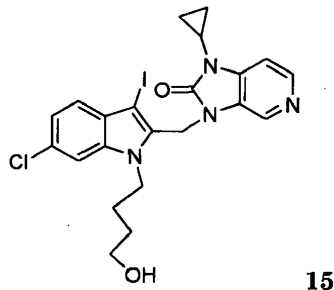
- 5 1-Ciclopropil-3-((1-(4-idroxiutil)-5-metoksi-1*H*-indol-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **10**



$m/z = 407 (M+H)^+$

- 10 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 - 0,96 (m, 2 H), 1,02 - 1,12 (m, 2 H), 1,30 - 1,50 (m, 4 H), 2,98 (dt, $J=7,0, 3,5$ Hz, 1 H), 3,27 - 3,29 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,17 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 4,39 (t, $J=5,0$ Hz, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 6,51 (s, 1 H), 6,76 (dd, $J=8,8, 2,5$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H)

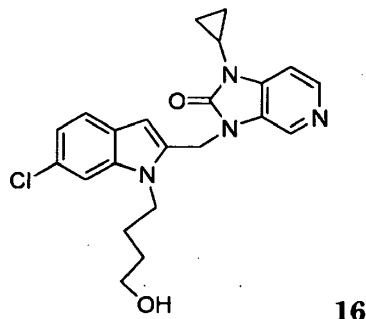
- 3-((6-Cloro-1-(4-idroxiutil)-3-yodo-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **15**



- 15 $m/z = 538 (M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 - 0,97 (m, 2 H), 1,05 - 1,13 (m, 2 H), 1,16 - 1,27 (m, 2 H), 1,27 - 1,39 (m, 2 H), 2,99 (tt, $J=7,0, 3,7$ Hz, 1 H), 3,19 - 3,28 (m, 2 H), 4,14 - 4,28 (m, 2 H), 4,37 (t, $J=4,9$ Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 7,17 (dd, $J=8,4, 1,9$ Hz, 1 H), 7,27 (dd, $J=5,1, 0,6$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,22 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H)

- 20 3-((6-Cloro-1-(4-idroxiutil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **16**



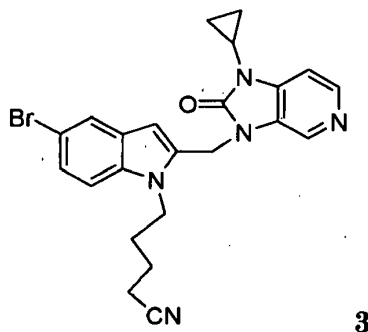
$m/z = 412 (M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,80 - 0,97 (m, 2 H), 1,00 - 1,19 (m, 2 H), 1,31 - 1,56 (m, 4 H), 2,87 - 3,10 (m, 1 H), 3,34 - 3,45 (m, 2 H), 4,22 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 4,41 (t, $J=5,0$ Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 7,01 (dd, $J=8,3,$

1,8 Hz, 1 H), 7,27 (dd, $J=5,1, 0,6$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 1 H), 8,23 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H)

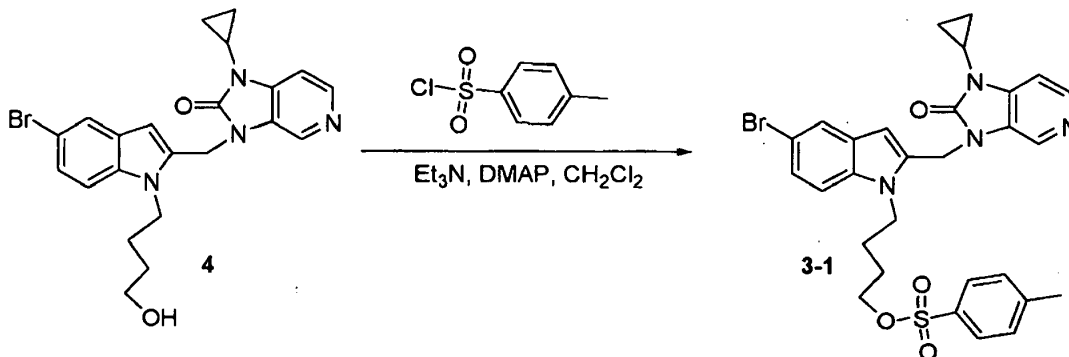
Ejemplo 8

Síntesis de 5-((5-bromo-2-(1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-1*H*-indol-1-il)pentanonitrilo **3**



5

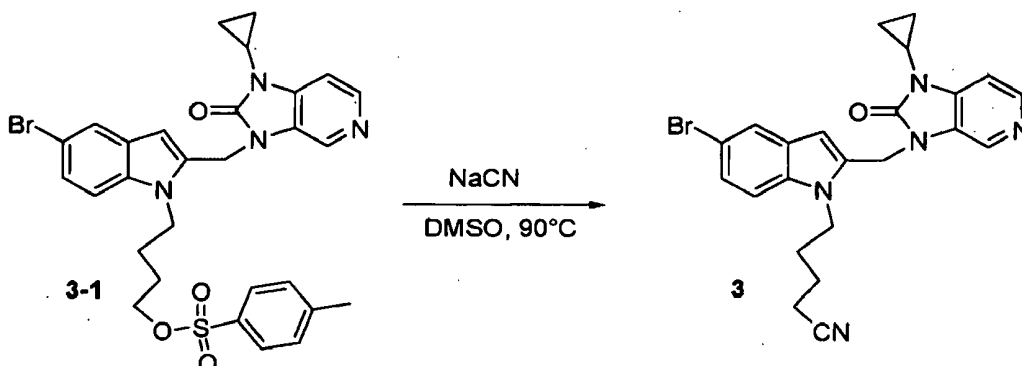
Etapa 1 : Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de 4-(5-bromo-2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-1*H*-indol-1-il)butilo **3-1**



10 Se añadieron trietilamina (0,81 ml, 5,83 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,07 g, 0,58 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0,445 g, 2,33 mmol) a temperatura ambiente a una solución de compuesto **4** (0,88 g, 1,95 mmol) en diclorometano seco (30 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y a continuación se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano y metanol. El producto intermedio **3-1** (760 mg, 65%) se aisló como una espuma blanca.

15 $m/z = 610$ (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de 5-((5-bromo-2-(1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-1*H*-indol-1-il)pentanonitrilo **3**



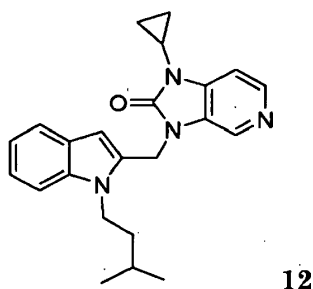
20 Se añadió cianuro sódico (75 mg, 1,5 mmol) al producto intermedio **3-1** (0,76 g, 1,25 mmol) en DMSO (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche bajo nitrógeno a 90°C. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua/diclorometano. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en

columna eluyendo con diclorometano/metanol para dar el compuesto **3** del epígrafe (500 mg, 86%) como un polvo blanco. $m/z = 465$ (M+H)⁺.

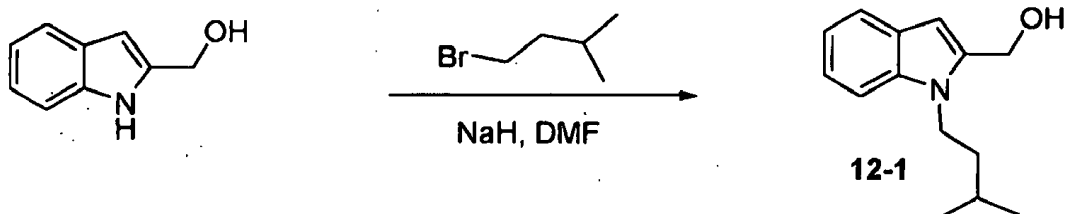
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H), 1,15 - 1,21 (m, 2 H), 1,64 - 1,72 (m, 2 H), 1,72 - 1,82 (m, 2 H), 2,33 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H), 2,95 (m, 1 H), 4,28 (t, *J*=7,2 Hz, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 7,28 (dd, *J*=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 8,32 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H)

Ejemplo 9

Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1*H*-indol-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **12**

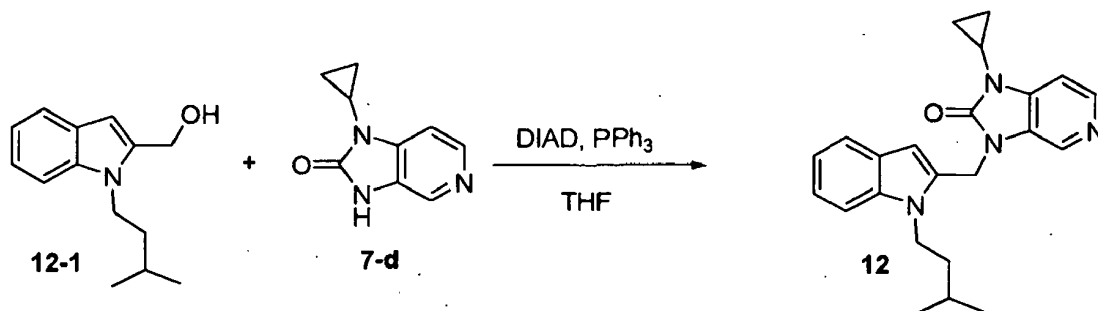


Etapa 1 : Síntesis de (1-isopentil-1*H*-indol-2-il)metanol **12-1**



Se disolvió (1*H*-indol-2-il)metanol (CAS 24621-70-3) (0,5 g, 3 mmol) en DMF (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A continuación se añadió suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (0,13 g, 3,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se añadió 1-bromo-3-metilbutano (CAS 107-82-4) (0,45 ml, 3,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en solución de hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite negro. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/acetato de etilo para dar el compuesto **12-1** del epígrafe (177 mg, 26%) como un sólido rosa. $m/z = 218$ (M+H)⁺.

Etapa 2 : Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1*H*-indol-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **12**

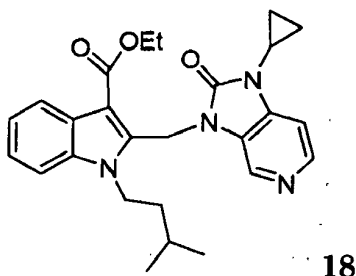


Se añadió DIAD (94%, 0,17 ml, 0,83 mmol) gota a gota a temperatura ambiente a una solución agitada del producto intermedio **12-1** (0,17 g, 0,79 mmol), trifetilfosfina (0,23 g, 0,87 mmol) y la piridobencimidazolona **7-d** (0,14 g, 0,83 mmol) en THF seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo nitrógeno. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluido con acetato de etilo/CH₂Cl₂ y a continuación CH₂Cl₂/metanol para dar el compuesto **12** del epígrafe (68 mg, 22%) como un polvo blanco. $m/z = 375$ (M+H)⁺.

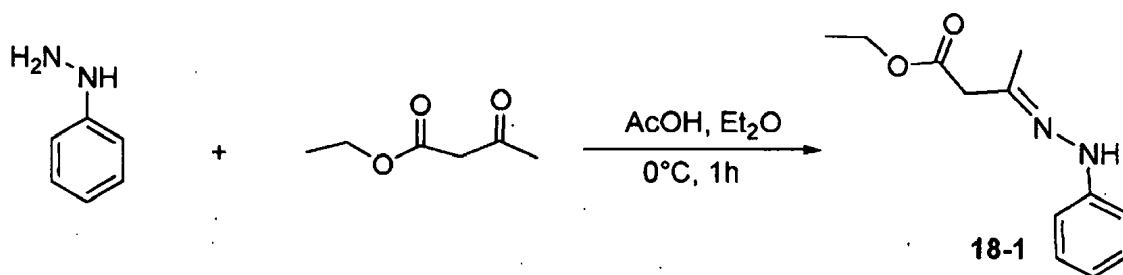
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H), 0,90 - 0,95 (m, 2 H), 1,04 - 1,12 (m, 2 H), 1,20 - 1,30 (m, 2 H), 1,54 - 1,67 (m, 1 H), 2,98 (s, 1 H), 4,16 - 4,25 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,01 (td, *J*=7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,13 (ddd, *J*=8,3, 7,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J*=5,3, 0,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J*=8,8 Hz, 0H), 7,51 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H).

Ejemplo 10

Síntesis de 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)etil)-1-isopentil-1*H*-indol-3-carboxilato de etilo **18**



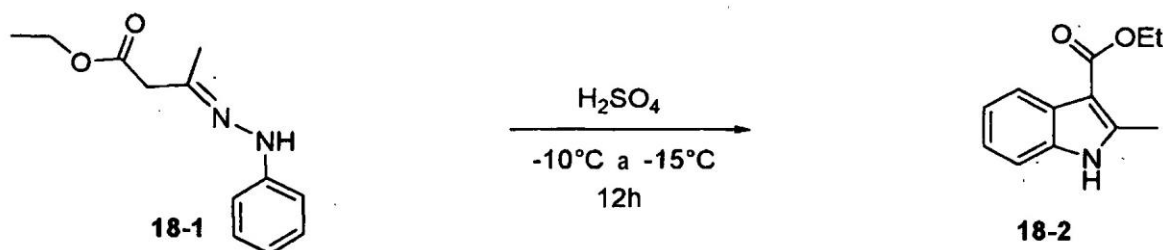
Etapa 1 : Síntesis de 3-(2-fenilhidrazono)butanoato de etilo **18-1**



5

Se añadió ácido acético (2 ml) a una solución de fenilhidracina (125 g, 1150 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (100 g, 770 mmol) en *tert*-butil-dimetil-éter (1.000 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. El disolvente se evaporó bajo vacío. El residuo (220 g) se usó como tal para la siguiente etapa.

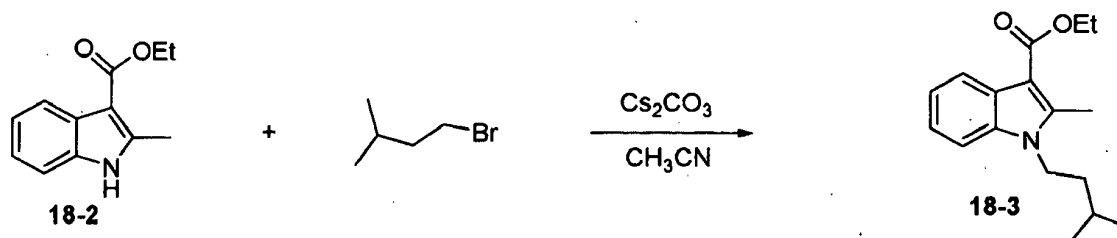
Etapa 2 : Síntesis de 2-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etilo **18-2**



10

El producto intermedio **18-1** (160 g) se añadió a H_2SO_4 concentrado (800 ml) en porciones a -10°C bajo agitación vigorosa. La solución se agitó durante 1 h a -10°C y durante 2 h a 15°C. La solución se vertió en agua de hielo y se extrajo con *tert*-butil-metil-éter. Después de que el disolvente se retirara, el sólido se lavó con éter de petróleo. Se obtuvo el producto intermedio **18-2** (80 g, 70%).

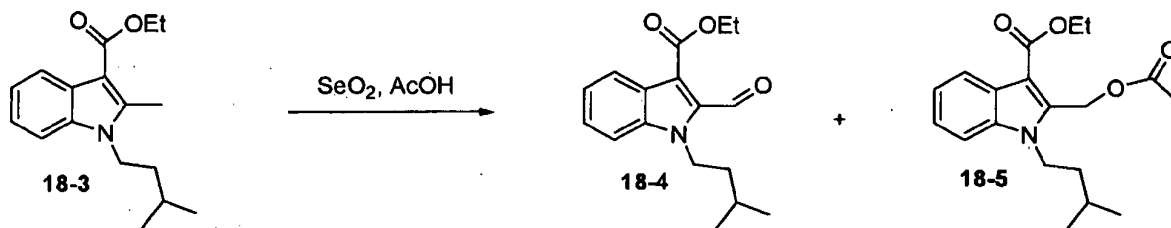
15 Etapa 3 : Síntesis de 1-isopentil-2-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etilo **18-3**



20

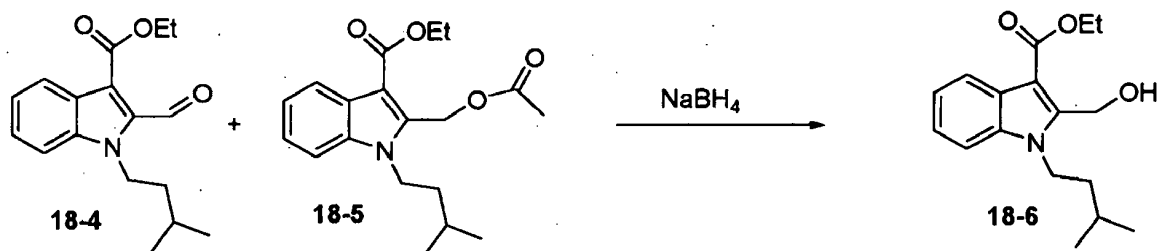
Se añadieron 1-bromo-3-metilbutano (94 ml, 747 mmol) y Cs_2CO_3 (121 g, 374 mmol) a una solución del producto intermedio **18-2** (38 g, 187 mmol) en CH_3CN (1000 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (C18, eluyente: CH_3OH/H_2O de 15/85 a 45/55 con TFA al 0,1% como tampón). Las fracciones puras se recogieron y las materias volátiles se retiraron bajo vacío y la solución acuosa se ajustó hasta pH=8 mediante la adición de $NaHCO_3$. El residuo se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró bajo vacío para dar el producto intermedio **18-3** buscado (20 g, 40%).

Etapa 4 : Síntesis de 2-formil-1-isopentil-1*H*-indol-3-carboxilato de etilo **18-4**



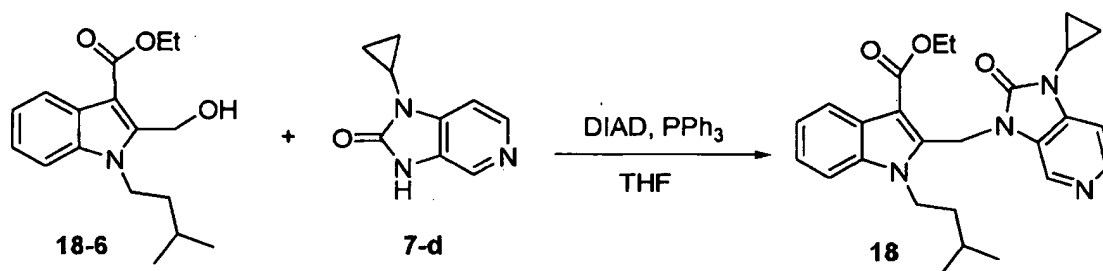
Se añadió SeO_2 (14 g, 71,6 mmol) a una solución del producto intermedio **18-3** (9,8 g, 35,8 mmol) en ácido acético (150 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 12 h y a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadieron agua (200 ml) y CH_2Cl_2 (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró bajo vacío. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo la mezcla de productos (10g, 70% de **18-5** y 10% de **18-4**).

Etapa 5 : Síntesis de 2-(hidroximetil)-1-isopentil-1*H*-indol-3-carboxilato de etilo **18-6**



La mezcla de productos intermedios **18-4** y **18-5** (10 g) se disolvió en metanol (100 ml) y se enfrió hasta -15°C . Se añadió NaBH_4 (0,4 g, 10,4 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a -15°C durante 10 min. y se calentó hasta 15°C durante 0,5 h. Se añadió NaHCO_3 saturado. El disolvente se retiró bajo vacío. Se añadieron CH_2Cl_2 (100 ml) y H_2O (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo resultante se disolvió en metanol (150 ml). Se añadió K_2CO_3 (9,8, 71,6 mmol). La mezcla se agitó a 15°C durante 2 h. El pH se ajustó hasta 4 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró bajo vacío. El residuo se purificó mediante una columna (Eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:3) para dar el producto intermedio **18-6** (3,63 g, 35% a partir de **18-3**) como un polvo blanco.

Etapa 6: Síntesis de 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-1-isopentil-1*H*-indol-3-carboxilato de etilo **18**

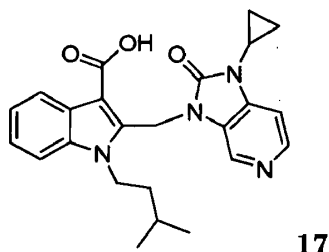


Se usó el mismo procedimiento que para la preparación del compuesto **12** para la síntesis del compuesto **18**. $m/z = 447$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,89 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 1,00 - 1,09 (m, 2 H), 1,10 - 1,24 (m, 4 H), 1,51 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H), 1,57 - 1,73 (m, 1 H), 2,85 - 2,97 (m, 1 H), 4,16 - 4,29 (m, 2 H), 4,51 (q, $J=7,3$ Hz, 2 H), 5,88 (s, 2 H), 7,12 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 3 H), 8,16 - 8,23 (m, 1 H), 8,27 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H)

Ejemplo 11

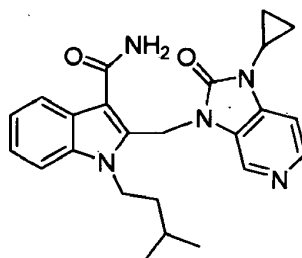
Síntesis de ácido 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-1-isopentil-1*H*-indol-3-carboxílico **17**

**17**

5 El compuesto **18** (0,5 g, 1 mmol) se disolvió en THF (25 ml), se añadió hidróxido de litio (48 mg, 2 mmol) disuelto en agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua. El pH de la mezcla resultante se ajustó hasta pH = 4 mediante la adición de una solución 1 M de ácido clorhídrico. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano y metanol. El compuesto **17** del epígrafe (400 mg, 94%) se aisló como un polvo blanco. $m/z = 419$ (M+H)⁺. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H), 0,88 - 0,95 (m, 2 H), 0,97 - 1,14 (m, 4 H), 1,49 - 1,64 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 4,21 (m, 2 H), 5,77 (s, 2 H), 7,19 - 7,31 (m, 3 H), 7,45 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8:21 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 12,39 - 12,47 (m, 1 H)

Ejemplo 12

Síntesis de 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-1-isopentil-1*H*-indol-3-carboxamida **14**

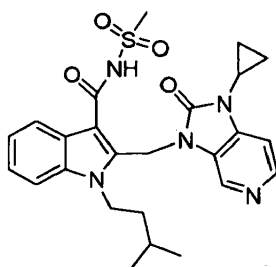
**14**

15 Se añadió carbonildiimidazol (CDI) (145 mg, 0,9 mmol) al compuesto **17** (150 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 50°C bajo nitrógeno durante la noche. Después de la formación del producto intermedio, formado entre el ácido y CDI, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de amoníaco en agua (448 mg, 3,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se separó por filtración y a continuación se lavó sucesivamente con agua y acetonitrilo. El sólido resultante se secó en el horno para dar el compuesto **14** (150 mg, 94%) como un sólido blanco. $m/z = 418$ (M+H)⁺.

20 ¹H NMR (360 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H), 0,99 1,07 (m, 2 H), 1,11 - 1,22 (m, 3 H), 1,55 - 1,71 (m, 4 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 4,16 - 4,25 (m, 2 H), 5,82 (s, 2 H), 7,12 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,80 - 7,86 (m, 1 H), 8,28 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H)

Ejemplo 13

Síntesis de 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-1-isopentil-*N*-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-carboxamida **19**

**19**

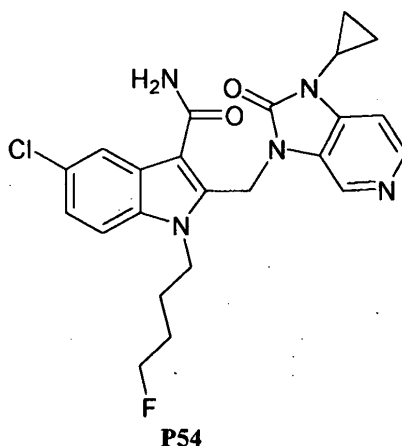
30 Se añadió carbonildiimidazol (CDI) (170 mg, 1,05 mmol) al compuesto **17** (200 mg, 0,47 mmol) en acetonitrilo seco

(20 ml). La mezcla resultante se agitó a 50°C bajo nitrógeno durante la noche. Después de la formación del producto intermedio, formado entre el ácido y CDI, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadieron metanosulfonamida (113,6 mg, 1,2 mmol) y DBU (0,18 mg, 1,2 mmol) a la mezcla resultante. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, a continuación a 50°C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadió ácido acético (3 mmol). La mezcla resultante se concentró, a continuación el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MSO₄ y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto **19** (120 mg, 50%) como un sólido blanco. *m/z* = 496 (M+H)⁺.

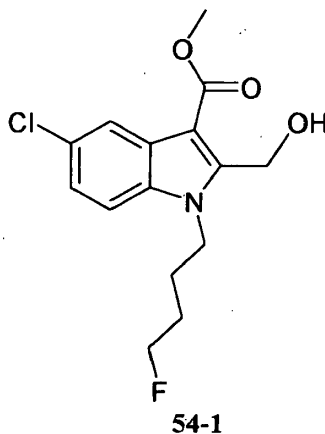
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H), 0,87 - 0,95 (m, 2 H), 1,00 - 1,17 (m, 4 H), 1,42 - 1,57 (m, 1 H), 2,93 - 3,01 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 4,14 - 4,26 (m, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,33 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H)

Ejemplo 14

Síntesis de 5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-1-(4-fluorobutil)-1H-indol-3-carboxamida **P54**

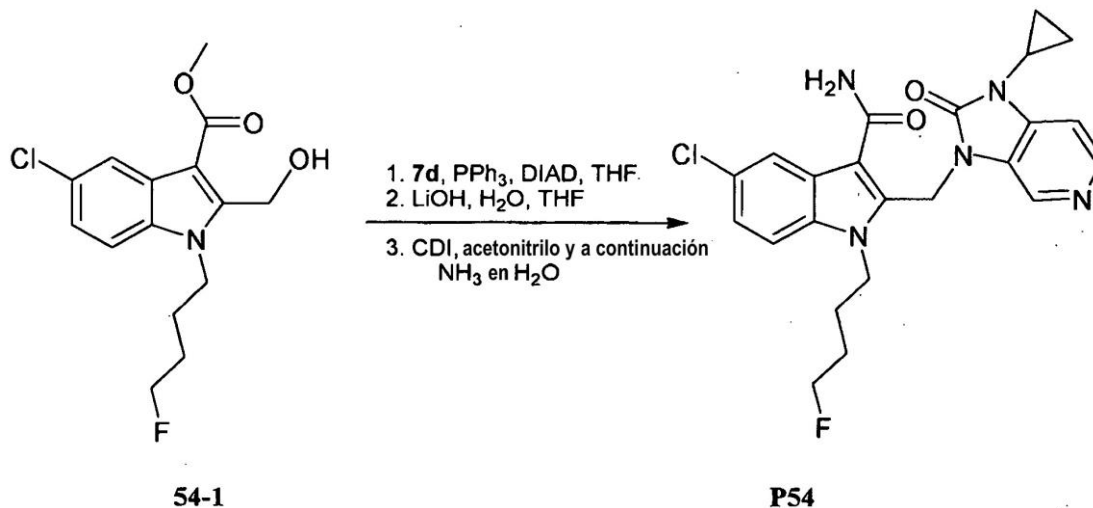


Etapas 1: síntesis de 5-cloro-1-(4-fluorobutil)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-carboxilato de metilo **54-1**



Se sintetizó 5-cloro-1-(4-fluorobutil)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-carboxilato de metilo **54-1** siguiendo el procedimiento usado para la síntesis de **18-6** (es decir, etapas 3-5), partiendo de 5-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en Angew. Chem. 2008, 47, 7230-7233) en lugar de **18-2** y 1-bromo-4-fluorobutano en lugar de 1-bromo-3-metilbutano.

Etapa 2



El producto **P54** deseado se sintetizó siguiendo las etapas presentadas para la síntesis de **P14**, partiendo de **54-1** en lugar de **18-6** $m/z = 456$ (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82 - 0,94 (m, 2 H) 1,01 - 1,11 (m, 2 H) 1,20 - 1,33 (m, 2 H) 1,48 - 1,64 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 1 H) 4,26 (s, 3 H) 4,39 (t, *J*=6,00 Hz, 1 H) 5,63 (s, 2 H) 7,23 - 7,28 (m, 2 H) 7,57 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H)

Ejemplo 15

La caracterización de los compuestos 1-19 y P20-P81 y la prueba para la actividad inhibidora de RSV se muestran en las tablas 1-3.

Ejemplo 16

Los derivados P82-P105 se preparan según los métodos descritos anteriormente o en combinación con métodos que son conocidos en la técnica (Tabla 4).

Detalles experimentales generales

El análisis de HPLC-MS se realizó usando uno cualquiera de los siguientes métodos:

Método 1:

La medida de HPLC se realizó usando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de serie de diodos (DAD, por sus siglas en inglés) (longitud de onda usada 220 nm), un calentador de columna y una columna como la especificada posteriormente. El flujo procedente de la columna se derivó a un Agilent MSD Serie G1946C y G1956A. El detector de MS se configuró con API-ES (ionización por electropulverización a presión atmosférica, por sus siglas en inglés). Los espectros de masas se adquirieron mediante barrido de 100 a 1.000. El voltaje de la aguja capilar fue 2.500 V para el modo de ionización positiva y 3.000 V para el modo de ionización negativa. El voltaje de fragmentación fue 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350°C a un flujo de 10 l/min. Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna de 5 mm de 50 x 2,0 mm YMC-Pack ODS-AQ con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). En primer lugar, se mantuvo 100% de A durante 1 minuto. A continuación, se aplicó un gradiente hasta 40% de A y 60% de B en 4 minutos y se mantuvo durante 2,5 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 ml. La temperatura del horno fue 50°C. (polaridad de MS: positiva).

Método 2:

La medida de HPLC se realizó usando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de serie de diodos (DAD) (longitud de onda usada 220 nm), un calentador de columna y una columna como la especificada posteriormente. El flujo procedente de la columna se derivó a un Agilent MSD Serie G1946C y G1956A. El detector de MS se configuró con API-ES (ionización por electropulverización a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron mediante barrido de 100 a 1.000. El voltaje de la aguja capilar fue 2.500 V para el modo de ionización positiva y 3.000 V para el modo de ionización negativa. El voltaje de fragmentación fue 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350°C a un flujo de 10 l/min. Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna de 5 mm de 50 x 2,0 mm YMC-Pack ODS-AQ con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). En primer lugar, se mantuvo 90% de A y 10% de B durante 0,8 minutos. A continuación, se aplicó un gradiente hasta 20% de A y 80% de B en 3,7 minutos y se mantuvo durante 3 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 ml. La temperatura del horno fue 50°C.

(polaridad de MS: positiva).

Método 3:

5 Columna: XTerra MS C18 2,5 μ , 4,6 x 50 mm, fase móvil A: NH₄OOCCH 10 mM + HCOOH al 0,1% en H₂O, fase móvil B: MeOH trabajando a una temperatura de columna de 50°C usando un caudal de 1,5 ml/min. Condiciones de gradiente: t = 0 min: 65% de A, 35% de B; t = 3,5 min, 5% de A, 95% de B; t = 5,5 min, 5% de A, 95% de B; t = 5,6 min: 65% de A, 35% de B; t = 7 min, 65% de A, 35% de B.

Método 4:

10 Columna: SunFire C18 3,5 μ 4,6x100mm, fase móvil A: NH₄OOCCH 10 mM + HCOOH al 0,1% en H₂O, fase móvil B: MeOH trabajando a una temperatura de columna de 50°C usando un caudal de 1,5 ml/min. Condiciones de gradiente: t = 0 min: 65% de A, 35% de B; t = 7 min, 5% de A, 95% de B; t = 9,6 min, 5% de A, 95% de B; t = 9,8 min: 65% de A, 35% B; t = 12 min, 65% de A, 35% de B.

15 Los espectros de NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 400, que trabajaba a 400 MHz para ¹H. Los desplazamientos químicos se dan en ppm y un valor *J* en Hz. La multiplicidad se indica usando las siguientes abreviaturas: d para doblete, t para un triplete, m para un multiplete, etc. La cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) se realizó sobre láminas de aluminio de 5x10 cm revestidas con Silicagel 60 F₂₅₄ (Merck KGaA).

Actividad antiviral

20 Placas de microvaloración de fondo transparente negras de 96 pocillos (Corning, Amsterdam, Holanda) se rellenaron por duplicado usando un sistema robótico adaptado con diluciones de 4 veces en serie de compuesto en un volumen final de 50 μ l de medio de cultivo [medio RPMI sin rojo fenol, 10% de FBS, 0,04% de gentamicina (50 mg/ml) y 0,5% de DMSO]. A continuación, se añadieron 100 μ l de una suspensión de células HeLa (5 x 10⁴ células/ml) en medio de cultivo a cada pocillo seguido por la adición de 50 μ l de virus rgRSV224 (MOI = 0,02) en medio de cultivo usando un dispensador de múltiples gotas (Thermo Scientific, Erembodegem, Bélgica). El virus rgRSV224 es un virus manipulado que incluye un gen de GFP adicional (Hallak y cols., 2000) y estaba registrado en el NIH (Bethesda, MD, EE. UU. da A.). Se incluyeron en cada prueba controles de medio, infectados con virus e infectados simuladamente.

25 Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Tres días después de la exposición al virus, la replicación viral se cuantificó al medir la expresión de GFP en las células mediante un microscopio láser MSM (Tibotec, Beerse, Bélgica). La EC₅₀ se definió como la concentración inhibidora al 50% para la expresión de GFP. En paralelo, los compuestos se incubaron durante tres días en un grupo de placas de microvaloración blancas de 96 pocillos (Corning) y la citotoxicidad de los compuestos en células HeLa se determinó al medir el contenido de ATP

30 de las células usando el estuche ATPlite (PerkinElmer, Zaventem, Bélgica) según las instrucciones del fabricante. La CC₅₀ se definió como el 50% de concentración para la citotoxicidad.

Referencias

Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peebles ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection. *J. Virol.* 740, 10508-10513 (2000).

35

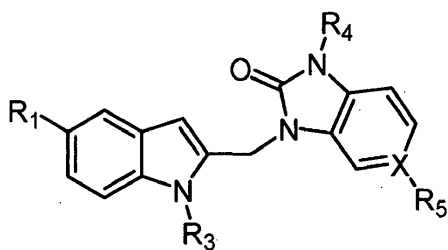
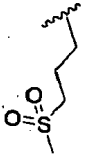

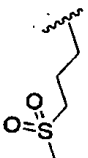





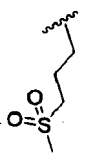



Tabla 1

N°	R ₁	R ₃	R ₄	X-R ₅	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	Toxicidad CC ₅₀ (μM)
1	Cl			N	0,000286	>9,83603
2	Br			N	0,000288	>9,83603
3	Br			N	0,000452	>9,83603
4	Br			N	0,001117	48,65192
5	Br			N	0,001564	>9,83603
6	Br			C-F	0,001605	>9,83603

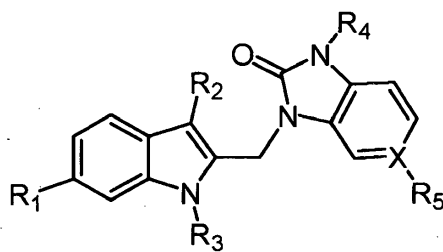










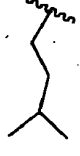



Tabla 2

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	Toxicidad CC ₅₀ (μM)
14	H	CONH ₂			N	0,004507	>24,5901
15	Cl	I			N	0,076685	>9,83603
16	Cl	H			N	0,123894	>9,83603
17	H	CO ₂ H			N	0,159012	>98,3603
18	H	CO ₂ Et			N	3,009193	32,11663
19	H	CONHSO ₂ Me			N	3,209445	>9,83603

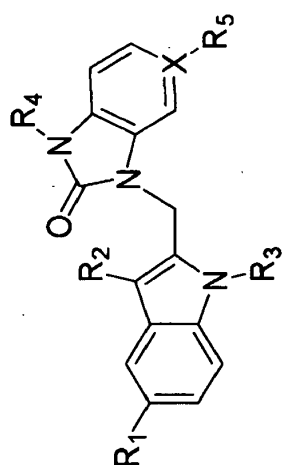
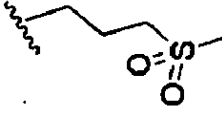
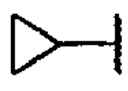
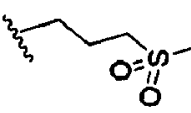
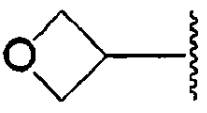
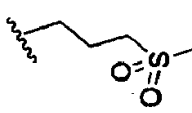
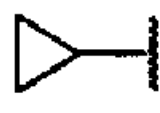
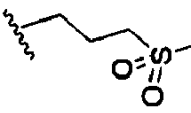
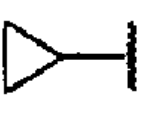
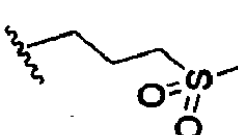
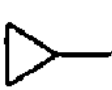
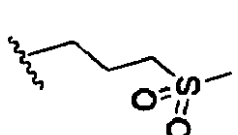
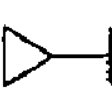

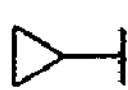
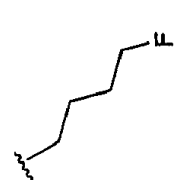

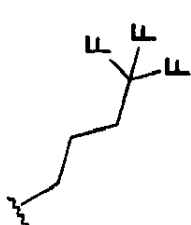
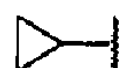
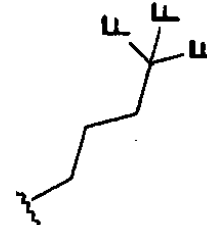
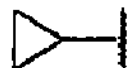

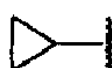





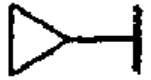
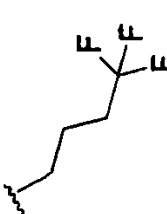
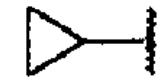
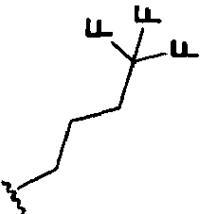
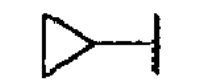
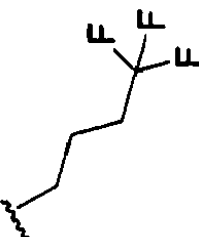
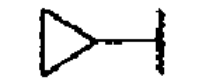
Tabla 3

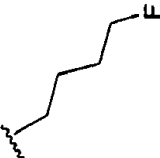
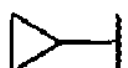
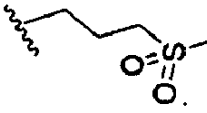
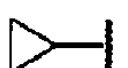
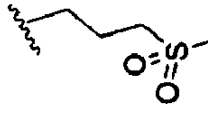
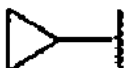


	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P20	F	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,91 - 0,97 (m, 2 H) 1,03 - 1,11 (m, 2 H) 1,87 - 1,98 (m, 2 H) 2,93 - 3,04 (m, 4 H) 3,14 (t, J=8,30 Hz, 2 H) 4,38 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,52 (s, 1 H) 7,01 (td, J=9,22, 2,63 Hz, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 2 H) 7,51 (dd, J=9,03, 4,52 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H)	0,004066	15206
P21	Br	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 - 1,06 (m, 2 H) 1,10 - 1,20 (m, 2 H) 2,11 (quin, J=7,53 Hz, 2 H) 2,80 (s, 3 H) 2,89-3,06 (m, 3 H) 4,42 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,97-7,37 (m, 6 H) 7,70 (d, J=1,25 Hz, 1H)	0,003877	6322
P22	F	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86 - 1,99 (m, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,14 (t, J=8,00 Hz, 2 H) 4,38 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 4,96 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,07 (t, J=6,53 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,50 - 5,63 (m, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 7,01 (td, J=9,22, 2,38 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=9,79, 2,51 Hz, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 8,30 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H)	0:023809	>4200



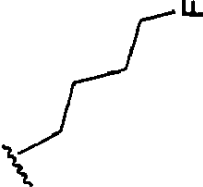
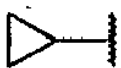

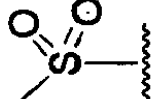

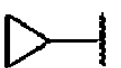
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (µM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P23	CF ₃	H			N	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 - 1,08 (m, 2 H) 1,14 - 1,22 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,90 (s, 3 H) 2,96-3,02 (m, 1 H) 3,07 (t, J=7,53Hz, 2 H) 4,49 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 7,18 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,78, 1,51 Hz, 1 H) 7,90(s, 1H) 8,34 (br. s., 1 H) 8,42 (br. s., 1 H)	0,007366	6557
P24	H	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,91 (m, J=15,31, 7,91, 7,91 Hz, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,14 (t, J=7,30 Hz, 2 H) 4,38 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 4,96 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,07 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,52-5,64 (m, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 6,98 - 7,07 (m, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 3 H) 8,29 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1H)	0,032617	>3065
P25	H	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,97 (m, 2 H) 1,03 - 1,12 (m, 2 H) 1,84 - 1,99 (m, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,00 (dt, J=6,96, 3,42 Hz, 1 H) 3,14 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 4,37 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,56 (s, 1 H) 7,02 (t, J=7,50 Hz, 1 H) 7,15 (t, J=7,15 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,50 (t, J=8,41 Hz, 2 H) 8,23 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H)	0,009136	>10945
P26	F	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 - 0,96 (m, 2 H) 1,02 - 1,07 (m, 2 H) 1,92 (m, J=7,53, 7,53 Hz, 2 H) 2,89 - 3,02 (m, 4 H) 3,14 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 4,39 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,42 (s, 1H) 6,95 - 7,12 (m, 3 H) 7,17 - 7,30 (m, 3 H) 7,50 (dd, J=8,91, 4,39 Hz, 1 H)	0,022641	2270

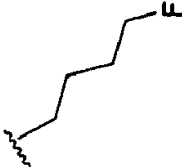

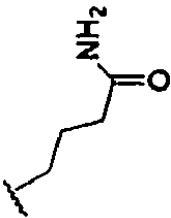

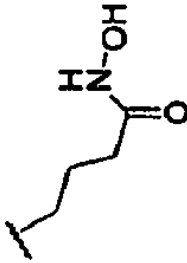
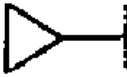
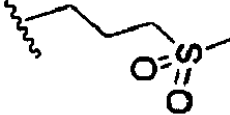
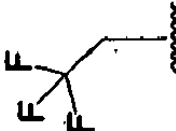
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P27	F	H			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,95 (m, 2 H) 1,01 -1,06 (m, 2 H) 1,94 (quin, J=7,72 Hz, 2 H) 2,87 - 3,04 (m, 4 H) 3,14 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 4,39 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,44 (s, 1 H) 6,91 (quinquin, J=8,78, 8,78, 8,78, 8,78, 2,51, 2,51, 2,51, 2,51 Hz, 1 H) 7,00 (td, J=9,16, 2,51 Hz, 1 H) 7,17 (dd, J=9,16, 2,38 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J=8,53, 4,52 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=9,79, 2,51 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,91, 4,39 Hz, 1 H)	0,036014	664
P28	H	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 - 0,96 (m, 2 H) 1,01 - 1,07 (m, 2 H) 1,91 (m, J=15,25, 7,81 Hz, 2 H) 2,91-3,01 (m, 4 H) 3,08 - 3,20 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,47 (s, 1 H) 6,98 - 7,04 (m, 2 H) 7,07 (td, J=7,50, 1,00 Hz, 1 H) 7,14 (m, J=7,65, 7,65 Hz, 1 H) 7,23 (m, J=7,00, 7,00 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J=7,78, 4,52 Hz, 2 H)	0,348289	184
P29	F	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,83 - 0,98 (m, 2 H) 1,01 - 1,14 (m, 2 H) 1,44 -1,78 (m, 4 H) 2,92 - 3,04 (m, 1 H) 4,26 (t, J=6,78 Hz, 2 H) 4,41 (dt, J=47,18, 5,30 Hz, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 6,56 (s, 1 H) 6,98 (t, J=8,28 Hz, 1 H) 7,27 (m, J=4,27 Hz, 2 H) 7,46 (dd, J=8,66, 3,64 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H)	0,013779	2149
P30	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 - 1,06 (m, 2 H), 1,11-1,22 (m, 2 H), 1,58-1,81 (m, 4 H), 2,87-2,99 (m, 1H), 4,24 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 4,33 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 4,45 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 3 H), 7,54 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1 H)	0,000733	24457

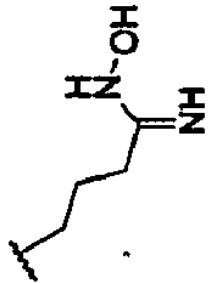
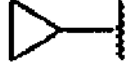

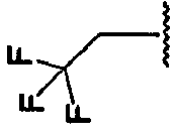
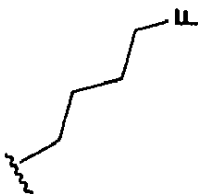

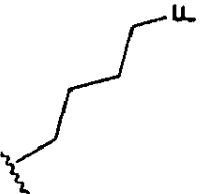
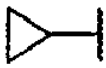
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P31	Br	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,83 - 0,96 (m, 2 H), 1,02 - 1,13 (m, 2 H), 1,57 - 1,73 (m, 2 H), 2,17 - 2,35 (m, 2 H), 2,83 - 2,97 (m, 1 H), 4,27 - 4,41 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 6,49 (s, 1 H), 6,96 - 7,12 (m, 2 H), 7,19 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,48 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=1,8 Hz, 1 H)	0,012131	3446
P32	Br	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,81 - 0,97 (m, 2 H), 1,01 - 1,13 (m, 2 H), 1,56 - 1,77 (m, 2 H), 2,16 - 2,39 (m, 2 H), 2,86 - 3,04 (m, 1 H), 4,17 - 4,44 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 7,18 - 7,35 (m, 2 H), 7,50 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,66 - 7,82 (m, 1 H), 8,25 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H)	0,00034	53514
P33	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,90 - 0,97 (m, 2 H), 1,04 - 1,11 (m, 2 H), 1,88 (quin, J=7,40 Hz, 2 H), 2,55 (t, J=7,30 Hz, 2 H), 3,00 (tt, J=6,90, 3,64 Hz, 1 H), 4,31 (t, J=7,80 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,45 (s, 1 H), 7,15 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=5,02 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=8,78 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H)	0,000266	190625
P34	F	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 - 0,95 (m, 2 H), 1,02 - 1,13 (m, 2 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H), 1,57 - 1,74 (m, 2 H), 2,93 (tt, J=6,68, 3,36 Hz, 1 H), 4,28 (t, J=7,40 Hz, 2 H), 4,39 (dt, J=47,43, 6,00 Hz, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 6,47 (s, 1 H), 6,91 - 7,04 (m, 2 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 7,18 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 2 H), 7,44 (dd, J=8,78, 4,27 Hz, 1 H)	0,250865	>398

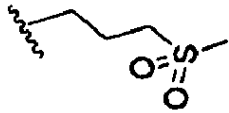
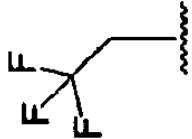

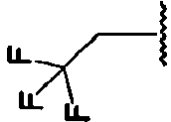
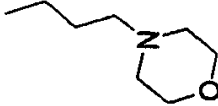
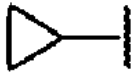
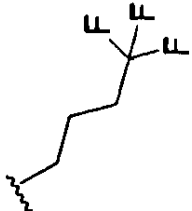

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P35	Cl	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 - 0,95 (m, 2 H) 1,03 - 1,10 (m, 2 H) 1,84 (quin, J=7,53 Hz, 2 H) 2,54 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 2,95 (tt, J=6,93, 3,48 Hz, 1 H) 4,31 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 7,03 (td, J=7,50, 1,00 Hz, 0 H) 7,09 (td, J=7,65, 1,00 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J=7,65, 0,63 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J=7,78, 0,75 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,78 Hz, 1H) 7,53 (d, J=2,01 Hz, 1 H)	0,003138	5353
P36	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,02 (m, J=3,51, 1,51 Hz, 2 H), 1,18 (m, J=5,77 Hz, 2 H), 1,77 (s, 2 H), 2,01 - 2,23 (m, 2 H), 2,91 (tdd, J=6,96, 6,96, 3,64, 3,51 Hz, 1 H), 4,29 (t, J=7,80 Hz, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 3 H), 7,56 (d, J=0,75 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)	0,000796	44701
P37	Cl	H			C-F	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,97 - 1,05 (m, 2 H), 1,14 (dd, J=6,9, 1,9 Hz, 2 H), 1,68 - 1,80 (m, 2 H), 2,02 - 2,18 (m, 2 H), 2,88-2,92 (m, 1 H), 4,25 - 4,36 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,76-6,83 (m, 1 H), 6,87 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J=8,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 2 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H)	0,035934	1683
P38	Cl	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 - 1,06 (m, 2 H), 1,10 1,19 (m, 2 H), 1,69 - 1,82 (m, 2 H), 2,01 - 2,19 (m, 2 H), 2,89-2,92 (m, 1 H), 4,31 (t, J=7,8 Hz, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,97 - 7,13 (m, 3 H), 7,15 (d, J=1,0 Hz, 2 H), 7,21 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H)	0,05736	768


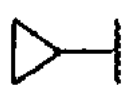
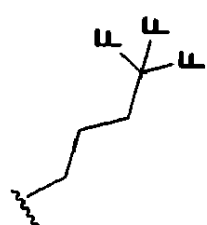

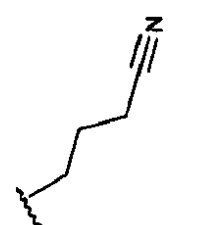
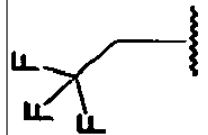

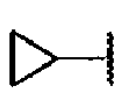
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (µM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P39	Cl	H			C-F	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 - 1,05 (m, 2 H), 1,09 - 1,18 (m, 2 H), 1,60 - 1,77 (m, 4 H), 2,89-2,92 (m, 1 H), 4,25 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 4,31 (t, J=5,3 Hz, 1 H), 4,43 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 6,78 (ddd, J=9,7, 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J=8,5, 4,3 Hz, 1 H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 1 H), 7,55 (d, J=1,8 Hz, 1 H)	0,042078	>1869
P40	Cl	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,96 (m, 2 H) 1,00 - 1,11 (m, 2 H) 1,93 (m, J=7,28, 7,28 Hz, 2 H) 2,88 - 3,01 (m, 4 H) 3,08-3,19 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,42 (s, 1 H) 6,98 - 7,28 (m, 5 H) 7,49 - 7,57 (m, 2 H)	0,002943	>29923
P41	F	H			C-OCH 3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 - 0,93 (m, 2 H) 0,99 - 1,06 (m, 2 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 2,92 (dt, J=6,90, 3,33 Hz, 1 H) 2,96 (s, 3 H) 3,09 - 3,17 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 4,38 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 6,42 (s, 1 H) 6,67 (dd, J=8,53, 2,26 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 6,99 (td, J=9,29, 2,51 Hz, 1H) 7,12 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=9,79, 2,51 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J=9,03, 4,52 Hz, 1 H)	0,063421	886
P42	Cl	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H), 1,10 - 1,17 (m, 2 H), 1,58 - 1,68 (m, 3 H), 1,68 - 1,77 (m, 1 H), 2,9-2,95 (m, 1 H), 4,26 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 4,31 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 4,42 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 6,96 - 7,23 (m, 6 H), 7,53 (d, 7=1,8 Hz, 1 H)	0,039716	>2517

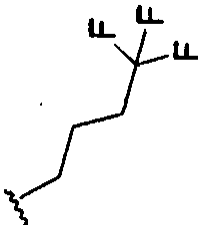
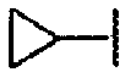
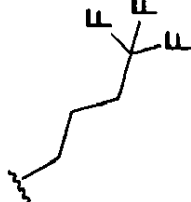
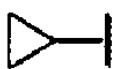


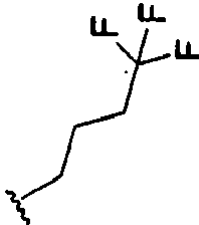

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P43	CN	H			N	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H) 1,15 - 1,23 (m, 2 H) 1,75 - 1,85 (m, 2 H) 2,11 - 2,25 (m, 2 H) 2,88-2,96 (m, 1 H) 4,31 - 4,41 (m, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 7,18 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,66, 1,63 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H)	0,049625	1011
P44	Cl	H			C- CON HMe	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,01 - 1,07 (m, 2 H) 1,13 - 1,20 (m, 2 H) 1,64 - 1,80 (m, 4 H) 2,89 - 2,96 (m, 1 H) 2,99 (d, J=4,77 Hz, 3 H) 4,29 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 4,32 - 4,37 (m, 1 H) 4,46 (t, J=5,65 Hz, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 6,00 (br. s, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 7,12 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,19 (t, J=9,50 Hz, 2 H) 7,45 (dd, J=8,28, 1,51 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=1,51 Hz, 1 H)	0,00198	9160
P45	Br	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,72 - 1,82 (m, 2 H) 2,25 - 2,39 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 4,30 - 4,37 (m, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 6,60 (s, 1 H) 7,29 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=0,50 Hz, 1 H)	0,000326	90696
P46	H	H			N	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 - 1,06 (m, 2 H) 1,14 - 1,22 (m, 2 H) 1,73 - 1,84 (m, 2 H) 2,06 - 2,21 (m, 2 H) 2,88 - 2,97 (m, 1 H) 4,32 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,73 (s, 1 H) 7,09-7,16 (m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,61 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H)	0,010295	6945

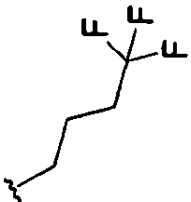
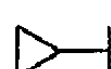
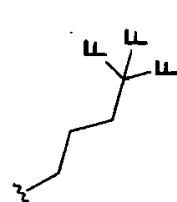
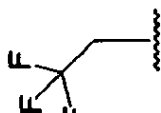
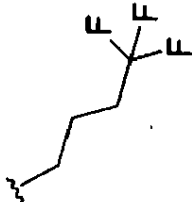

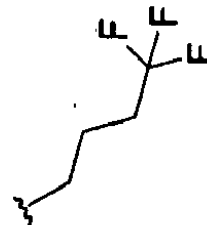
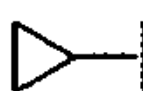
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P47	H	H			N	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 -1,07 (m, 2 H) 1,13 - 1,21 (m, 2 H) 1,65 - 1,71 (m, 3 H) 1,72 - 1,80 (m, 1 H) 2,86 - 3,01 (m, 1 H) 4,28 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 4,34 (t, J=5,27 Hz, 1 H) 4,45 (t, J=5,65 Hz, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 6,67 (s, 1 H) 7,11 (dd, J=7,78, 0,75 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,21 (td, J=7,65, 1,00 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=6,78 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H)	0,01496	3489
P48	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 - 1,00 (m, 2 H) 1,04 - 1,13 (m, 2 H) 1,60 - 1,76 (m, 2 H) 2,25 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 2,91 - 3,05 (m, 1 H) 4,16 - 4,34 (m, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,52 (s, 1 H) 7,15 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H)	0,045859	>2180
P49	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 - 0,99 (m, 2 H) 1,03 - 1,12 (m, 2 H) 1,58 - 1,75 (m, 2 H) 2,03 (t, J=7,28 Hz, 2 H) 3,01 (tt, J=6,93, 3,61 Hz, 1 H) 4,10 - 4,33 (m, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,50 (s, 1 H) 7,14 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,73 (br. s., 1 H) 10,21 (br. s, 1 H)	0,011416	1657
P50	Cl	H			C-F	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,99 - 2,11 (m, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 3,03 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 4,36 - 4,44 (m, 2 H) 4,51 (q, J=8,50 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,62 (s, 1 H) 6,82 - 6,89 (m, 1 H) 6,96 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1 H) 7,01 (dd, J=8,53, 4,27 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=1,51 Hz, 1 H)	0,004804	5176

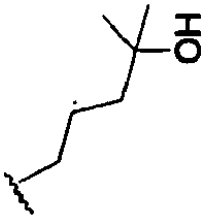

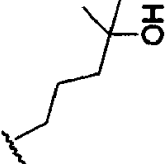
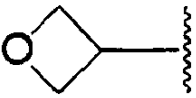
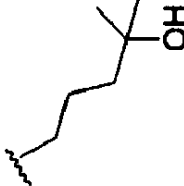
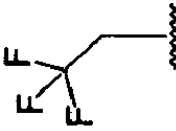
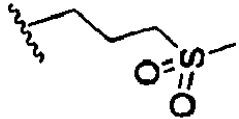
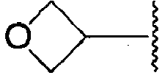
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X·R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P51	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 - 1,25 (m, 2 H) 1,28 - 1,39 (m, 2 H) 1,84 - 2,00 (m, 2 H) 2,27 (t, J=7,00 Hz, 2 H) 3,16-3,32 (m, 1 H) 4,39 - 4,57 (m, 2 H) 5,54 (s, 2 H) 6,74 (s, 1 H) 7,39 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=5,27 Hz, 1H) 7,75 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H)	0,002627	5942
P52	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,52 - 1,71 (m, 4 H) 4,27 (t, J=7,28 Hz, 2 H) 4,33 (t, J=5,50 Hz, 1 H) 4,45 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 4,90 (q, J=9,29 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 6,55 (s, 1 H) 7,14 (dd, J=8,66, 2,13 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H)	0,003139	20952
P53	Cl	COOH			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 - 0,96 (m, 2 H) 1,03 - 1,11 (m, 2 H) 1,25 - 1,37 (m, 2 H) 1,50 - 1,67 (m, 2 H) 2,88 - 3,00 (m, 1 H) 4,22 - 4,33 (m, 3 H) 4,40 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 5,75 (br. s, 2 H) 7,26 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,21 (d, J=5,27 Hz, 1 H)	0,024737	>4042
P54	Cl	CONH ₂			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,82 - 0,94 (m, 2 H) 1,01 - 1,11 (m, 2 H) 1,20 - 1,33 (m, 2 H) 1,48 - 1,64 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 1 H) 4,26 (s, 3 H) 4,39 (t, J=6,00 Hz, 1 H) 5,63 (s, 2 H) 7,23 - 7,28 (m, 2 H) 7,57 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H)	0,0000528	>603587


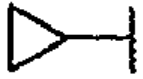
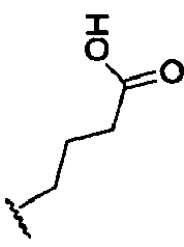
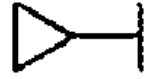
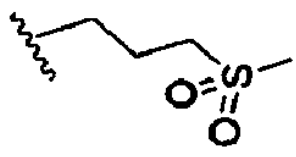
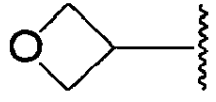
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P55	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,88 - 2,02 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,15 (t, J=8,00 Hz, 2 H) 4,38 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 4,89 (q, J=9,00 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 7,17 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H)	<0,000157	>258982
P57	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,64 - 1,80 (m, 2 H) 2,18 - 2,37 (m, 2 H) 4,33 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 4,90 (q, J=9,29 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 7,17 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H)	0,000641	93005
P58	Cl	H			N	¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 - 1,00 (m, 2 H) 1,03 - 1,13 (m, 2 H) 1,70 (quin, J=6,6 Hz, 2 H) 2,12 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 2,19-2,31 (m, 4 H) 2,99 (m, J=6,8, 3,2, 3,2 Hz, 1 H) 3,57 (br. s., 4H) 4,28 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 6,51 (s, 1 H) 7,12 (dd, J=8,6, 1,6 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H)	0,005796	7416
P59	Cl	COOH			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,90 (br. s., 2 H) 1,09 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 1,46 (br. s., 2 H) 2,25 (dd, J= 16,6, 10,8 Hz, 2 H) 2,93 (br. s., 1 H) 4,32 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 5,81 (s, 2 H) 7,19 - 7,37 (m, 2 H) 7,64 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,20 - 8,26 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H)	0,007162	>13962

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P60	Cl	COOH			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 - 0,96 (m, 2 H), 1,02 - 1,13 (m, 2 H), 1,22 - 1,39 (m, 2 H), 1,48 - 1,74 (m, 2 H), 2,91-3,0 (m, 1 H), 4,21 - 4,35 (m, 3 H), 4,40 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 5,71 (s, 2 H), 6,84 - 6,94 (m, 1 H), 6,98 (dd, J=9,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J=8,5, 4,8 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,08 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 12,51 - 13,63 (m, 1 H)	0,154159	277
P61	Cl	CONH ₂			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 - 0,93 (m, 2 H), 1,04 - 1,13 (m, 2 H), 1,40 (br. s., 2 H), 2,18-2,22 (m, 2 H), 2,87 - 2,98 (m, 1 H), 4,28 (t, J=7,9 Hz, 2 H), 5,63 (s, 2 H), 7,21 - 7,34 (m, 2 H), 7,5-7,75 (m, 2H), 7,63 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)	<0,000153	>245019
P62	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,86 - 2,04 (m, 2 H) 2,39 (t, J=7,03 Hz, 2 H) 4,35 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 4,53 (q, J=8,50 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,68 (s, 1 H) 7,06 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H)	0,000539	81459
P63	Cl	CONH ₂			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,84 - 0,94 (m, 2 H), 1,02 - 1,11 (m, 2 H), 1,18 - 1,31 (m, 2 H), 1,44 - 1,64 (m, 2 H), 2,88 - 2,96 (m, 1 H), 4,17 - 4,29 (m, 3 H), 4,37 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 6,85 - 6,95 (m, 1 H), 7,20 (dd, J=8,7, 4,6 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J=9,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,77 (br. s., 1 H), 7,85 (d, J=2,0 Hz, 1 H)	0,001113	>89869

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P64	Cl	CONH Me			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 (m, 2 H), 1,09 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 1,34 - 1,48 (m, 2 H), 2,11 - 2,28 (m, 3 H), 2,84 - 2,98 (m, 4 H), 4,22 - 4,35 (m, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 7,22 - 7,33 (m, 1 H), 7,63 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,15 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H)	0,006416	>3896
P65	Cl	CONH ₂			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) □ ppm 0,83 - 0,93 (m, 2 H) 1,00 - 1,15 (m, 2 H) 1,30 - 1,46 (m, 2 H) 2,05 - 2,24 (m, 2 H) 2,83 - 2,93 (m, 1 H) 4,28 (t, J=7,78 Hz, 2 H) 5,57 (s, 2 H) 6,84 - 6,95 (m, 1 H) 7,20 (dd, J=8,53, 4,52 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=8,78, 1,76 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J=9,29, 2,26 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=1,51 Hz, 1 H)	0,001103	>45348
P66	Cl	H			N	NMR: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,50 - 1,71 (m, 4 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H) 4,34 (t, J=5,65 Hz, 1 H) 4,45 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 4,94 - 5,01 (m, 2 H) 5,07 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,53 - 5,62 (m, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 7,13 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H)	0,00125	21581
P67	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,63 - 1,78 (m, 2 H) 2,20-2,36 (m, 2 H) 4,28 - 4,40 (m, 2 H) 4,94 - 5,00 (m, 2 H) 5,06 (t, J=6,50 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,51 - 5,62 (m, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 7,16 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,48 - 7,61 (m, 3 H) 8,30 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H)	0,00125	>85461

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P68	Cl	CONH- ciclopropilo			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,67 (br. s., 2 H), 0,73 (m, 2 H), (m, 2 H), 1,08 (d, J=5,3 Hz, 2 H), 1,42 (m, 2 H), 2,18 (m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 4,28 (m, J=7,0 Hz, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 7,20 - 7,34 (m, 1 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 8,23 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 8,36 (br. s., 1 H), 8,41 (br. s., 1 H)	0,012589	249
P69	Cl	CONH Me			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,36 - 1,59 (m, 2 H) 2,17 (m, 2 H) 2,80 - 3,01 (m, 3 H) 4,29 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 4,90 (q, J=7,50 Hz, 2 H) 5,67 (s, 2 H) 7,30 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,07 - 8,22 (m, 1 H) 8,28 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H)		
P70	Cl	CONH ₂			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,38 - 1,54 (m, 2 H) 2,07-2,26 (m, 2 H) 4,28 (t, J=6,90 Hz, 2 H) 4,90 (q, J=9,03 Hz, 2 H) 5,70 (s, 2 H) 7,30 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,51 - 7,81 (m, 3 H) 7,87 (s, 1 H) 8,28 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H)		
P71	CN	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 - 0,94 (m, 2 H) 1,04-1,11 (m, 2 H) 1,67 (m, 2 H) 2,29 (m, 2 H) 2,92 (tt, J=6,84, 3,45 Hz, 1 H) 4,40 (t, J=7,78 Hz, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 6,62 (s, 1 H) 7,03 (t, J=7,53 Hz, 1 H) 7,09 (t, J=7,53 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,66, 1,38 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=1,00 Hz, 1 H)		

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P72	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 - 1,07 (m, 2 H), 1,12 (s, 6 H), 1,17 (d, J=5,3 Hz, 2 H), 1,38 - 1,50 (m, 2 H), 1,65 (m, J=8,0 Hz, 2 H), 2,94 (tdd, J=7,0, 7,0, 3,6, 3,5 Hz, 1 H), 4,21 (t, J=7,8 Hz, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 2 H), 7,20 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,29 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H)	0,001585	24273
P73	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 (s, 5 H), 1,36-1,49 (m, 2 H), 1,66 (m, J=7,78, 7,78 Hz, 2 H), 4,19 (t, J=7,78 Hz, 2 H), 5,04 - 5,18 (m, 4 H), 5,25 (s, 2 H), 5,53 - 5,70 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 7,13 (dd, J=8,50, 1,80 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H)	0,003162	15070
P74	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 (s, 6 H), 1,36-1,49 (m, 2 H), 1,55 - 1,71 (m, 2 H), 4,17 (t, J=7,78 Hz, 2 H), 4,51 (q, J=8,53 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,02 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J=8,30, 2,00 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H)	0,003162	15708
P75	Cl	H			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,94 (br. s., 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,07 - 3,20 (m, 2 H), 4,39 (t, J=7,40 Hz, 2 H), 4,90 - 5,02 (m, 2 H), 5,07 (t, J=6,53 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,55 (m, J=6,40, 6,40 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,91 - 7,06 (m, 1 H), 7,16 (dd, J=8,91, 1,38 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,43 - 7,61 (m, 3 H)		

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	Actividad WT EC ₅₀ (µM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
P79	Cl	H			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,94 (m, 2 H) 1,02 - 1,09 (m, 2 H) 1,80 - 1,92 (m, 2 H) 2,55 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 2,86 - 3,01 (m, 1 H) 4,31 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 6,92 (dq, J=9,00, 2,50 Hz, 1 H) 7,15 (td, J=9,29, 2,26 Hz, 2 H) 7,22 (dd, J=8,53, 4,77 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=2,01 Hz, 1 H)		
P80	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,82 - 0,96 (m, 2 H) 1,00 - 1,12 (m, 2 H) 1,46 - 1,67 (m, 2 H) 1,88 - 2,05 (m, 2 H) 2,91 - 3,04 (m, 1 H) 4,19 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,40 (s, 1 H) 7,09 (dd, J=8,53, 1,76 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H)		
P81	Cl	H			C-H			

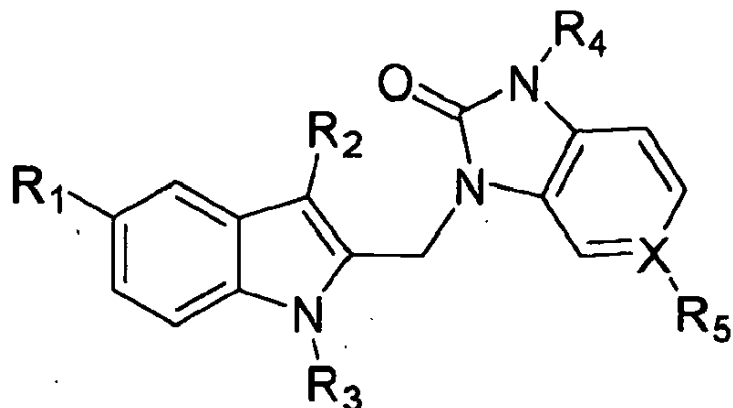
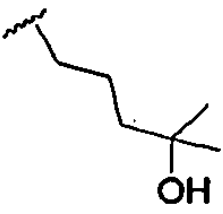
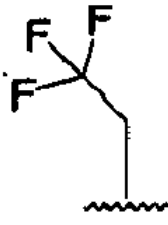
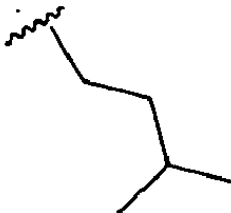
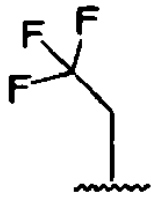
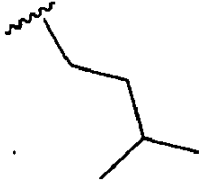



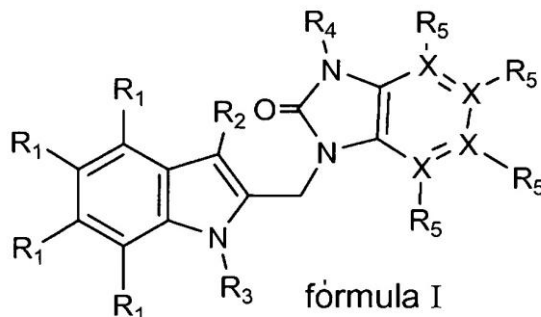
Tabla 4

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅
P82 P83 P84		CONH ₂			N CH CF
P85 P86 P87		CONH ₂			N CH CF
P88 P89 P90		CONH ₂			N CH CF
P91 P92 P93		CONH ₂			N CH CF
P94 P95 P96		CONH ₂			N CH CF

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅
P97 P98 P99	Cl	CONH ₂			N CH CF
P100 P101 P102	Cl	CONH ₂			N CH CF
P103 P104 P105	Cl	CONH ₂			N CH CF

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), un *N*-óxido, una sal por adición, una amina cuaternaria, un complejo metálico o una forma estereoquímicamente isómera del mismo;



5 en donde cada X es independientemente C o N;

R₁ se selecciona del grupo de H, halógeno, alcoxi C₁-C₆, CF₃ y OCF₃;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆ y CO(R₇);

R₃ es -(CR₈R₉)_n-R₁₀;

10 R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alquenilo C₂-C₁₀, SO₂-R₈, CH₂CF₃, SO₂CH₃ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R₅ está presente cuando X es C y se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, CO(R₇), CF₃ y halógeno;

R₅ está ausente cuando X es N;

15 R₇ se selecciona del grupo que consiste en OH, O(alquilo C₁-C₆), NH₂, NHSO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, NHSO₂NHCH₃, NHSO₂(alquilo C₁-C₆), NHSO₂(cicloalquilo C₃-C₇) y N(alquilo C₁-C₆)₂, NR₈R₉, NR₉R₁₀;

n es un número entero de 2 a 6;

R₈ y R₉ se eligen cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇ o R₈ y R₉ tomados juntos forman un anillo alifático de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, S, O;

20 R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, OH, CN, F, CF₂H, CF₃, C(=NOH)NH₂, CONR₈R₉, COOR₈, CONR₈SO₂R₉, CON(R₈)SO₂N(R₈R₉), NR₈R₉, NR₈COOR₉, OCOR₈, NR₈SO₂R₉, SO₂NR₈R₉, SO₂R₈ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

2. Un compuesto según la reivindicación 1,

en el que

25 R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alquenilo C₂-C₁₀, SO₂-R₈ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno.

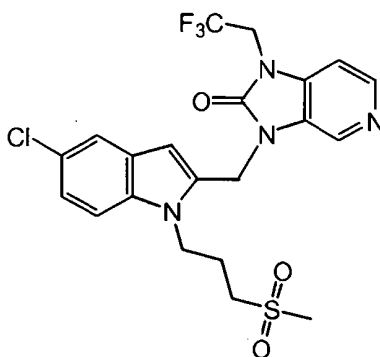
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que R₁ en la posición *para* con respecto a N-R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y todas las otras R₁ son H.

30 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₁ se selecciona del grupo que consiste en bromo y cloro.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y CO(R₇).

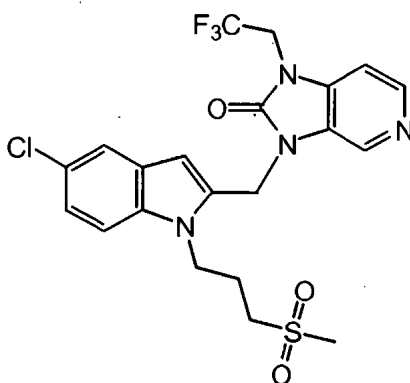
35 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, I y CONH₂.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_3 comprende una cadena $-(CR_8R_9)_n$ en la que R_8 y R_9 son H y n es 2-4.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_{10} se selecciona del grupo que consiste en F, CF_3 , OH, SO_2R_8 y CN, siendo R_8 preferiblemente metilo.
- 5 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_4 es cicloalquilo C_3-C_7 , preferiblemente ciclopropilo o CH_2CF_3 .
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_4 es isopropilo.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_4 es oxetan-3-ilo.
- 10 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la X en la posición para con respecto a N- R_4 es C y la R_5 en esa X es F.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que una X es N y las otras X son C, estando el N preferiblemente en la posición *para* con respecto a N- R_4 .
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que como mucho una R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno y las otras R_5 son H.
- 15 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que todas las R_5 son H.
17. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



o un N-óxido, una sal por adición, una amina cuaternaria o un complejo metálico del mismo.

18. El compuesto según la reivindicación 17, en donde el compuesto es

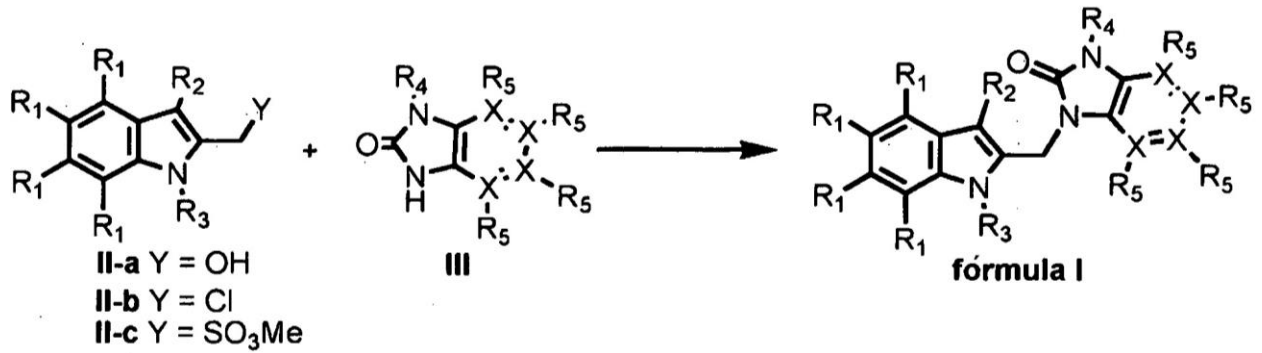


- 20 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para el uso como un medicamento.
20. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
- 25 21. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 20, comprendiendo dicho procedimiento mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

22. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para el uso como un medicamento para inhibir la replicación de RSV.

23. Un procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, comprendiendo dicho procedimiento acoplar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en II-a, II-b y II-c con un compuesto III, dando como resultado derivados de fórmula (I) con todos los sustituyentes R y X que tienen un significado según la reivindicación 1.

5



24. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de RSV.